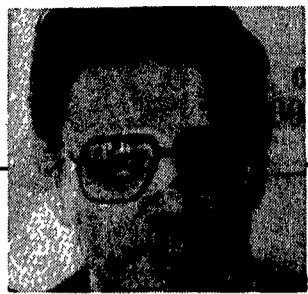


Quale
farmaco
per il 2000/3



Nostra intervista al direttore della prima clinica medica del Policlinico di Milano, Carlo Zanussi
I rapporti tra Università, ministero ed industrie



Carlo Zanussi

«Pianeta immunologia? Più grande della fisica teorica»



Quando parliamo di immunologia la mente corre immediatamente alla malattia di questi anni: l'Aids. Ma non tutto è racchiudibile in questo terribile flagello. Ce ne parla il direttore della prima clinica medica del Policlinico di Milano, Carlo Zanussi, una «stella» internazionale. Segni di ripresa della ricerca farmaceutica anche se sono auspicabili superamenti di ostacoli amministrativo-burocratici.

SERGIO VENTURA

MILANO «L'averne della lotta contro i tumori e le infezioni virali passa obbligatoriamente per la strada dell'immunoterapia». Il professor Carlo Zanussi, direttore della prima clinica medica del Policlinico, «stella» internazionale dell'immunologia, mette subito le carte in tavola. Affronta un terreno che non esita a definire «più complesso perfino della fisica teorica». Un terreno, comunque, in piena espansione. Specialmente negli ultimi dieci anni, spesso associata ai trapianti d'organo, questa branca della scienza medica ha conosciuto un autentico boom. Perfino termini come ciclosporina, il farmaco antirigetto, o interferone, se non proprio popolari, certo non appaiono più una esclusiva dell'élite in camice bianco. I segni di un auspicabile, ulteriore sviluppo della ricerca farmaceutica non mancano, sebbene in Italia incontrino qualche ostacolo. Ascoltiamo

ancora il professor Zanussi: «Abbiamo troppe lentezze, pastoie burocratiche infinite. Per usare nuove terapie molti medici si vedono costretti a muoversi a proprio rischio e pericolo. Invece se si intende agire e muovere, incrementare davvero la ricerca, è indispensabile agevolare i circuiti di conoscenza e comunicazione. I rapporti fra industria, Università, ministero, vanno snelliti. Arrivo a sostenere che nei casi di gravi malattie che minacciano la vita, come il cancro o l'Aids, i farmaci con funzione terapeutica dovrebbero poter essere usati subito. Vorrei tempi di latenza, di attesa dell'autorizzazione ministeriale, non più lunghi di qualche settimana». La realtà è oggi ben diversa. Dal momento della domanda di registrazione alla via libera per il nuovo prodotto passano in medi uno, due anni. E prima della richiesta i laboratori hanno già superato scogli car-

tece alti una spanna. Ma detto ciò, verrebbe da obiettare, la proposta-Zanussi non rischia di favorire anche gli speculatori, i mercanti di medicina senza scrupoli? «Un momento - replica il professore -, la direzione farmaci del ministero della Sanità deve usare una particolare attenzione nei confronti per essere certa di affidare al pubblico prodotti sicuri. Vanno scelti solo quei centri affidabili, attrezzati per fare in tempi brevi trials terapeutici controllati. Uno di questi può essere l'Istituto dei tumori di Milano». Il problema della risposta immunologica, cioè il funzionamento dei meccanismi di difesa dell'organismo dalle infezioni o da sostanze estranee (tipico il caso dei trapianti) investe un sempre maggior numero di condizioni morbose. Diventa dunque estremamente importante conoscere i sistemi biologici di riproduzione qualora si intenda puntare sulla eventuale inibizione, sull'esaltazione o sulla regolazione delle risposte. Zanussi cita un elenco di malattie: diabete giovanile o insulino dipendente, la maggior parte delle artriti, tutti i disturbi della tiroide, gli stessi tumori. Sono, in sostanza, i settori di elezione per la moderna immunologia. «Il nuovo campo che sta assumendo rilievo anche in termini applicativi, è quello

degli stretti rapporti fra risposta endocrina, risposta del sistema nervoso centrale e sistema immunitario - osserva Carlo Zanussi -. Le notizie che si hanno vengono da ogni paese del mondo, Italia inclusa. Non abbiamo complessi di inferiorità. Ci sono ottime scuole a Milano, Genova, Roma, Bari. Col risultato che gli ora disponibili, per esempio di gammaglobuline in quantità (proteine costituenti il plasma sanguigno strettamente associate ai meccanismi depressivi delle malattie, ndr) e addirittura di gammaglobuline selettive verso determinati virus patogeni che permettono profilassi e trattamenti mirati». I risultati sono soddisfacenti? «Direi ottimi in tutte le malattie dovute a carenze di anticorpi di tipo congenito o secondario. Per esempio nel meloma. Altre applicazioni importanti sono le terapie sostitutive di carenze ormonali. Una situazione esemplare è offerta dalla ghiandola del timo, centro motore e regolatore del sistema immunitario. Oggi si ottengono ormoni del timo di genere estrattivo, da animale, oppure sintetico. La loro disponibilità consente il riequilibrio di carenze che, per esempio, nei vecchi sono fisiologiche».

