

# NEGRI NEWS 127

MENSILE DELL'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI

www.irfmn.mnegri.it

SALUTE

## La nuova frontiera dei farmaci biotecnologici

**Le ricadute prevedibili delle biotecnologie sul piano terapeutico.**

**Alcuni esempi di come i progressi della biologia molecolare possono influenzare l'introduzione di nuove e più efficaci terapie.**

**Verso l'impiego di farmaci più individualizzati per ottimizzare i**

**benefici minimizzando gli effetti indesiderati per il singolo paziente.**

**Aumentate le possibilità di sintetizzare farmaci di complessa**

**produzione per altre vie. Lo scoglio del costo dei farmaci biotecnologici.**

Non vi è dubbio che le biotecnologie, un termine generico che oggi si collega strettamente ai progressi della biologia molecolare, abbiano cambiato sotto diversi aspetti il mondo del farmaco. In primo luogo possiamo ricordare che le conoscenze relative alla struttura ed alla funzione di un numero sempre crescente di proteine di interesse biologico permettono alla farmacologia di identificare nuovi bersagli nella speranza di ottenere nuove terapie. Ad esempio la conoscenza dei fattori che stimolano la divisione cellulare offre la possibilità di sviluppare nuove molecole ad azione antitumorale più mirata e possibilmente più specifica. Se pensiamo che il genoma umano contiene dai 120.000 ai 140.000 geni e che ognuno di questi geni presiede alla sintesi di una o più proteine con diverse caratteristiche funzionali, è chiaro che si prospettano innumerevoli nuove possibilità di influenzare funzioni dell'organismo le cui alterazioni possono essere alla base delle diverse patologie.

### Le applicazioni farmacologiche

Non solo, ma le nuove tecnologie, attraverso l'impiego dell'ingegneria genetica, permettono di modificare in modo relativamente rapido cellule ed interi organismi facilitando lo sviluppo di modelli sperimentali più attinenti alla patologia umana. Ad esempio, la modifica del gene per la superossido dismutasi (SOD) ha permesso di ottenere topi che sviluppano una patologia simile alla sclerosi laterale amiotrofica, una grave malattia degenerativa del sistema nervoso. L'impiego di questo modello può facilitare lo sviluppo di farmaci in grado di contrastare la sintomatologia osservabile in questi animali e divenire perciò candidati per la sperimentazione umana. Ancora, l'utilizzo della biologia molecolare, accanto ad altri approcci, può permettere conoscenze più approfondite sul meccanismo d'azione dei farmaci già disponibili. Ad esempio, l'aver stabilito che i farmaci antinfiammatori non steroidei agiscono bloc-

cando contemporaneamente due enzimi che sintetizzano i mediatori chimici del dolore e dell'infiammazione, le prostaglandine, ha permesso d'identificare farmaci che bloccando solo uno dei due enzimi mantengono l'effetto terapeutico con minori effetti collaterali a carico del tratto gastrointestinale.

In secondo luogo, esiste tutta un'altra serie di conoscenze che può aiutare un impiego più individualizzato dei farmaci. È noto, infatti, che lo stesso farmaco, alla stessa dose, non ha effetti uguali su tutti i pazienti. Una parte di questa variabilità

dipende dal fatto che ogni individuo ha un suo modo caratteristico di assorbire, eliminare e trasformare in altre sostanze chimiche il farmaco somministrato. La conoscenza del profilo e dell'espressione dei geni che codificano per gli enzimi che metabolizzano i farmaci, potrà permettere in futuro di realizzare per ogni farmaco dosaggi e tempi di somministrazione che ottimizzino per ogni paziente gli effetti benefici, minimizzando gli effetti indesiderati.

