

---

# È importante sapere che

È molto importante sapere che, se aumenta la cultura medica della popolazione e in particolare degli ammalati, si ha un vantaggio generale: il paziente diverrà più conscio dei suoi diritti e partecipe delle decisioni che riguardano la propria salute; il medico avrà la capacità di dialogare e la possibilità di meglio capire i desideri del suo ammalato; il Servizio Sanitario Nazionale si gioverà di un clima più sereno e alla fine potrà realizzare i suoi interventi con più razionalità.

Tuttavia questa è oggi una situazione da conquistare, perché spesso la cultura medica del cittadino è frutto di letture su internet, dove si può trovare di tutto, compresi gli interessi di chi vuol vendere nuovi e vecchi prodotti. Inoltre le informazioni si calano in una formazione scolastica che non aiuta a capirne il significato e il contesto.

Per questo è molto importante avere a disposizione documenti pensati per aiutare a capire, da parte di chi opera con spirito di indipendenza nella medicina. Il libro di Maurizio D'Incalci e Lisa Voza, dal titolo *Come nascono le medicine*, ha tutte le caratteristiche per essere un elemento di cultura per

Siamo grati a Michele e Matteo D'Incalci, Ilaria Fuso Nerini e Andrea Ballerini per avere letto per primi le bozze del testo e averci detto che non era noioso; a Carlo Patrono, che ha controllato quello che avevamo scritto sulla cardioaspirina; a Silvio Garattini, il cui giudizio favorevole ci ha fatto sentire di avere superato un esame difficile.

quanto riguarda i farmaci, che rappresentano oggi un capitolo importante della terapia e drenano oltre il 15% delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale.

Si può dire che gli autori prendano per mano il lettore per fargli percorrere il labirinto delle procedure, dei problemi e soprattutto della ricerca che determina la nascita di un nuovo farmaco.

La lettura è accattivante, il linguaggio è semplice senza grandi enfasi come d'altra parte nota il sottotitolo, *La scienza imperfetta dei farmaci*, una scienza che spesso – per interessi industriali – esagera i benefici e minimizza i rischi connessi alla somministrazione di qualsiasi farmaco. Una scienza che non riesce ancora a personalizzare i trattamenti terapeutici, ma deve limitarsi a descrivere solo probabilità di successo. Una scienza tuttavia che ha il merito di non accontentarsi mai e di continuare a migliorare perfezionando le proprie conoscenze.

D'Incalci e Vozza rappresentano una voce indipendente, equilibrata, attenta a non creare illusioni e a evidenziare i limiti di qualsiasi trattamento farmacologico.

Auguri quindi a questo volume perché abbia molti lettori, nella speranza che susciti più dubbi che certezze, più desiderio di sapere che sazietà di conoscenza.

*Silvio Garattini*

---

## Precauzioni per l'uso

A chi cerca qui un catalogo di farmaci o un'enciclopedia di consigli medici, gli autori consigliano di sospendere immediatamente la lettura. Solo nel 2010 più di 2600 farmaci erano in sviluppo soltanto contro il cancro, e parlare di ogni medicinale in commercio o di ogni malattia è un'impresa al di là delle limitate forze dei due autori.

Soprattutto chi insegue certezze potrebbe non ottenere l'effetto desiderato: la scienza dei farmaci è assai imperfetta e sempre soggetta a risultati incerti e provvisori.

La lettura è invece fortemente consigliata a chi è propenso a contemplare l'idea che le conoscenze sulle malattie e sul modo di curarle siano a tutt'oggi minime anche se in continua evoluzione.

Quale effetto collaterale duraturo potrebbe tollerare chi si addentra fra le pagine di questo libro? Gli si potrebbe imprimere nella mente in modo indelebile l'idea che lo sviluppo di ogni nuovo farmaco consiste in una serie di prove da superare, il cui esito è altamente incerto e improbabile.

Un'attenzione spasmodica va infatti esercitata per la sicurezza e l'efficacia quando si introducono sostanze estranee nel corpo di un essere umano vivente.

Ancora qualche avvertenza: fra i molti medicinali che anneriscono le pagine di questa Chiave di lettura, troverete solo pochi accenni ai vaccini. Per lo spazio che meritano i preparati che ogni anno salvano milioni di bambini e adulti dalle malattie infettive si rimanda a *I vaccini dell'era globale*, di Rappuoli e Vozza, un libro già pubblicato in questa collana.

Per chi soffre di allergia alle lettere minuscole, si avverte che i nomi generici e commerciali dei farmaci in questo libro non sono mai scritti in maiuscolo.

Anche se sulla copertina non è riportata una data di scadenza, è verosimile che molte delle informazioni contenute in questo libro saranno superate se va bene in un decennio, forse anche prima.

Ai temerari che accettano la sfida dopo aver letto attentamente le avvertenze, gli autori augurano buona lettura, assumendosi ogni responsabilità di ciò che hanno scritto nei limiti delle loro conoscenze e scusandosi per eventuali errori o imprecisioni.

## Curare, guarire, riparare

La strada che conduce a una nuova medicina può seguire i cammini più vari. Di rado scorre via dritta e veloce come un'autostrada; più spesso il sentiero è impervio e tortuoso, e continui miraggi, imprevedute deviazioni, ostacoli sparsi lungo la via tormentano i farmacologi di ieri e di oggi.

In questo libro vedremo alcuni percorsi, fluidi o pieni di intralci, che hanno portato le medicine in farmacia e insieme a loro un po' di vita e salute per gli ammalati. Riconoscerete medicine famose, dalla vecchissima aspirina ai più moderni farmaci per controllare la pressione del sangue, usati da milioni di persone, fino agli antitumorali di ultima generazione, passando per antivirali, antidepressivi e altre molecole interessanti. Ma vi parleremo anche di farmaci che, pur nell'ombra di una modesta fama, hanno storie edificanti o istruttive da raccontare.