Il vantaggio di elementi in grado di rafforzare le difese immunitarie non si arresta qui. Da un paio d'anni anche in Italia la biotecnologia ha prodotto in laboratorio l'interferone. Si tratta di una proteina, scoperta trent'anni fa, generata dalle cellule durante l'insorgere di una infezione virale. Questa proteina, agendo su un'altra cellula, si mostra capace di proteggerla da nuovi agenti patogeni. «Insieme all'interleuchina due viene impiegata in talune forme di tumori maligni e di leucemie. Si ottengono buoni risultati nella remissione della malattia, se non proprio nella guarigione - spiega il professor Zanussi - L'interferone fornisce gli esiti più interessanti nel melanoma maligno, nei tumori renali, nella leucemia capelluta, dove la remissione tocca l'80%. L'interleuchina due, invece, è in fase nettamente sperimentale. È un ormone in grado di promuovere lo sviluppo di linfociti che si rivelano attivi nei confronti del tumore. In Italia non abbiamo ancora le idee chiare sui dosaggi e sul metodo di somministrazione più adatto. Credo però che i risultati brillanti e risolutivi si otterranno dall'impiego delle diverse sostanze biologiche attive in combinazione con altri farmaci. Del resto già ora i principali centri di ricerca terapeutica nell'Aids adottano simultaneamente antivirali e immunomodulatori».

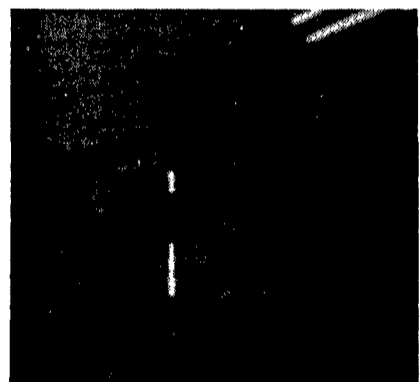
L'immunoterapia si raccomanda anche quando occorre ristabilire un equilibrio del sistema immunitario compromesso come avviene nelle allergie. Quando infatti l'organismo sviluppa una eccessiva produzione di anticorpi reaginici bisogna tentare di reprimere la risposta per riportarla nei limiti normali. «Le biotecnologie ci hanno permesso di disporre di grosse quantità di sostanze naturali che il nostro organismo produce. L'interferone è uno dei più noti - ricorda il professor Zanussi -. La scienza di base indica che esistono altri principi attivi elaborati da cellule immunologiche quali i fattori di crescita delle cellule del sangue. In un prossimo futuro li potremo utilizzare non solo là dove siamo carenti, ma anche per esaltare determinate funzioni. Penso alle anemie rigenerative il cui fattore di crescita può risolvere problemi oggi affrontabili solo con le trasfusioni. E si sa che le trasfusioni danno effetti collaterali pesanti. Baltere con successo questa nuova via rappresenterebbe un grosso vantaggio per i malati, sarebbe una risposta sostitutiva». All'ospedale americano di Bethesda si sono già mossi i primi passi in questa direzione. Un buon esempio per l'Italia. Purché, beninteso, ci siano orecchie ed occhi disposti a raccogliercelo.

A colloquio con il farmacologo Bruno Silvestrini Ecco la ricetta: ricerca di base e farmaci innovativi