### Nuove possibilità produttive

In terzo luogo, le biotecnologie hanno permesso di migliorare considerevolmente la produzione di farmaci che non possono essere sintetizzati chimicamente, ma richiedono la presenza di cellule, di lieviti o di microorganismi. La produzione è stata dapprima effettuata per principi attivi che dovevano venire estratti da materiali biologici complessi. Ad esempio, prima dell'era biotecnologica, l'ormone della crescita veniva estratto dall'ipofisi per essere utilizzato nella terapia del nanismo. Ciò comportava gravi danni alla

**SILVIO GARATTINI**

(continua in ultima pagina)

RIVISTE DELL'ISTITUTO

## IL NUMERO 92 DI RICERCA&PRATICA

*Questo fascicolo della rivista si apre con una riflessione sulla situazione della farmacovigilanza in Italia, prendendo come spunto l'iperplasia gengivale da calcio-antagonisti, un effetto collaterale per fortuna non grave, poco noto alla grande maggioranza dei medici.*

*Il tema è da anni quello del flusso di informazioni: classicamente dai medici verso i centri di farmacovigilanza, ma anche, e in modo altrettanto importante, da questi ultimi verso i medici. La disponibilità a ricercare e a segnalare gli effetti avversi dei farmaci, oggi estremamente limitata tra i medici, può e deve essere stimolata restituendo ai segnalatori in tempi brevi riscontri positivi che dimostrino il buon uso fatto delle informazioni prodotte dal loro impegno.*

*Giuliano Marlotti espone invece, in un succinto articolo che verrà ripreso e allargato sui prossimi numeri di R&P, il problema delle liste di attesa per gli esami strumentali e le consulenze specialistiche ed offre come contributo alla sua risoluzione l'esperienza di Feltre.*

*A Feltre come a Trento, infatti, medici di medicina generale e specialisti ospedalieri collaborano ad un originale e interessante progetto di prioritizzazione delle richieste. In altre parole, se non è possibile rispondere in tempi brevi alle esigenze di tutti, è perlomeno necessario assicurarsi che le richieste esaudite per prime riguardino gli utenti che realmente necessi-*



*tano di risposte veloci.*

*Infine Mary Hemming, direttrice del programma australiano Therapeutic Guidelines Limited narra 20 anni di esperienza nella costruzione di linee-guida per i medici australiani soffermandosi sugli interventi che si sono rivelati più efficaci nel migliorare l'impiego di farmaci e terapie.*

# La prevenzione comincia in cucina

**I risultati del GISSI-P confermano che le più appropriate azioni di prevenzione delle malattie cardiovascolari sono legate ad abitudini alimentari corrette. L'efficacia di consumi elevati di frutta, verdura, pesce ed olio di oliva. Uno studio ad ampio raggio ribadisce l'importanza dei fattori nutrizionali "di protezione" caratteristici della dieta mediterranea. Nessun beneficio aggiuntivo dall'assunzione contemporanea di vitamina E.**

Il punto di partenza per la prevenzione delle malattie cardiovascolari è sicuramente l'adozione di abitudini alimentari corrette. Una dieta mediterranea corretta è caratterizzata dal consumo elevato di frutta, verdura, pesce, olio di oliva e dalla limitazione del consumo di cibi ricchi di grassi saturi (grassi animali in primo luogo).

Frutta, verdura e pesce, oltre ad aiutare a ridurre il consumo di cibi ricchi di nutrienti "pericolosi", forniscono infatti una serie di nutrienti "protettivi" che riducono il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e neoplastiche. Gli acidi grassi poliinsaturi contenuti nel pesce (n-3 PUFA: acido eicosapentaenoico e docosapentaenoico) e le vitamine antiossidanti sono particolarmente utili in questo senso (1).

Partendo da queste constatazioni l'Associazione Nazionale dei Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e l'Istituto Mario Negri hanno organizzato il quarto studio del Gruppo Italiano per lo Studio dell'Infarto miocardico (GISSI): il GISSI-Prevenzione (GISSI-P) (2).