Insieme ai farmaci incontreremo tante persone curiose che, con il loro desiderio di curare i pazienti o la loro passione per la chimica, ci hanno messo a disposizione un numero prodigioso di medicine rispetto soltanto a un secolo fa.

## Un problema medico non soddisfatto

Al di là delle vicende singolari che hanno condizionato lo sviluppo di una o di un'altra molecola, c'è un elemento fondamentale che accomuna l'invenzione di ogni nuovo farmaco: un problema medico non soddisfatto.

Un problema medico non soddisfatto può essere una malattia come il morbo di Alzheimer, che è ancora molto difficile da curare, o patologie come i tumori, o ancora più che una malattia, un'esigenza che si viene a creare nella società, come il bisogno della contraccezione femminile. Queste e altre necessità hanno guidato lo sviluppo delle migliaia di medicine che si trovano oggi ordinate fra gli scaffali di ogni farmacia. Seguiteci: c'è molto da scoprire curiosando in quegli scaffali.

## Farmaci che guariscono

Oggi in farmacia ci sono circa 14 000 diverse confezioni di medicine, ma soltanto una minima parte di queste sa eliminare la causa di una malattia; la stragrande maggioranza si occupa dei sintomi.

Gli antibiotici sono fra i farmaci più conosciuti per la loro capacità di guarire una malattia alla radice, purché sia causata da batteri. Forse avete preso un antibiotico l'ultima volta che il dottore ve lo ha prescritto per l'infezione respiratoria che vi ha provocato tutto quel catarro verdognolo, la febbre e

una gran tosse. Gli antibiotici eliminano infatti quasi tutti i batteri che causano infezioni, ma non sono in grado di uccidere i virus.

Conosciamo gli antibiotici da quasi un secolo. Di preciso dal 1928, quando Alexander Fleming osservò per caso una piastra di batteri inquinata da una muffa che non permetteva ai bacilli di crescere. In realtà un'osservazione più antica che le muffe producano sostanze antibatteriche è avvenuta a Napoli circa trent'anni prima.

Nel 1890 Vincenzo Tiberio, un medico della Marina militare, osserva i suoi vicini di casa patire terribili diarree dopo che alcune muffe verdi erano state rimosse dalle pareti del pozzo da cui attingevano l'acqua. Tiberio pubblica su una rivista dell'epoca l'ipotesi che fossero alcune sostanze antibatteriche,



Alexander Fleming a sinistra (St Mary's Hospital Medical School/SPL) e Vincenzo Tiberio a destra (Wikipedia).

prodotte dalle muffe rimosse dal pozzo, a proteggere la salute intestinale dei suoi vicini. Nessuno però mostra interesse per la sua intuizione, e del resto neppure l'osservazione di Fleming fa scalpore, perlomeno all'inizio.

Sarà la Seconda guerra mondiale, con le sue montagne di ferite da arma da fuoco e il bisogno di bloccare le infezioni, a spingere la riscoperta della penicillina e la sua produzione industriale, insieme alla scoperta di altri antibiotici. Non è dunque un caso che Fleming abbia preso il premio Nobel nel 1945, ben 18 anni dopo la sua scoperta, quando il conflitto mondiale stava terminando. Infatti, nonostante la penicillina fosse appena entrata in uso corrente nel 1944, le vite umane salvate soltanto in quei primi mesi furono milioni.

Da allora a oggi il numero di persone sopravvissute a un'infezione grazie agli antibiotici è incalcolabile. Tanto per dare un'idea di che aspetto aveva il mondo prima di questi farmaci, basti dire che morivano cinque donne su mille che partorivano; una persona ogni nove che si beccava un'infezione della pelle anche solo per un graffio o una puntura di insetto; tre persone su dieci che si ammalavano di polmonite. E chi non moriva non se la cavava benissimo: dopo un'otite si rimaneva sordi e dopo un mal di gola ci si ammalava di frequente di cuore.

Ora, provate a fare un salto nel tempo in quest'epoca senza antibiotici, e domandatevi: vi fareste togliere un dente del giudizio o l'appendice? Per non parlare di un intervento a cuore aperto, un trapianto

o una terapia intensiva: tutte operazioni impensabili.

Anche ai nostri giorni questo scenario da brividi non è purtroppo inverosimile perché molti batteri comuni non rispondono più agli antibiotici. Per capire come può insorgere questa insensibilità si può fare un esperimento molto semplice. Prendiamo una popolazione di batteri in coltura e somministriamo un antibiotico. Quasi tutti i batteri muoiono tranne un piccolo gruppetto di cellule vigorose. Avete in mente i sopravvissuti? Rispetto alla massa di microcadaveri, i batteri *survivors* hanno una mutazione genetica che non li fa soccombere. La mutazione di per sé sarebbe efficace soltanto per il singolo batterio e la sua progenie, se non fosse per un'ulteriore capacità dei microbi: un piccolo ponte temporaneo che mette in comunicazione due batteri vicini e permette il passaggio del pezzo di materiale genetico mutato da un batterio all'altro. La resistenza è così trasmessa non soltanto in verticale, ai «figli» del batterio, ma anche in orizzontale, ai «parenti» più lontani e agli «amici».

L'ampio uso degli antibiotici che si è fatto non solo negli esseri umani, ma anche negli animali di allevamento, ha selezionato nel tempo molti ceppi in grado di aggirare l'attività degli antibiotici: ceppi che, grazie a questo vantaggio, si riproducono più dei loro «cugini» sensibili, lasciando medici e ammalati con armi spuntate. Le medicine devono essere assunte a dosi maggiori e per più giorni rispetto al passato, e le ricadute sono più frequenti. I batteri, al contrario, godono di un indomito vigore e sono la prova vivente

della straordinaria capacità di adattamento delle specie biologiche alle circostanze più sfavorevoli.