ROMA Grande spazio alla ricerca di base, gusto del rischio e stretti rapporti di collaborazione con le università e i centri di ricerca più prestigiosi. In questa formula si condensa la filosofia su cui è basato il successo di alcuni centri di ricerca privati italiani. A un'osservazione superficiale, le imprese di dimensioni relativamente contenute sembrerebbero destinate a rimanere schiacciate nella lotta tra i colossi, le multinazionali del settore, per la conquista dei mercati internazionali. I dati sembrerebbero confermare questa tendenza: il 63 per cento del mercato farmaceutico italiano è già in mano ad aziende straniere. L'esperienza sta però dimostrando che non solo lo spazio esiste, ma che attraverso il perseguimento di una strategia adeguata, molto legata alla ricerca di base, è possibile affacciarsi alla scena internazionale attraverso la realizzazione di farmaci innovativi in grado di sconfiggere le patologie fino a oggi senza cura o di sostituire, partendo da approcci radicalmente nuovi, i vecchi farmaci, meno efficaci e spesso più tossici. «La nostra ricerca, mirata essenzialmente alla creazione di farmaci di nuova concezione - spiega il dott. Renato Corbelli, segretario generale dell'Istituto di ricerca Angelini -, comporta grossi investimenti nel campo della ricerca di base. I dati parlano chiaro mentre complessivamente, nel mondo, solo l'8 per cento dei fondi per la ricerca è destinato alla ricerca di base, questa voce rappresenta ben il 32 per cento nel nostro Istituto. E ricerca di base significa ottenere farmaci nuovi non solo sotto il profilo della composizione chimica, ma anche sotto quello del meccanismo d'azione. «I risultati ottenuti in più di trent'anni danno ragione a questa impostazione - continua il dott. Corbelli - e pongono il nostro Istituto all'avanguardia. Dal 1955 a oggi, nell'ambito dei programmi di studio nei campi dell'infiammazione, dell'oftalmologia, delle malattie mentali, dell'oncologia, solo per citare i più impor-

La ricerca farmaceutica italiana non è necessariamente destinata a restare schiacciata tra le grandi multinazionali: la strada da percorrere è quella della ricerca di base e della produzione di farmaci innovativi. Sotto questo profilo assume sempre più rilevanza il rapporto tra centri di ricerca pubblici e privati. Produrre nuove medicine richiede anni di ricerche e investimenti di centinaia di miliardi.

PIETRO STRAMBA-BADIALE



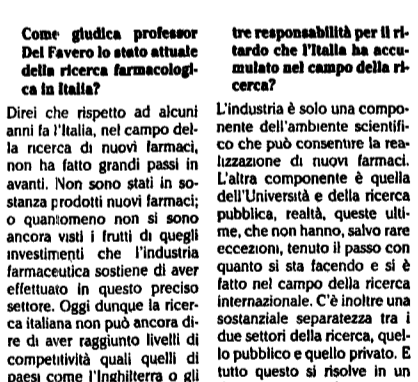
anti, è stata realizzata una serie di farmaci di concezione completamente originale, che per le loro caratteristiche hanno ottenuto successo nei mercati internazionali più importanti. È il caso, per fare un esempio, del Trazodone, un antidepressivo che agisce in modo fisiologico innalzando la soglia critica del dolore mentale un farmaco completamente diverso dai tradizionali antidepressivi tricyclici, caratterizzati tra l'altro da importanti effetti collaterali. Intermetate frutto della nostra ricerca, oggi questo farmaco è ai primi posti tra gli antidepressivi nel mondo, e come molti altri nostri prodotti fortemente innovativi è presente sul mercato, col nostro marchio o tramite licenziatari, in oltre una cinquantina di paesi. «La realizzazione di un farmaco di nuova concezione - spiega il prof. Bruno Silvestrini, docente di Farmacologia

oltre che necessario, del tutto naturale. Con reciproci vantaggi e con vantaggi, ovviamente, per la collettività. Come si articola in concreto il rapporto con l'università? Gli studi di importanza critica per lo sviluppo di un progetto di ricerca vengono condotti dall'Istituto di ricerca Angelini con la collaborazione di centri di grande prestigio internazionale come ad esempio, per citarne solo uno, lo Sloan Kettering Center di New York. Tale impostazione aiuta anche a comprendere come sia stato possibile realizzare un così grande numero di farmaci innovativi con mezzi relativamente modesti. In tutto ciò, ovviamente, la qualità del ricercatore gioca un ruolo determinante. Mi preme poi sottolineare che l'Istituto non è condizionato da programmi commerciali contingenti anche se, ovviamente, la sua attività è resa possibile dai proventi derivanti dalla commercializzazione dei suoi farmaci, che oggi rappresentano circa il 90 per cento del fatturato farmaceutico del gruppo Angelini. In questo senso va letta anche la nostra scelta di sviluppare, ovviamente quando ce ne sono i presupposti, i cosiddetti «orphan drugs», farmaci destinati alla cura di malattie gravi ma sprovviste di un mercato che giustifichi investimenti di una certa entità. Si tratta di un problema molto delicato, e affrontarlo significa porre la ricerca farmaceutica veramente al servizio dell'uomo. A questo proposito, quanto costa e quanto tempo richiede la produzione di un nuovo farmaco? Per arrivare alla commercializzazione di un farmaco innovativo, frutto di una ricerca originale, occorrono diversi anni, ormai più di dieci, tra ricerca di base, sperimentazione, test di controllo e registrazione. I costi sono molto elevati, nell'ordine delle centinaia di miliardi: basti pensare che solo per le verifiche tossicologiche, che sono uno dei passaggi obbligati, occorrono oggi diversi miliardi di lire

Intervista al farmacologo Albano Del Favero E' vero non si fa molto ma non tutto è detto

Continuiamo la nostra inchiesta sull'industria farmaceutica con interviste e interventi di esperti del settore. A che punto è la ricerca nel nostro paese? Quali collegamenti con il mondo universitario? Queste domande le abbiamo girate al professor Albano Del Favero, primario dell'Istituto di clinica medica dell'Università degli Studi di Perugia, da anni impegnato nella ricerca clinica.