## GISSI, il quarto studio

Si tratta di una sperimentazione clinica rigorosa, condotta su numeri adeguati di pazienti con infarto miocardico recente, per verificare se una terapia farmacologica a base di acidi grassi poliinsaturi n-3 e di vitamina E (un antiossidante), somministrata in pazienti che seguivano una dieta corretta e ricevevano i trattamenti farmacologici di prevenzione oggi conosciuti, potesse ulteriormente migliorare la prognosi dei pazienti infartuati. In particolare lo studio è stato condotto in 11.324 pazienti con infarto miocardico recente, ottenendo tre importanti risultati:

**1)** Una terapia cronica (per 3,5 anni) con 1 grammo al giorno di n-3 PUFA ricavati dal pesce migliora significativamente la prognosi dei pazienti con infarto miocardico recente ( $\leq 3$  mesi). Il beneficio consiste in una riduzione del 15% del totale fra morte, infarto miocardico ed ictus cerebrale. L'importanza del risultato consiste nella significativa riduzione della mortalità totale del 20%, di quella cardiovascolare del 30% e della morte improvvisa del 45%.

Sulla base dei risultati ottenuti dal GISSI-Prevenzione, è possibile stimare che fino a 5,7 vite possono essere salvate trattando per 1 anno 1.000 pazienti con infarto miocardico recente e questo risultato regge bene il confronto con l'efficacia di

farmaci estremamente importanti come le statine (degli ipocolesterolemizzanti) che nello studio LIPID hanno permesso di salvare circa 5,2 vite ogni 1.000 pazienti trattati per un anno (3).

## Conferme

**2)** A differenza degli n-3 PUFA, gli effetti ottenuti con assunzione di vitamina E (300 mg al giorno), l'altro trattamento in sperimentazione, non hanno ottenuto risultati statisticamente significativi né sull'end-point principale dello studio (l'insieme di morte, infarto miocardico ed ictus cerebrale), né sulla mortalità totale.

Le riduzioni della mortalità cardiovascolare (20%) e della morte improvvisa (35%), ottenute con questo trattamento pur se ottenute nell'analisi degli end-point secondari dello studio, facevano sperare anche in una efficacia del trattamento con vitamina E. Tuttavia, la negatività dei risultati dello studio HOPE (4) ha confermato i risultati ottenuti dal GISSI-P su una popolazione ad alto rischio cardiovascolare nonostante il notevole background scientifico a favore dell'ipotesi "antiossidanti" (4).

**3)** Il GISSI-P ha anche dimostrato che la somministrazione contemporanea di n-3 PUFA e vitamina E non aumenta il beneficio già ottenibile con i soli n-3 PUFA.

**4)** In aggiunta a questi risultati, il GISSI-P ha ulteriormente confermato l'importanza dell'adozione di corrette abitudini alimentari: i pazienti con consumi più elevati di frutta, verdura, pesce ed olio d'oliva avevano anche un minor rischio cardiovascolare (dati non pubblicati).

## Carta dei rischi

Il GISSI-P non ha dimostrato soltanto l'efficacia della terapia con n-3 PUFA in aggiunta agli effetti protettivi di una dieta corretta basata sui principi della dieta mediterranea e degli interventi terapeutici di prevenzione secondaria già disponibili, ma ha permesso anche di costruire la prima carta del rischio post-IMA in una popolazione mediterranea trattata in base alle conoscenze scientifiche più attuali.

È infatti in corso di preparazione il lavoro sul follow-up a 48 mesi che aggiorna i dati già disponibili sulla prognosi a 18 mesi dei pazienti GISSI-P (5).

L'importanza degli algoritmi di predizione del rischio cardiovascolare "globale" (e delle carte del rischio che ne semplifica-

no l'utilizzo) per la pratica medica, è ormai ben conosciuta e sottolineata dalle più recenti raccomandazioni delle più importanti società mediche (6,7).

La peculiarità della carta del rischio del GISSI-P consiste senza dubbio nella documentazione degli effetti ottenibili – in termini di rischio residuo non (ancora?) "eliminato" dagli interventi terapeutici attualmente disponibili – nella prevenzione secondaria post-infartuale di una popolazione mediterranea, aggirando così i limiti della carta del rischio proposta dalla Società Europea di Cardiologia per la prevenzione primaria e basata sui dati dello studio di Framingham e quindi di una popolazione del tutto particolare e "lontana" (per tanti motivi) da quella italiana (8).

