HIGHLIGHTS
TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it

Nell'afa le mie già limitate capacità tecnico-scientifiche sono ridotte al minimo. Quindi parlerò di fattori non scientifici che influenzano i risultati dei progetti di ricerca farmaceutici e di nuove tendenze nel far fronte a problemi di produttività ed efficienza; di quest'ultimo argomento parleremo poi, mentre oggi vi dirò di database chimici pubblici, di malattie rare e di produttività farmaceutica.

Iniziamo dal contributo più difficile da digerire (A.J. Williams *et al., Drug Discovery Today*, 2012, **17**, 685), perché estremamente tecnico.

Si analizza la qualità dei dati contenuti - strutture chimiche, dati di attività biologica od altre annotazioni descriventi un composto - in una decina di banche dati di pubblico dominio. Qui si giustifica la definizione di requisiti minimi da concordare nella comunità scientifica, per rendere più confrontabili ed affidabili i dati contenuti in ogni database. Sapevate che, digitando il nome *neomycin* - un antibiotico amino glicosidico - nella National Institute of Health Chemical Genomics Center Pharmaceutical Collection, o NPC, vi compaiono 26 diverse strutture, fra le quali non solo l'esatta **1** ma, ad esempio, le molecole **2** o **3** in Fig. 1? Per ognuno dei 26 composti citati la pagina scritta contiene la parola neomycin ed un controllo incrociato permette più o meno facilmente di trovare la struttura giusta. Molte volte, però, si trovano esempi come **4** e **5**, pure in Fig. 1: la prima è la struttura di NPC per la bufogenina, una tossina di rospo, mentre la seconda, con due stereocentri invertiti e tre determinati in confronto a **4**, è la reale struttura della bufogenina. Se volete saperne di più vi suggerisco una lettura del contributo: vi anticipo che, in maniera per me sorprendente, Wikipedia risulta avere qualità superiore a molte banche dati più specifiche…

Continuiamo con lo sviluppo di farmaci per malattie rare (K.N. Meekings *et al., Drug Discovery Today,* 2012, **17**, 660). Oltre al garantire almeno una terapia per pochi malati in passato discriminati, esistono motivi validi perché aziende farmaceutiche si indirizzino verso le *rare diseases*. Storicamente, il basso numero di pazienti e la ridotta caratterizzazione di queste malattie ha funzionato da deterrente; qui si mostra come le facilitazioni previste per l'*orphan drug development* - ridotti tempi di sviluppo, studi clinici semplificati, minor competizione, maggiori margini di guadagno - superino tali svantaggi e portino ad un *compound annual growth rate* - CAGR - medio del 10% nel decennio 2000-2010, rispetto ad un CAGR lievemente negativo per farmaci più tradizionali. Ci si può chiedere se la crisi porterà alla riduzione o alla cancellazione di queste facilitazioni: ad oggi, però, mi sembra che entrare nel settore sia una mossa giusta.

Finiamo con l'efficienza del settore farmaceutico nell'innovare - nuovi target biologici, composti innovativi. Volete dei numeri? Analisti di McKinsey (R. Berggren *et al., Nat. Rev. Drug Discovery,* 2012, **11**, 435) prevedono un aumento di guadagno per i farmaci innovativi nel quinquennio 2012-2016/9% delle vendite farmaceutiche globali, rispetto al periodo 2007-2011/7%; in crescita più le piccole molecole di sintesi che per i farmaci biotecnologici; una grande incidenza - 66% - dei prodotti derivanti da collaborazioni fra due o più enti pubblici o privati; il consolidamento dell'oncologia come area terapeutica leader, superando il 26% di prodotti in sviluppo del 2011; un leggero, costante incremento di prodotti innovativi lanciati sul mercato, dai 25 circa del decennio scorso fino ai 35 in media del quinquennio 2012-2016.

Ottimismo? Stemperiamolo con un'analisi sul calo della produttività farmaceutica (J.W. Scannell *et al., Nat. Rev. Drug Discovery,* 2012, **11**, 191). L'apparente contraddizione con la precedente analisi deriva dal non prendere in esame il futuro e dal considerare l'intero R&D farmaceutico; non voglio però riempirvi di numeri foschi, che potrete leggere da voi, quanto parlarvi dei quattro motivi addotti dagli autori. *Better than the Beatles*: se la gente avesse a disposizione gratuitamente tutte le canzoni dei Beatles e di ogni gruppo o cantante del passato, e se non si potesse annoiare, continuerebbe a comprare nuovi dischi e a stimolarne la produzione? I generici oggi a disposizione e le limitazioni finanziarie del mercato rendono il paragone calzante... *The cautious regulator*: le esigenze dei pazienti rendono ancor più difficile il superamento delle forche caudine regolatorie, per evitare nuove talidomidi. *Throw money at it*: negli scorsi decenni si è aumentato regolarmente il numero di addetti, e la spesa media in un progetto di ricerca farmaceutico. Se ora la spesa per l'R&D farmaceutico andrà in calando, come sperare che i risultati migliorino? *Basic research-brute force*: negli ultimi trent'anni si è investito su tecnologie che hanno aumentato la capacità del processo - più molecole sintetizzate, più saggi biologici in vitro, etc. - ma non hanno poi portato a maggior successo-lancio di più farmaci. Come rispondere a queste sollecitazioni? Gli autori propongono l'istituzione aziendale del CDDO, o *Chief Dead Drug Officer*: questo signore dovrebbe analizzare gli innumerevoli fallimenti di progetti all'interno di un'azienda, e creare raccomandazioni per diminuire l'*attrition rate* in futuri progetti, pubblicando poi tali risultati su riviste scientifiche. L'idea, pur se irrealizzabile, è meno balzana di quanto appaia…

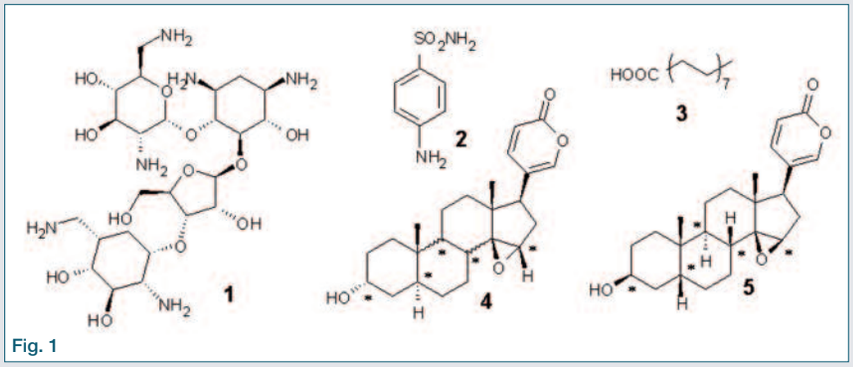

Fig. 1