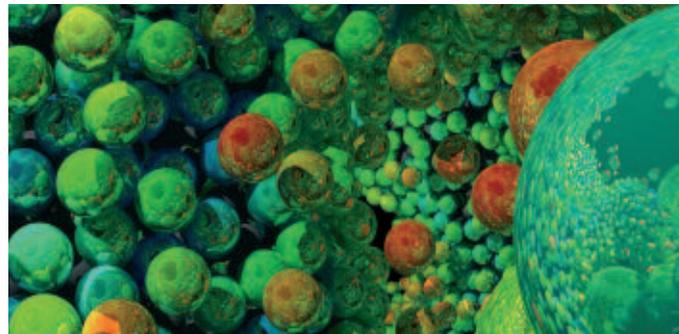


Sicuramente vi sarà capitato di imbattervi, durante il rituale esame periodico dei nuovi articoli nei giornali scientifici, in lavori che catturano il vostro interesse. A causa (o meglio, per merito!) di questa rubrica, io metto da parte lavori e review, dividendoli e catalogandoli per argomento, per poi commentarli. Un piccolo gruppo di lavori mi si è presentato oggi sotto il titolo “Mi ero sbagliato!”: lungi dal credere che i lettori siano interessati nei miei personali errori, una breve analisi di questi tre lavori potrà suscitare interesse e magari creare un dibattito interessante a riguardo di temi di attualità.

È opinione ormai comune che l'impatto delle cosiddette “nuove tecnologie”, e in particolare lo screening biologico ad alta capacità, o high throughput screening (HTS), e la chimica combinatoria, o high throughput chemistry, non sia stato significativo: a dire il vero, questa è l'opinione dei più equilibrati fra i critici, mentre molte voci si sono levate contro l'enorme spreco di fondi e di tempo/lavoro per ottenere pochi risultati di bassa qualità. Io stesso, pur coltivando una frequentazione assidua con le discipline in questione, ho iniziato presentazioni e contributi scritti citando le aspettative spesso disattese di HTS e combichem sul processo di ricerca di nuovi farmaci. Leggendo però una review recente presentata da un ricercatore e da un analista di GSK (E.F. Schmid, D.A. Smith, *Drug Discovery Today*, 2006, **11**, 775), mi sono dovuto almeno parzialmente ricredere e rincuorare, da buon cultore delle tecnologie “utili” per i processi di ricerca.

Gli autori presentano una lucida analisi dal titolo “*R&D Technology investments: misguided and expensive or a better way to discover medicines?*”, e a mio avviso dimostrano come le nuove tecnologie abbiano influenzato la scoperta di nuovi farmaci in una maniera forse non facilmente osservabile, ma non per questo meno importante. Questa dimostrazione avviene sia in maniera tipicamente “analitica”, osservando quanto negli ultimi decenni le nuove tecnologie (a partire dalla biologia molecolare, introdotta su scala industriale a partire dagli anni Novanta) abbiano permesso di scoprire e validare nuovi target biologici, e di identificare nuovi principi attivi poi divenuti farmaci a meccanismo d'azione innovativo; che (altrettanto, se non più importante!) attraverso l'esame di 8 casi pratici riguardanti farmaci in commercio, oppure linee di ricerca di particolare interesse, che hanno beneficiato di approcci ad alta capacità, sia biologici che chimici.

Un secondo lavoro (J. Delaney *et al.*, *Drug Discovery Today*, 2006, **11**, 839) si occupa della ricerca in campo agrochimico. Il provocatorio titolo “*Modern agrochemical research: a missed opportunity for drug discovery?*” mi ha colpito: ma come, la ricerca agrochimica



non è un “parente povero” della ricerca farmaceutica, comprendente spesso (se non solo) molecole tossiche ed aspecifiche la cui rilevanza in termini di chemotipi sfruttabili a scopo terapeutico è poca o punta? Così credevo, ma mi sono ricreduto dopo un'analisi dei dati presentati dai ricercatori di Syngenta.