## Modello mediterraneo

È necessario spendere alcune parole ancora sull'importanza della dieta nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. Per troppo tempo è stato sottovalutato l'effetto protettivo di abitudini alimentari corrette basate sul "modello mediterraneo" a causa della tendenza a misurare l'efficacia delle "diete" in termini della loro capacità di ridurre la colesterolemia ematica. Non è possibile, in realtà, misurare l'efficacia preventiva di una dieta sulla base del solo effetto ipocolesterolemizzante.

I recenti risultati dello studio GISSI-Prevenzione hanno confermato l'importanza dei fattori nutrizionali di "protezione". Pertanto una dieta corretta deve rimanere il cardine della prevenzione cardiovascolare anche se l'effetto ipocolesterolemizzante ottenibile dagli interventi dietetici effettuati nella vita quotidiana e al di fuori di situazioni sperimentali ideali (come in unità metabolica), è piuttosto modesto.

In sintesi, i risultati del GISSI-P: 1) documentano in maniera chiara l'efficacia di una terapia con n-3 PUFA e, insieme allo studio HOPE, la sostanziale inefficacia della terapia con vitamina E; 2) permetteranno di costruire la prima carta del rischio italiana relativa ai primi 4 anni di follow-up dopo un infarto miocardico; 3) confermano l'importanza di una dieta corretta nella prevenzione cardiovascolare secondaria.

**ROBERTO MARCHIOLI, M.D.**

*Segreteria Scientifica ed Organizzativa  
GISSI-Prevenzione  
Laboratorio Epidemiologia Clinica delle  
Malattie Cardiovascolari  
Consorzio Mario Negri Sud*

## Referenze

- 1) Marchioli R. Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease: Laboratory, epidemiological and clinical trial data. *Pharmacol Res* 1999;40:227-238.
- 2) GISSI Prevenzione Investigators. n-3 PUFA and vitamin E in 11,324 post-MI patients: Results of the GISSI Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
- 3) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339: 1349-54.

ATTIVITÀ DELL'ISTITUTO

**I conti in tasca all'Istituto Mario Negri**

*Per un'immagine di trasparenza quale è dovuta da un Istituto Privato che non ha scopo di lucro, che opera da quasi quarant'anni in un campo di interesse pubblico come quello della salute, e soprattutto per un senso di rispetto e di gratitudine verso tutti coloro che, sia Enti che privati cittadini, hanno sostenuto economicamente le nostre attività senza nulla chiedere in cambio se non il nostro impegno scientifico per l'avanzamento della ricerca biomedica, ad iniziare dal 2000 verrà ogni anno pubblicato su Negri News il Bilancio preventivo dell'Istituto.*

**BILANCIO DI PREVISIONE ANNO 2000**

	Anno 2000 Lire/000	Anno 1999 Lire/000
<b>ENTRATE *</b>		
<b>Ordinarie: Contributi per ricerche e Varie</b>	<b>31.230.000</b>	<b>30.950.000</b>
<b>USCITE</b>		
Spese ordinarie	31.230.000	30.950.000
<b>Totale a pareggio</b>		
<b>Spese straordinarie:</b>		
<b>Immobilizzi</b>		
Acquisto a rinnovo Apparecchiature Scientifiche	2.000.000	2.000.000
Mobili e macchine Ufficio	300.000	300.000
Manutenzioni Straordinarie	700.000	700.000
Adeguamento strutture Legge 626	200.000	200.000
<b>Totale</b>	<b>3.200.000</b>	<b>3.200.000</b>
Copertura:		
Con fondi disponibili dell'Istituto	3.200.000	3.200.000