FRANCO ARCUTI



Come giudica professor Del Favero lo stato attuale della ricerca farmaceutica in Italia? Direi che rispetto ad alcuni anni fa l'Italia, nel campo della ricerca di nuovi farmaci, non ha fatto grandi passi in avanti. Non sono stati in sostanza prodotti nuovi farmaci; o quantomeno non si sono ancora visti i frutti di quegli investimenti che l'industria farmaceutica sostiene di aver effettuato in questo preciso settore. Oggi dunque la ricerca italiana non può ancora dire di aver raggiunto livelli di competitività quali quelli di paesi come l'Inghilterra o gli Stati Uniti. Il numero e la qualità dei farmaci italiani che potremmo definire realmente competitivi sono ancora molto ridotti. Eppure gli industriali farmaceutici del nostro paese sostengono di aver investito molto in questi anni nella ricerca. È possibile che sia così, anche se è difficile vedere chiaro in questo settore e comunque detti investimenti interessano solo poche industrie italiane. Inoltre i tempi necessari perché i risultati di questi investimenti possano dare frutti sono molto lunghi. Ed oggi sono ancora più lunghi anche in rapporto alle tecnologie utilizzate per ottenere farmaci davvero innovativi. E di questo, e bene sottolineare, non può certamente essere data la colpa solo all'industria. Esistono quindi anche al-



preferito destinare queste risorse all'estero. E questo perché è più facile raggiungere accordi con istituzioni universitarie straniere che non italiane, o per aprirsi la strada ai mercati internazionali. In quale direzione la ricerca italiana dovrebbe compiere passi in avanti? È difficile rispondere ad una domanda di questo tipo e sarebbe presuntuoso da parte mia ritenere di avere ricette preconfezionate in mano. Esprimi, quindi, solo alcune modeste opinioni, per quello che un ricercatore clinico può sapere. Devo dire che l'industria farmaceutica italiana non ha nulla da imparare, soprattutto per quel che riguarda l'aspetto tecnologico, e la capacità dei nostri tecnici in questo senso è ampiamente riconosciuta. Quello che forse manca all'industria farmaceutica italiana è una «dimensione» tale che le consenta di varcare le frontiere nazionali per imporsi nel sistema industriale mondiale, dove vengono appunto governati i processi della ricerca. Ma soprattutto bisognerebbe fare dei

passi in avanti nel modo di fare ricerca: superare le tecnologie oggi ancora in uso nel nostro paese, e cioè la ricerca di nuovi farmaci attraverso lo screening, adottando sempre più nuovi metodi di ricerca che si stanno facendo avanti. La produzione di farmaci, cioè, si dovrebbe attuare sulla base di una comprensione maggiore dei meccanismi patogeni delle malattie, per ottenere quindi dei prodotti che possano intervenire in modo concreto sulla malattia. È su questo campo che la nostra industria deve giocare una forte scommessa. Anche perché le multinazionali straniere non stanno investendo grosse risorse solo all'estero, ma anche nel nostro paese, sfruttando appunto le grandi capacità di ricerca dei nostri tecnici. Sarebbe un errore che la ricerca italiana rimanesse esclusa da tali nuovi orizzonti. Lei prima sottolineava l'importanza della dimensione per l'industria farmaceutica. Perché questo? Perché l'internazionalizzazione della ricerca e del mercato sono elementi che vanno insieme. E quindi o la dimensione dell'industria è tale da poter investire in questo settore in maniera adeguata, oppure si è tagliati fuori. In sostanza per le piccole aziende fare ricerca sta diventando sempre più difficile, anche se non impossibile. Siamo dunque destinati, anche in questo campo, ad una mondializzazione dell'industria e quindi della ricerca? È innegabile che è già in atto una internazionalizzazione forte di questi processi. Ma se l'Italia saprà investire in questo settore, se saprà favorire l'industria che fa la vera ricerca, se saprà stimolare davvero la ricerca universitaria, non avrà nulla da temere rispetto ai processi di mondializzazione della ricerca.