Urgono nuovi farmaci contro i batteri, e con le tecnologie attuali sarebbe possibile inventarne di nuovi, ma all'orizzonte se ne vedono pochi: per ragioni di mercato la ricerca sugli antibiotici è scarsa. Infatti un antibiotico ha un prezzo basso, cura in maniera rapida ed efficace (una confezione e via) e diventa in poco tempo obsoleto proprio perché i ceppi resistenti emergono con facilità. Invece, dati i costi elevati di sviluppo, l'industria preferisce puntare su farmaci per malattie croniche che i pazienti devono assumere a vita (molte più confezioni!). Il ragionamento è un po' miope perché in un mondo a corto di antibiotici, anche i malati cronici sono a rischio. Ma tant'è, alcune industrie sembrano fare così i loro conti.

Ci sono però buone notizie. Nel 2010 il governo statunitense ha offerto incentivi finanziari all'industria farmaceutica per stimolare lo sviluppo di nuovi antibiotici, e da allora esempi simili sono seguiti in altri Paesi europei. Le proposte sono il segno che la preoccupazione da batteri per la salute pubblica è alta. Speriamo di vedere presto i frutti di queste iniziative.

### Farmaci che curano

A differenza degli antibiotici, la stragrande maggioranza dei farmaci cura i sintomi, ma non rimuove le cause di una malattia che perciò non può essere risolta in modo definitivo. Detto così, il risultato di

almeno due secoli di ricerca farmacologica e di qualche millennio di scienza medica può sembrare assai modesto, dato che l'aspirazione dei farmacologi e dei medici è eliminare le malattie *insieme* alle loro cause. Non sottovalutiamo però quanto può essere importante evitare anche soltanto i sintomi delle malattie e le complicazioni che questi provocano.

Pensate all'insulina, una proteina che di norma è prodotta nelle cellule del pancreas di ognuno di noi e tiene sotto controllo la concentrazione dello zucchero quando è liberata nel sangue. Chi produce quantità insufficienti di insulina si ammala di diabete, una malattia fatale fino a meno di un secolo fa e molto comune (chi non conosce almeno una persona diabetica?).

### Dall'insulina animale all'ormone biotech

Per i diabetici lo scenario è cambiato dal nero al rosa all'inizio del secolo scorso, grazie alla tenacia di un medico canadese che si chiamava Frederick Banting. Come molti medici e scienziati dell'epoca, Banting desiderava isolare l'insulina, ma la proteina non era facile da estrarre dalle cellule di Langerhans che la producono nel pancreas, poiché è subito degradata dalla tripsina, un enzima prodotto da altre cellule vicine.

Banting però era venuto a conoscenza di una procedura per evitare questo problema. Bastava bloccare il cosiddetto dotto pancreatico, un canale del pancre-

as che una volta legato non permette il passaggio della tripsina, e lasciare così intatte le cellule di Langerhans.

Per fare l'esperimento e testare la procedura Banting aveva però bisogno di un laboratorio e di un assistente. Profittando dell'estate (anche i laboratori a volte si svuotano!) chiese ospitalità a John Macleod, un biochimico e fisiologo scozzese che lavorava a Toronto. Macleod gli lasciò, oltre al campo libero, una dotazione considerevole: un aiutante a scelta fra i due giovani di laboratorio, Charles Best e Clark Noble, e dieci cani con cui condurre gli esperimenti.

Best e Noble lanciarono una monetina per stabilire chi si sarebbe giocato le vacanze. A rimanere in laboratorio toccò a Best, che aiutò così Banting a isolare l'insulina dal pancreas dei cani.

I 347 milioni di malati di diabete che oggi possono sopravvivere nel mondo; le loro famiglie, i loro amici; in definitiva tutti noi umani (perché non c'è famiglia senza un diabetico) abbiamo un immenso debito di riconoscenza verso la tenacia di Frederick Banting, le vacanze perdute di Charles Best (che ha però ricevuto metà del valore del premio Nobel dal correttissimo e generosissimo Banting) e il sacrificio di quei dieci preziosissimi cani, alleati inconsapevoli della battaglia contro una malattia che non perdonava.

Oggi non dobbiamo più sacrificare animali per offrire insulina e longevità ai malati di diabete e questo risultato lo dobbiamo a Frederick Sanger, il biochimico inglese che ha identificato per primo la struttura dell'insulina, aprendo la strada alla produzione del primo ormone di sintesi.

L'insulina che i diabetici assumono oggi è un'ulteriore portento della ricerca: prodotta non più in un'industria chimica, ma in una microfabbrica biologica, ossia un batterio o un lievito in cui è stato inserito il gene dell'insulina umana. Il merito è degli scienziati della Genentech, la prima azienda biotec-



Charles Best e Frederick Banting insieme a uno dei cani grazie al cui sacrificio è stato possibile isolare l'insulina (University of Toronto, School of Medicine).

nologica, fondata poco più di 35 anni fa, e il prodotto è chiamato insulina *ricombinante* perché è il frutto della ricombinazione genetica fra geni umani e di microrganismi.

Breve parentesi: se aveste il diabete rifiutereste l'insulina ricombinante perché è il prodotto di un organismo geneticamente modificato (OGM)? Dato che il procedimento per far produrre l'insulina a un microrganismo è lo stesso necessario a creare una pianta OGM (si tratta di inserire del materiale genetico di una specie in un'altra), chi è contrario agli alimenti OGM dovrebbe riflettere.