**BILANCIO DI PREVISIONE ANNO 2000**

Entrate Lire /000 \*

Dipartimento	Enti Pubblici	Enti Stranieri	Industrie	Altri	Totale
1 Negri Bergamo - Centro Daccò	839.000	174.000	2.209.227	1.222.100	4.444.327
2 Biochim. e farmac. Molecolare	853.000	232.500	918.500	130.000	2.134.000
3 Cardiovascolare	492.750	222.500	2.729.850		3.445.100
4 Ambiente e salute	40.000	343.000	119.000	86.000	588.000
5 Neuroscienze	587.500	135.500	1.452.470	900.000	3.075.470
6 Oncologia	61.700	216.500	1.730.140	623.000	2.631.340
7 Immunologia e biolog. cellulare	2.645.200	1.403.322	876.500	1.030.000	5.955.022
8 Epidemiologia generale	90.000	45.000	405.000	332.000	872.000
9 Lab. Salute materno infantile	450.000		35.000		485.000
10 Lab. Epid. Psichiatria Sociale	387.000				387.000
11 Cesav			453.000		453.000
<b>Totale progetti</b>	<b>6.446.150</b>	<b>2.772.322</b>	<b>10.928.687</b>	<b>4.323.100</b>	<b>24.470.259</b>
14 Entrate Generali	1.249.000			5.510.741	6.759.741
<b>Totale entrate</b>	<b>7.695.150</b>	<b>2.772.322</b>	<b>10.928.687</b>	<b>9.833.841</b>	<b>31.230.000</b>

\* Nella contabilità dell'Istituto le Entrate "misurano" di fatto i volumi di attività che i diversi Dipartimenti sviluppano nel corso dell'anno utilizzando le risorse ad essi destinate in base alla diverse fonti di finanziamento provenienti da Enti Pubblici, Enti Stranieri, Industrie, Altri.

4) The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.

5) GISSI Prevenzione. La Carta del Rischio post-IMA: Risultati dei primi 18 mesi di follow-up del GISSI Prevenzione. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 416-33.

6) The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease, in cooperation with the International Atherosclerosis Society. Coronary Heart Disease: Reducing the Risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8: 212-71.

7) Wood D, De Baker G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Piörälä K. Prevention of Coronary Heart Disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J, Atherosclerosis, J Hypert* 1998

8) Marchioli R, Bomba E, Tognoni G. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering in prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1996; 347: 467-468.

**ASSISTENZA**

**Anche in Italia la rete degli Hospice**

Si è svolto a fine maggio ad Aviano (Pn) il Symposium: "Il malato terminale oncologico, questo sconosciuto", organizzato dall'Istituto Mario Negri e dall'Hospice "Via di Natale" con lo scopo di far incontrare, per la prima volta in Italia, esperti che operano in ambito internazionale ed italiano in vista dell'apertura di strutture hospice nel nostro Paese.

Hanno infatti partecipato i maggiori esperti mondiali che si occupano dei pazienti oncologici terminali. Un'intera sessione è stata dedicata al confronto tra le esperienze dell'estero (Frans Baar - Olanda, Maeve Mc Keogh - Regno Unito, Jordi Trellis - Spagna, Antonio Viganò - Canada) e le esperienze italiane (Massimo Monti - Hospice "Pio Albergo Trivulzio - Milano, Giovanni Zaninetta - Hospice "Domus Salutis" Brescia, Roberto Bortolussi ed Emma

Riva Hospice "Via di Natale" Aviano (Pn). Alla tavola rotonda conclusiva: "Per la costruzione di una rete di hospice in Italia" hanno partecipato eminenti personalità delle diverse figure interessate all'assistenza al malato terminale.

In particolare è stato sottolineato come sia importante capire sempre di più e meglio cosa rappresenta la malattia terminale per intervenire nel miglior modo possibile sul paziente. Il ruolo degli "hospice" è infatti quello non di vincere la malattia ma di modulare la sofferenza fisica e spirituale di chi sta percorrendo la dolorosa strada del "non ritorno".

Negli hospice, come in quello "Via di Natale" di Aviano (dove si è svolto il convegno), sorto per iniziativa dell'omonima Associazione in collaborazione con l'Istituto Mario Negri, non si attua accanimento terapeutico poiché in quella fase la malattia non può più essere vinta, ma si cerca di condurre il malato al passo estremo con minor dolore, con minor disperazione, salvaguardando la sua dignità di uomo.