Iniziamo con una domanda: considerando da una parte i dieci farmaci più venduti nel mondo, e dall'altra i dieci prodotti per l'agricoltura pure più venduti, se vi chiedessi quale fra i due insiemi è meno tossico per l'uomo, quale sarebbe la vostra risposta? Utilizzando come parametro la dose letale nel ratto, e i dati dell'anno 2003, vi sorprenderà sapere che il valore medio per i dieci farmaci è di 2,51 g/chilo, mentre per i prodotti agrochimici è di 2,42 g/chilo, cioè solo marginalmente più basso. Nel dettaglio, solo due fra i farmaci ma quattro fra gli agrochimici superano i 5 g/chilo. Pur non essendo la dose letale un parametro ideale, se ne evince che in entrambi i casi la tossicità dipende dal chemotipo (ed entrambe le classi di composti hanno rappresentanti ottimi e pessimi al loro interno!) e dal dosaggio. Un pregiudizio poi vuole che i pesticidi siano dappertutto e in dosi massicce: il lavoro qui citato garantisce che il dosaggio per unità di terreno è diminuito, a causa delle migliori proprietà dei prodotti moderni, di circa mille volte dagli anni Sessanta (da 1-10 kg/ettaro all'attuale 10 g/ettaro o meno). Quanto a specificità, i 300 pesticidi introdotti sul mercato dal 1980 agiscono su uno specifico target molecolare, spesso con potenza nanomolare, proprio come i farmaci. Spesso si dice anche che i chemotipi agrochimici siano molto diversi da quelli farmaceutici. Gli autori provano invece il contrario: ad esempio, una lista dei più comuni sostituenti contenuta nelle strutture all'interno del Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC) Database ricorre con frequenza simile nel CMC e nel Pesticide Manual; inoltre la maniera in cui ricercatori farmaceutici od agrochimici assemblano le loro collezioni per screening di attività da fornitori è simile, e spesso largamente sovrapponibile in termini di strutture prescelte. Interessante, non è vero?

Per finire, vorrei citare un altro lavoro recente (F.J. Cohen, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, **5**, 285) dal titolo "Entry order as a consideration for innovation strategies". Avendo lavorato per molto tempo nel settore farmaceutico ed in aziende private, ho incontrato strenui sostenitori del "first to market", che rivendicano l'importanza di accedere per primi ad una popolazione di pazienti in disperata attesa di un farmaco innovativo efficace; ma anche un gruppo (sempre crescente negli ultimi anni) di sostenitori dei cosiddetti "fast-followers", o "me-too", o "follow-on", che sfruttano i problemi incontrati dal primo prodotto sul mercato con un meccanismo innovativo, per fornire rapidamente un analogo che risolva i maggiori inconvenienti percepiti dal medico e dal paziente. Personalmente, non ho mai avuto la netta impressione che gli uni o gli altri fossero nel giusto, ma credevo che dati solidi e certi permettessero una razionalizzazione.

L'articolo qui citato, invece, mi dimostra che nulla è prevedibile nell'ipotizzare il successo di un farmaco sul mercato in dipendenza dalla sua entrata come primo, quinto o decimo nel mercato stesso.

Gli autori, ad esempio, hanno considerato i componenti di 11 classi importanti di farmaci in dipendenza dal loro ordine di commercializzazione negli Stati Uniti. Fra essi, 4 classi sono chiamate "pioneer dominant", dove il primo arrivato ha ottenuto risultati eclissanti tutti gli analoghi successivi (ad esempio, il Viagra nel campo delle disfunzioni erettile); altre 4 sono definite "early entrant accessibile", dove il mercato è stato monopolizzato da uno o pochi analoghi arrivati immediatamente dopo un primo farmaco che, però, ha avuto pur sempre un buon successo (ad esempio, il Paxil nel campo degli ansiolitici/antidepressivi, dove il Prozac era apparso per primo); e 3 classi di "follow-on dominant", dove il pioniere è stato quasi annichito dal mercato, poiché composti successivi hanno presentato un profilo talmente superiore da garantirsi volumi di vendita enormi (ad esempio il Lipitor fra le statine, confrontato con l'iniziale Mevacor). Consiglio ai lettori l'attento esame di questo articolo, e presumo che probabilmente ognuno potrà formarsi opinioni più o meno significativamente diverse dalle mie: chi trovasse la formula magica, è pregato di contattarmi al più presto...