### «Qualunque cosa, ma non la chimica!»

Oltre all'insulina ci sono molti altri farmaci che, pur curando soltanto i sintomi, impediscono complicazioni talmente importanti da ridurre di molto la mortalità. Un esempio sono gli antipertensivi, le medicine che controllano la pressione arteriosa e sono prescritte alle persone la cui pressione massima e minima è superiore rispettivamente ai 140/90 mmHg. In Italia è ipertesa circa una persona su tre e da quando esistono gli antipertensivi la mortalità da ictus, infarto e altri problemi di cuore si è ridotta di circa il 30-40%.

Fra le medicine più usate contro l'ipertensione ci sono i cosiddetti ACE inibitori, molecole che interferiscono con gli ormoni che regolano il volume dei fluidi nel corpo e quindi la pressione del sangue (la

sigla ACE sta per enzima convertitore dell'angiotensina e l'angiotensina è proprio uno degli ormoni la cui attività è regolata dai farmaci).

Il papà della scoperta di questi farmaci è Sir John Vane, premio Nobel per la fisiologia o la medicina nel 1982 per un'altra scoperta, forse ancora più importante: la comprensione del meccanismo d'azione dell'aspirina, uno dei farmaci più usati al mondo.

Prima di dedicarci all'aspirina, apriamo una piccola parentesi su Sir John Vane e sui farmacologi di grande calibro in cui incapperemo in questo libro.



Il gruppo di scienziati dell'azienda statunitense Genentech che nel 1977 ha messo a punto la produzione dell'insulina umana in un batterio geneticamente modificato (Roger Ressmeyer/CORBIS).



È facile pensare che questi scienziati siano esseri sovraumani, fundamentalmente diversi da noi comuni mortali. In realtà anche i grandissimi della scienza sono stati ragazzi incerti, insicuri, che non si sono fatti mancare seri momenti di sconforto e dubbi drammatici. Pensate che John Vane, nel suo discorso durante la cerimonia del premio Nobel, ha raccontato che dopo la laurea in chimica, a chi gli aveva chiesto che cosa intendesse fare dopo, aveva risposto: «Qualunque cosa, tranne occuparmi di chimica». Insomma, anche i migliori si scoraggiano, l'importante è riprendersi. Chiusa la parentesi, torniamo all'aspirina.

### L'eredità del salice

L'acido acetilsalicilico, il cui nome commerciale è aspirina, è un farmaco efficace contro la febbre, il dolore e l'infiammazione. È molto usato da almeno un secolo, ossia da quando il chimico tedesco Felix Hoffmann elaborò, nel 1897, presso l'industria chimica Bayer, una versione più tollerabile del pur efficace ma un po' tossico acido salicilico, estratto dalla corteccia del salice bianco.

Già i Sumeri e gli antichi Egizi avevano riconosciuto la capacità di alcune componenti di questa pianta di combattere la febbre e attenuare il dolore. Fra le migliaia di sostanze a cui si attribuivano poteri curativi, i salicilati (così si chiamano i derivati del salice) sono fra i pochissimi rimedi antichi che hanno superato l'esame dell'indagine scientifica moder-

na e di cui oggi conosciamo il meccanismo d'azione.

Nel 1980 John Vane ha scoperto che l'acido acetilsalicilico inattiva in modo irreversibile alcuni enzimi chiamati ciclossigenasi (la sigla è COX). I COX favoriscono infatti la produzione delle prostaglandine e dei trombossani, due famiglie di molecole coinvolte rispettivamente nell'infiammazione e nell'emostasi. L'emostasi è il processo che blocca l'emorragia causata da una ferita, attraverso la formazione di una specie di tappo fatto da frammenti di cellule del sangue, chiamate piastrine, aggregate tra loro grazie a una proteina detta fibrina.

Dalla sintesi dell'acido acetilsalicilico agli esperimenti di Vane sono passati ottant'anni: quasi un secolo di prescrizioni mediche contro la febbre e l'infiammazione senza che nessuno sapesse in che modo l'aspirina funzionava.

Probabilmente sapete che cos'è la febbre: è l'innalzamento della temperatura del corpo sopra la temperatura normale di 36.5-37.5 °C ed è una delle manifestazioni più comuni di un problema medico. Anche l'infiammazione è piuttosto frequente: è la risposta dell'organismo a stimoli pericolosi, come una sostanza irritante, un'infezione da microrganismi o la presenza di cellule danneggiate, allo scopo di ridurre il problema e dare inizio al processo di guarigione. I classici segni dell'infiammazione sono dolore, calore, arrossamento e gonfiore: segni che a volte diventano esagerati e devono essere bloccati. L'aspirina agisce proprio così: blocca in modo definitivo i COX e impedisce loro di produrre prostaglandine

che aumenterebbero l'infiammazione e peggiorerebbero la situazione.

Altri farmaci molto usati contro l'infiammazione, come l'ibuprofene, inibiscono anch'essi le ciclossigenasi. Insieme all'aspirina appartengono al gruppo dei cosiddetti inibitori non steroidei dell'infiammazione (FANS), ma l'inibizione che essi causano è reversibile: una differenza che rende l'aspirina un farmaco unico.

### **Dall'aspirina all'aspirinetta, una storia italiana**

Provate a chiedere a qualche nonno se ogni giorno prende l'aspirina. Troverete di sicuro qualcuno che vi dirà di sì, e se indagherete ancora un po' scoprirete che si tratta di un'aspirina speciale: un basso dosaggio di acido acetilsalicilico chiamato aspirinetta o cardioaspirina.