# Una guida sicura ai globuli bianchi

**Si vede sempre più chiaro nel gran movimento che fanno i globuli bianchi lavorando in difesa dell'organismo: a regolare il traffico sono dei segnali molecolari che funzionano da veri e propri avvisi di parcheggio perché i globuli bianchi in transito si fermano al posto giusto nel momento giusto. Gli studi in corso e le scoperte fatte anche in Italia sul gene del trasduttore molecolare PI3K $\gamma$  aprono nuovi orizzonti al controllo delle malattie immunologiche e infiammatorie.**

Per esercitare il loro ruolo di difesa dell'organismo, i globuli bianchi sono impegnati in un continuo traffico dal sangue ai tessuti, alla linfa, agli organi linfatici. Negli ultimi anni sono stati compiuti grandi progressi nella definizione dei segnali molecolari che guidano questo traffico.

I globuli bianchi riconoscono veri e propri segnali di parcheggio presenti sul rivestimento dei vasi, che vengono identificati da molecole adesive: una sorta di freno molecolare che consente l'arresto nella sede appropriata. Altri messaggeri molecolari, le chemochine, inducono la migrazione dei globuli bianchi nelle sedi appropriate.

L'accumulo eccessivo o inappropriato di globuli bianchi è causa di diverse patologie. Nelle malattie infiammatorie il danno dei tessuti è causato dall'accumulo eccessivo e dalla attivazione locale dei globuli bianchi. Basti pensare all'artrite reumatoide. In altre situazioni l'eccesso è qualitativo, come nell'asma cronica.

## Segnali di riconoscimento

La definizione delle molecole coinvolte nel reclutamento leucocitario pone le premesse per sviluppare farmaci innovativi, capaci di bloccare l'accumulo eccessivo o inappropriato in condizioni patologiche. Inoltre, numerosi sforzi sono orientati ad usare questi stessi strumenti molecolari per guidare l'accumulo di cellule delle difese immunitarie in sedi in cui è auspicabile attivare un'efficace risposta immunitaria. Il riferimento è alle strategie di terapie immunologiche dei tumori.

Le molecole che regolano il traffico leucocitario agiscono riconoscendo sulle cellule recettori che sono una sorta di interruttori molecolari. Le vie con cui i recettori attivano le cellule sono complesse ed è difficile definire quale di esse sia più importante nel guidare il traffico dei globuli bianchi.

La rivista scientifica *Science* ha dedicato ben tre articoli alla definizione molecolare dell'importanza di uno dei trasduttori molecolari dei segnali generati da chemochine. Uno dei tre articoli vede la partecipazione dei gruppi degli scriventi. Grazie al sostegno del CNR, Emilio Hirsch ha potuto sviluppare nel laboratorio di Torino topi in cui è stato geneticamente inattivato il gene di un trasduttore noto come PI3K $\gamma$ . I topi così generati, portatori di un difetto genetico specifico, sono stati studiati in collaborazione con il gruppo di Matthias Wymann all'Università di Friburgo, Svizzera. Questi animali sono

incapaci di reclutare globuli bianchi in modo appropriato in sedi di risposte infiammatorie. I globuli bianchi in cui è stata geneticamente inattivata la PI3K $\gamma$  non rispondono infatti alle chemochine, i segnali molecolari che richiamano i globuli bianchi nei tessuti.

Perché la scoperta è stata giudicata così importante? I farmaci antinfiammatori o immunosoppressivi oggi disponibili, e impiegati nella terapia delle malattie infiammatorie e immunologiche, sono ad esempio gli ormoni glucocorticoidi e i farmaci che bloccano un enzima chiamato cicloossigenasi, come l'aspirina. Di questi farmaci sono disponibili molti tipi, ma tutti in una certa misura ripetitivi in quanto colpiscono lo stesso bersaglio molecolare. Vi è perciò un'esigenza molto sentita di identificare nuovi bersagli per sviluppare farmaci attivi in situazioni in cui le molecole note funzionano male o che si possano combinare con le stesse. I tre studi condotti indipendentemente identificano in modo inequivocabile la PI3K $\gamma$  come un nuovo possibile bersaglio colpendo il quale è ragionevole aspettarsi di ottenere un blocco del reclutamento leucocitario nei tessuti, il tutto senza danni per l'organismo. Sulla base di essi, numerosi laboratori accademici e industriali sono già al lavoro nel tentativo di sviluppare nuovi farmaci capaci di bloccare in modo selettivo la PI3K $\gamma$  come potenziali nuovi agenti da utilizzare per il controllo delle malattie immunologiche e infiammatorie.

**IORELLA ALTRUDA TARONE**  
*Università di Torino*

**ALBERTO MANTOVANI**  
*Istituto Mario Negri  
e Università di Brescia*

## SALUTE

### La nuova frontiera dei farmaci biotecnologici

(continua dalla prima pagina)

salute perché l'estrazione e la purificazione del principio attivo non permettevano di eliminare la presenza di virus patogeni. La possibilità di inserire in cellule coltivate in vitro, in condizioni di sterilità, il gene che codifica per l'ormone della crescita ha permesso di produrre il farmaco in quantità adeguate e con rischi molto più ridotti. Interferoni, gonadotropine, eritropoietina sono esempi di altri farmaci che vengono oggi prodotti con la tecnologia del DNA-ricombinante. Queste possibilità produttive hanno an-

che orientato la ricerca verso farmaci a struttura proteica che prima avevano solo un interesse teorico non potendo essere prodotti in quantità significative. Così oggi, per via ricombinante, si producono industrialmente anticorpi, citochine, enzimi e persino vaccini che vengono impiegati in terapia.

L'utilizzazione delle nuove tecnologie biologiche ha già portato notevoli vantaggi di carattere applicativo e si presume di ottenerne molti di più nel prossimo futuro.

## Il problema dei costi

Tuttavia non bisogna dimenticare che alla fine ciò che conta non è tanto la modalità con cui si ottiene un farmaco, quanto la sua capacità di curare malattie prima incurabili o di migliorare l'efficacia di farmaci già disponibili.

Ciò richiede studi clinici controllati che siano veramente in grado di stabilire se il nuovo farmaco abbia sostanziali vantaggi rispetto all'armamentario terapeutico esistente. Molti dei risultati sono in questo senso per il momento deludenti perché gli effetti collaterali dei farmaci biotecnologici non sono necessariamente inferiori a quelli tradizionali e perché molto spesso la loro efficacia è solo "equivalente" rispetto a farmaci già impiegati nel trattamento delle stesse patologie.

Va anche sottolineato che, contrariamente alle promesse ed alle aspettative, i farmaci biotecnologici hanno un prezzo notevolmente superiore a quello dei farmaci di sintesi.

Pagare di più a parità di efficacia è un lusso che il Servizio Sanitario Nazionale non si può permettere. In definitiva, i farmaci biotecnologici vanno giudicati come tutti gli altri farmaci su base individuale valutando vantaggi e svantaggi.

**SILVIO GARATTINI**

## NEGRI NEWS

Direttore Responsabile  
SILVIO GARATTINI

Istituto di Ricerche Farmacologiche  
Mario Negri - Ente Morale  
via Eritrea 62 - 20157 Milano  
Tel. 02.39014.1 - Telex 331268 NEGRI I  
Fax 02.354.6277  
www.irfmm.negri.it  
Fotocomposizione e Stampa:  
Stamperia Stefanoni Bergamo  
Iscritto nel registro del Tribunale di Milano  
al N. 117 in data 28 marzo 1981  
Tiratura 34.000 copie  
Finito di stampare nel luglio 2000

Per garantire la privacy. In conformità a quanto previsto dalla legge n. 675/96 art. 10 sulla tutela dei dati personali, l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" garantisce tutti i suoi lettori che i più assoluti criteri di riservatezza verranno mantenuti sui dati personali forniti da ognuno. A tal fine si fa presente che le finalità dell'Istituto Mario Negri sono relative solo alla spedizione del "Negri News". Con riferimento all'art. 13 della legge n. 675/96, le richieste di eventuali variazioni, integrazioni o anche cancellazioni dovranno essere indirizzate a:  
Segreteria Generale - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" - Via Eritrea 62 - 20157 Milano

**Citando la fonte, articoli e notizie possono essere ripresi, in tutto o in parte, senza preventiva autorizzazione.**