In uso da vent'anni circa, la cardioaspirina è prescritta a moltissime persone di una certa età per prevenire i cosiddetti *trombi*, ossia le masse solide, costituite da globuli rossi, globuli bianchi, piastrine e fibrina, che possono bloccare la circolazione e causare danni permanenti se i trombi si formano nei vasi sanguigni del cuore o del cervello.

Soltanto in Italia sono circa sei milioni le persone, o una su dieci, che prendono ogni giorno la cardioaspirina per prevenire la trombosi. Ma quello che quasi nessuno sa è che uno dei due «papà» di questa terapia è italiano.

La corsa al farmaco per prevenire i trombi nelle arterie è iniziata alla fine degli anni Settanta, quando si scoprono sia il trombossano, una sostanza prodotta dalle piastrine che favorisce la formazione dei trombi, sia la prostaciclina, dall'effetto opposto e fabbricata dalle cellule endoteliali dei vasi sanguigni.

Attorno al 1982 nei laboratori di due farmacologi trentenni, Carlo Patrono, all'Università Cattolica di Roma, e Garret FitzGerald, alla Vanderbilt University di Nashville in Tennessee, si stabilì contemporaneamente che l'aspirina a basse dosi (75-100 mg) poteva inibire in modo selettivo la sintesi del trombossano. I risultati delle sperimentazioni cliniche che sono seguite hanno non soltanto reso possibile la messa a punto di una terapia capace di prevenire la formazione dei trombi, ma hanno anche cambiato la maniera di trattare le malattie cardiovascolari come l'infarto e l'ictus. Patrono e FitzGerald hanno ricevuto numerosi premi; il più recente, nel 2013, è stato il Gran Premio Lefoulon-Delalande, il riconoscimento più prestigioso al mondo per la ricerca cardiovascolare.

### **Farmaci per sciogliere i trombi già formati, un'altra storia italiana**

Quando un trombo occlude una delle arterie che portano ossigeno e sostanze nutritive a un organo, c'è l'infarto, cioè la morte del tessuto, che nel caso del cuore può causare anche la morte del paziente.

Si può ridurre il rischio di morte dopo un infarto del cuore intervenendo con dei farmaci? Per rispondere a questa domanda il Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto (GISSI), coordinato dall'Istituto Mario Negri di Milano, dal 1984 al 1985 ha condotto una sperimentazione clinica in 12000 pazienti, nelle unità coronariche di ben 172 ospedali. La streptochinasi è un farmaco fibrinolitico che è stato scelto per lo studio perché si sapeva che poteva sciogliere i trombi: quel che non si sapeva è se avrebbe funzionato in pazienti che avevano avuto l'infarto. Lo studio ha dimostrato che la streptochinasi data ai pazienti entro 12 ore dai primi sintomi dell'infarto riduce la mortalità del 20%. «Il segreto del successo dello studio non è dovuto solo all'idea innovativa dei ricercatori, ma anche al rigore con cui i medici hanno condotto lo studio in un grandissimo numero di casi» ha commentato il primario cardiologo emerito dell'Università di Oxford nel 2004, in un editoriale dell'*American Heart Journal* dal titolo «Abbiamo tutti potuto imparare dai cardiologi italiani». Oggi gli anti-fibrinolitici sono usati da anni negli ospedali di tutto il mondo e hanno salvato molte migliaia di vite umane.

### Quando l'imprevisto ci regala un farmaco

Alcune grandi scoperte non sono il frutto di un'idea geniale, ma di osservazioni sorprendenti e inaspettate che non fanno parte degli obiettivi di una ricerca. Si parla in questo caso di «serendipità» (o *serendipity*

in inglese). Il termine è stato coniato nel 1754 da Horace Walpole, un diplomatico inglese presso la corte fiorentina, per definire la capacità di fare per caso scoperte fortunate. Il termine, ancora oggi usato nel gergo scientifico, deriva da un'antica fiaba persiana in cui tre principi del regno di Serendip (nome arabo per Sri Lanka) «si imbattevano continuamente, per caso e per loro sagacia, in scoperte di cose che non stavano cercando», come si legge negli scritti di Walpole.

Nel 1965 Barnett Rosenberg, un chimico americano, stava cercando di capire se la corrente elettrica potesse stimolare la proliferazione dei batteri, nel suo laboratorio alla Michigan State University. A questo scopo aveva inventato una fiasca in cui la corrente elettrica fluiva fra due elettrodi di platino nel liquido in cui crescevano i batteri. Una volta attivata la corrente, Rosenberg aveva notato che i batteri avevano smesso di moltiplicarsi e dividersi. Il blocco della divisione cellulare, avrebbe poi scoperto, era dovuto non tanto alla corrente di per sé, dato che l'effetto continuava anche in sua assenza. La causa era piuttosto la reazione del platino con un sale: insieme avevano formato un composto, il cisplatino, in grado di interferire con il DNA dei batteri e quindi di arrestare la loro normale crescita.

Da lì Rosenberg ha poi isolato le sostanze presenti nel liquido, fra cui per l'appunto il cisplatino che oltre a bloccare la crescita dei batteri era anche capace di fermare la proliferazione di alcune cellule tumorali.

Rosenberg è stato semplicemente fortunato? Di certo la fortuna lo ha aiutato, ma la sua scoperta è il

frutto di spirito d'osservazione unito a una robusta preparazione chimica, che gli hanno consentito di identificare la sostanza responsabile della sua osservazione inattesa.

Anche in clinica si possono fare scoperte importanti per serendipità. Il viagra per esempio era stato sperimentato in pazienti cardiopatici poiché si era visto che poteva agire sulla muscolatura liscia dei vasi e sulla fluidità del sangue: l'idea era che potesse impedire la chiusura delle arterie coronarie prevenendo l'infarto del cuore. La sperimentazione non diede i risultati attesi per la malattia cardiaca, ma alcuni pazienti di sesso maschile notarono che il trattamento provocava loro un effetto collaterale inaspettato, cioè una maggiore tendenza all'erezione.

### **Farmaci che hanno un progetto**

Ci sono farmaci che troviamo per caso, e di cui scopriamo il modo di funzionare dopo un secolo d'uso, e farmaci che invece progettiamo fin dall'inizio per funzionare in un certo modo. Uno di questi è l'imatinib, il cui nome commerciale è glivec: è forse il più famoso farmaco antitumorale in uso e pur curando soltanto i sintomi ha cambiato la storia della leucemia mieloide cronica (CML), una malattia in cui una popolazione di globuli bianchi cresce senza controllo.

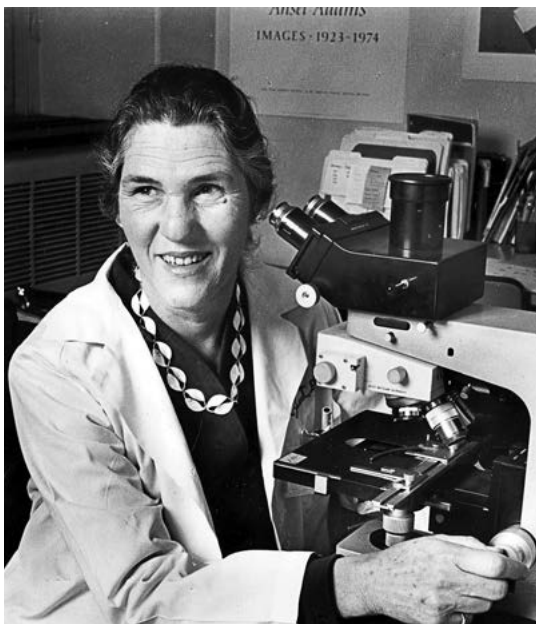
La storia che ha portato all'imatinib comincia nel 1973. È sera e siamo a casa di Janet Rowley, una dottoressa di 47 anni che lavora part-time all'Uni-

versità di Chicago mentre alleva full-time quattro figli maschi. In laboratorio la dottoressa Rowley è una virtuosa della colorazione dei cromosomi. La tecnica, che ha imparato nel 1970 durante un anno sabbatico a Oxford, permette di marcare con un diverso colore i segmenti di ognuna delle 23 coppie di «bastoncini» che contengono il materiale genetico all'interno del nucleo di ogni cellula umana. Con un livello di risoluzione che prima di questa tecnica era impensabile, la colorazione a bande permette di individuare le differenze fra i segmenti dei cromosomi di una cellula rispetto a un'altra, per esempio di una sana rispetto a una malata.

Seduta al tavolo della sua cucina, dopo avere cucinato, sparecchiato e messo a letto i figli, la dottoressa Rowley guarda alcune fotografie dei cromosomi colorati e ingranditi al microscopio, che appartengono ai globuli bianchi trovati nel sangue di alcuni pazienti con CML. Fra i 23 cromosomi di quelle cellule c'è un'anomalia che si ripete nelle cellule di tutti i pazienti: il cromosoma 22 è sempre più corto del normale, come avevano già notato negli anni Cinquanta due patologi di Philadelphia che avevano nominato l'anomalia col nome della loro città (cromosoma Philadelphia). Il problema è però che nessuno è ancora riuscito a capire dove sia finita la «testa mozzata» di quel cromosoma. Nessuno, tranne la dottoressa Rowley, che quella sera, seduta al tavolo della sua cucina con davanti tutte quelle foto di cromosomi colorati, nota che il cromosoma Philadelphia è il risultato aberrante di una fusione (una

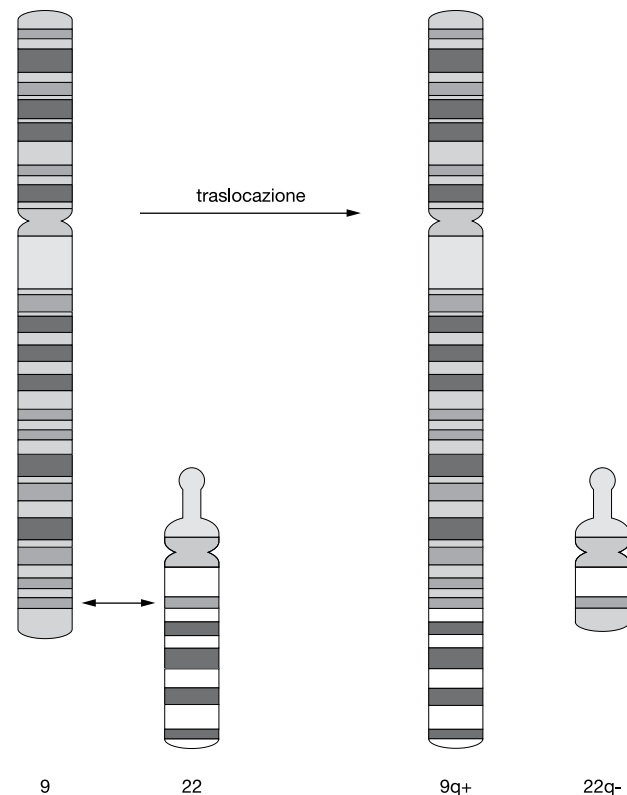
*traslocazione* per dirla con il dialetto dei genetisti) fra la «coda» del cromosoma 22 e la «testa» del cromosoma 9.

È la prima volta che un'anomalia cromosomica è proposta come la causa di un tumore, e fra gli oncologi la scoperta della dottoressa Rowley provoca prima un'ondata di scetticismo, poi una fase di «perplexa tolleranza» e infine una rivoluzione: diverse forme di cancro, e non solo la CML, sono spesso causate da traslocazioni del materiale genetico da un



Janet Rowley (University of Chicago).

cromosoma a un altro. Per la sua scoperta Janet Rowley ha ricevuto quasi ogni riconoscimento possibile tranne il premio Nobel. Perché non abbia ricevuto la telefonata da Stoccolma resta un mistero.



La traslocazione fra i cromosomi 9 e 22 crea il cromosoma Philadelphi, la causa della leucemia mieloide cronica (schema ridisegnato, fonte: National Library of Medicine).

Torniamo alla nostra fusione fra cromosomi: come fa a causare la CML e quali sono i geni coinvolti? La caccia al meccanismo della malattia è aperta. Nel 1982 un gruppo di scienziati olandesi isola un gene sul cromosoma 9 e lo chiama *abl*, mentre un altro gruppo del Maryland, negli Stati Uniti, trova il suo partner di fusione sul cromosoma 22 e lo battezza *Bcr*. Ma la prova del nove avviene nel 1987 nel laboratorio di David Baltimore a Boston: nei globuli bianchi di un topo viene inserito il gene *Bcr-abl* e poco dopo l'infusione delle cellule «ingegnerizzate» il topo sviluppa una leucemia molto simile alla CML umana.

Ora resta da capire come fa questo gene fuso a provocare la CML: ancora nel laboratorio di David Baltimore, in collaborazione con Owen Witte, salta fuori che il prodotto del gene *Bcr-abl* è una chinasi, una sorta di interruttore capace di attivare o inattivare altre proteine tramite l'aggiunta di gruppi fosfato. Ma *Bcr-abl* non è una chinasi normale: è una proteina esuberante che attivando altre proteine forza le cellule a dividersi senza sosta.

Finalmente la CML non è più un mistero. Ricapitolando, la fusione fra due cromosomi nei globuli bianchi crea un gene aberrante che a sua volta produce una proteina-interruttore iperattiva. Il risultato è la proliferazione incontrollata di una parte dei globuli bianchi che soppianta tutte le altre cellule del sangue e causa la leucemia.

Conoscere il meccanismo biologico di un tumore è una soddisfazione intellettuale, ma per curare la malattia occorrono farmaci. Così i farmacologi,

appena è chiara l'identità della chinasi *Bcr-abl*, e soprattutto la sua forma, si mettono al lavoro.

Per fortuna *Bcr-abl* presenta una cavità dove una piccola molecola potrebbe infilarsi per bloccare l'azione. Nick Lydon e Alex Matter, due biochimici che lavorano alla Ciba-Geigy a Basilea, una industria farmaceutica dell'epoca, provano a costruire una molecola che inibisca in modo selettivo *Bcr-abl* fra le centinaia di chinasi utili e innocue presenti nell'organismo.

I tentativi portano a una serie di inibitori candidati che devono essere testati nei pazienti per capire se bloccano la malattia e non sono tossici. Così alla fine degli anni Ottanta Lydon attraversa l'oceano e va a Boston, al Dana-Farber Cancer Institute, uno dei più avanzati ospedali oncologici degli Stati Uniti, dove c'è una grande tradizione di cura delle leucemie. Qui Lydon incontra Brian Druker, un giovane ematologo alle prese con la CML, una malattia fino a quel momento incurabile. Druker propone al Dana-Farber una sperimentazione clinica in collaborazione con la Ciba-Geigy delle molecole sviluppate da Matter e Lydon. La collaborazione tuttavia non parte per motivi legali, e così Druker, frustrato, nel 1993 lascia il prestigioso ospedale bostoniano e la costa atlantica per trasferirsi in un oscuro centro clinico dell'Oregon.

Nel frattempo la maggioranza dei pazienti con CML continua a morire, dato che l'unica cura possibile è un complicatissimo trapianto di midollo osseo che provoca gravi effetti collaterali e si può offrire soltanto

a pochi malati (quelli in buona forma e per i quali si trova un donatore di midollo osseo compatibile).

Ma anche in Oregon Druker vuole assolutamente guarire i suoi pazienti e perciò non si arrende. Riprende la collaborazione con la Ciba-Geigy e inizia a sperimentare una delle molecole spedite dalla Svizzera prima nelle cellule e poi nei topi con la CML. I risultati sono stupefacenti: sia nelle cellule, sia nei topi tutte le cellule tumorali muoiono nel giro di poche ore. Druker e Lydon pubblicano i risultati su *Nature Medicine*, una rivista scientifica molto importante, e pensano che sia fatta. Fra poco i pazienti avranno un farmaco.

La strada invece è ancora un po' lunga per il dottor Druker e i suoi malati. La Ciba-Geigy infatti si è fusa con un'altra azienda farmaceutica, la Sandoz, e insieme hanno creato un gigante che si chiama ancora oggi Novartis. Nel 1993 il gigante è indeciso se spendere qualche milione di franchi svizzeri per sperimentare questo farmaco in vista di uno scarso ritorno economico. Infatti verrebbe usato solo da pazienti con CML che sono soltanto il 10% dei malati di tutte le forme di leucemia o poco più di 5000 pazienti l'anno. Ma Druker non si arrende e dopo cinque lunghi anni, nel 1998, riesce a convincere la Novartis a produrre qualche grammo della molecola per condurre un piccolo studio preliminare con un centinaio di pazienti. Di questi la metà riceverà il farmaco.

I risultati lasciano senza parole: in 53 dei 54 pazienti trattati, dopo solo qualche giorno la leucemia sembra svanita. In realtà alcune cellule tumorali per-

sistono, ma non sono più in grado di riprodursi alla velocità folle che le rendeva pericolose. Di fatto il farmaco le ha rese innocue.

Da allora quel farmaco ha preso il nome di imatinib, o glivec, ed è diventato la terapia standard per la leucemia mieloide cronica e per altre leucemie e linfomi dove si identifica il cromosoma Philadelphia.

L'imatinib blocca le conseguenze letali di un problema, la fusione di due cromosomi, ma non è in grado di riportare i due cromosomi al loro stato precedente alla fusione. Purtroppo nessuno ha ancora imparato ad «aggiustare» davvero i danni genetici con una pillola.

Di fatto l'imatinib è un farmaco che blocca un meccanismo difettoso, ma non ripara il problema che lo causa, e per questo va assunto a vita, insieme agli effetti collaterali sul cuore e sul rischio di sviluppare altri tumori.

L'alternativa è però la morte, perciò il compromesso è più che accettabile per gli oltre 70000 pazienti che oggi nel mondo convivono con la CML. Grazie all'imatinib questa leucemia si è trasformata da una malattia mortale a una cronica.

L'imatinib è anche il primo farmaco antitumorale progettato in modo razionale e specifico, in base alla conoscenza del meccanismo biologico della malattia. Da almeno quindici anni i farmacologi cercano di duplicare il successo del glivec in altri tipi di tumori, ma l'impresa non è facile perché nel cancro un'unica, semplice anomalia, come il cromosoma Philadelphia della CML, è l'eccezione piuttosto che la regola.

Infine anche il miracoloso imatinib ha qualche limite. Per esempio è efficace in circa nove pazienti su dieci, e voi vi chiederete che cos'avranno mai di diverso i malati sfortunati che non rispondono. È verosimile che le loro cellule leucemiche abbiano caratteristiche biologiche che le rendono insensibili all'imatinib, nonostante la malattia sia in apparenza uguale a quella dei pazienti che rispondono.

È anche possibile che le cellule di questi pazienti abbiano subito delle mutazioni che modificano la cavità della proteina in cui si infila il farmaco, come quando cambiamo una serratura e la vecchia chiave non funziona più. La realtà è che anche su una delle malattie meglio conosciute in assoluto, come la CML, ci sono un mucchio di cose che ancora non capiamo: non solo non sappiamo perché alcuni pazienti non rispondono all'imatinib, ma prima di avere somministrato il farmaco non sappiamo neppure prevedere chi risponderà. Ogni paziente è infatti una combinazione unica di caratteristiche genetiche e molecolari, mai del tutto sovrapponibile a quella di un altro paziente, fosse anche il suo gemello.

### Verso i farmaci che riparano?

Ci sono molti modi per classificare le medicine. In questo capitolo abbiamo scelto di presentarvi poche grandi categorie: i farmaci che guariscono e quelli che curano i sintomi; le medicine che abbiamo incontrato per caso e quelle che abbiamo progettato

cercando una cura per un ingranaggio noto che si era rotto.

Ancora oggi sono molto più numerose le medicine con una storia che ricorda quella dell'aspirina piuttosto che quelle che ricordano il glivec. Sono medicine nate dalla selezione fra le tante molecole presenti in natura che poi abbiamo riprodotto e modificato in un laboratorio chimico; sono state provate contro diverse malattie e quando abbiamo visto



Brian J. Druker, il papà dell'imatinib, il primo farmaco che blocca uno specifico bersaglio tumorale (Rubenstein).



che funzionavano e non erano troppo tossiche abbiamo cominciato a usarle; soltanto in qualche raro caso abbiamo capito a fondo perché sono efficaci e come esercitano la loro azione.

Oggi i farmacologi cercano di sviluppare molecole che ricordino il percorso dell'imatinib: medicine progettate per interferire con un problema molecolare conosciuto. L'obiettivo minimo è bloccare il danno, ma il sogno di ogni scienziato è riparare il problema alla radice, come fanno, solitari, gli antibiotici nella massa di medicine sintomatiche. Un altro sogno, forse più dei medici che dei farmacologi, è saper individuare prima i pazienti che risponderanno a un certo farmaco. Per evitare effetti collaterali dannosi a chi non avrà alcun beneficio.

Le montagne da scalare per conquistare nuovi farmaci sono altissime e le vie tutte dal quarto grado in su. Molte saranno imprendibili, alcune possibili, almeno per i più tenaci. Seguiteci. Proveremo a raccontarvi, se non come si fa, almeno come ci si può provare. Dall'idea alla fiala.

## Caccia al farmaco

Il metodo più moderno ed elegante per arrivare a una nuova medicina parte, come abbiamo visto, dalla conoscenza fine dei meccanismi di una malattia. Tale conoscenza serve infatti a progettare a tavolino il composto capace di interferire con la molecola o il circuito inceppati o fuori controllo.

Un piccolo chiarimento per evitare equivoci: il termine «circuito» che avete appena letto, e che troverete altre volte in questo libro, è usato in modo libero e non tecnico: lo abbiamo scelto per indicare le vie, biochimiche, genetiche, metaboliche o nervose, che, quando si inceppano, o quando sono troppo attive, possono causare una malattia e quindi essere il bersaglio ideale di un farmaco. Chiusa la parentesi, torniamo alla progettazione razionale dei farmaci.

Questo metodo ci piace perché è lineare e quindi soddisfa il piacere che il cervello prova quando incontra una strategia semplice, logica, ben pensata. Alla scienza però le ottime strategie vanno bene solo se funzionano. Il progetto razionale dei farmaci, o *rational drug design*, ha generato finora pochi frutti rispetto alla massa di medicine trovate nel secolo scorso con il metodo empirico: quello che selezionava fra tante molecole chimiche quelle più efficaci