Conviviale 23 febbraio 2015

"**La Medicina Personalizzata nello sviluppo del Farmaco**"

relatore dott. **Mauro D'Antonio.**

Il dott. M.D'Antonio, laureato in Biologia, ha lavorato alla Serono (azienda leader nel settore biofarmaceutico) dal 2004 e dal 2006, successivamente al Bioindustry Park "Silvano Fumero"di Colleretto Giacosa. Attualmente è Direttore del Dipartimento dei "Clinical Biomarkers" Presso la RBM-MerckSerono di Colleretto Giacosa. È venuto a di parlarci di Medicina Personalizzata, di una medicina basata sul concetto che il farmaco è disegnato su ciascun paziente, cioè una medicina mirata, in grado di saper cogliere le differenze di ogni singolo individuo, in modo da non esporre i pazienti alla somministrazione di farmaci inefficaci.

Attualmente, tutto ciò riguarda principalmente i farmaci antitumorali, quindi farmaci particolari. È un tipo di medicina che solo una decina di anni fa era inconcepibile.

Il concetto guida innovatore è quello del **Biomarcatore** cioè di un indicatore biologico di uno stato fisiologico, patologico o di una risposta ad un intervento farmacologico. Attraverso analisi di laboratorio basate su diverse piattaforme tecnologiche, che permettono l'analisi dei Biomarcatori, siamo in grado di capire quali pazienti risponderanno ad un farmaco e quali no.

Cerchiamo di capire, in maniera estremamente semplificata come funziona.

La progettazione di un farmaco parte dall'isolamento di una molecola che ne diventerà la base e quindi la chiave che innescherà il processo di guarigione del paziente, ciò che somministrato all'organismo malato gli permetterà di reagire ed attaccare il tumore.

Lo sviluppo del farmaco segue un iter ben preciso e ci vogliono circa 10 /15 anni prima che venga messo sul mercato. Il primo step è la Discovery, cioè l'isolamento della molecola.

Il secondo è la fase di Preclinica, cioè la valutazione della sicurezza e tossicità del farmaco sull'animale.

Il terzo step è costituito da tre fasi sequenziali di sperimentazione clinica condotte su pazienti. Una delle differenze tra le tre diverse fasi consiste nel numero di pazienti. Nella fase 1 si lavora su 20/30 pazienti e si valuta la sicurezza e la tollerabilità del farmaco. Nella fase 2 sono molti di più, per arrivare alla fase 3 dove si lavora con 650 fino a 1500 pazienti dove, oltre a riconfermare i dati di sicurezza e tollerabilità del farmaco, ne deve essere dimostrata la sua efficacia. La fase 1 avviene generalmente in uno o due siti clinici, mentre nelle fasi 2 e 3, poiché i pazienti, sono molti si arriva ad avere anche 200/300 siti clinici. Pertanto diventa importantissimo che i test si attengano in maniera categorica alle disposizioni date, in modo che i risultati, una volta convolati in un'unica sede e qui elaborati, diano alla ricerca il massimo dell'attendibilità.

Il quarto ed ultimo step è l'FDA - Approval Launch, cioè l'autorizzazione degli enti regolatori all'immissione del farmaco sul mercato.

Tutte le fasi di sperimentazione di un farmaco possono essere accompagnate dall'analisi dei Biomarcatori. Alcune di queste analisi si basano sulla Genetica, l'analisi del genoma, cioè il complesso delle informazioni genetiche che costituiscono il nostro DNA, allo scopo di rintracciare i marcatori associati ad una determinata patologia, sull'analisi genomica o dell'RNA e sull'analisi

delle proteine circolanti nel sangue con saggi immunologici o di proteine di superficie come le analisi di FACS.

Tutto questo avviene in laboratorio, attraverso l'analisi di piccolissimi campioni di tessuto e di sangue. L'alta tecnologia raggiunta nel settore della ricerca può utilizzare diverse tecniche, di cui ne sono state mostrate vari esempi, per lo screening del sangue e di altri campioni biologici.

Quando il farmaco viene somministrato i biomarcatori rispondono, ad esempio, aumentando la loro quantità nel sangue. Da un grafico mostrato si vede che quando il farmaco viene somministrato, i marcatori proteici aumentano, mostrando dei picchi all'inizio della somministrazione, per poi calare man mano che il farmaco viene metabolizzato e risalire quando viene nuovamente somministrato.

Ci si è accorti però, che non tutti i pazienti, reagiscono in maniera uguale ad un farmaco, poiché non abbiamo tutti la stessa sequenza genetica per la produzione di proteine che lo metabolizzano. I tempi saranno diversi. Chi è più lento avrà bisogno di un dosaggio minore per avere l'effetto desiderato rispetto a chi metabolizza più velocemente lo stesso farmaco.

In un altro esempio, si è mostrato come prima della somministrazione di un farmaco specifico per la cura del cancro al colon retto i pazienti devono eseguire un test genetico per valutare lo stato del gene KRAS. Solo i pazienti che presentano il gene KRAS non mutato possono essere trattati con uno specifico farmaco poiché durante le fasi di sperimentazione di questo farmaco è stato dimostrato che i pazienti che hanno il gene KRAS mutato non beneficiano di questo specifico trattamento.

La consapevolezza di tutto ciò porterà a selezionare i pazienti così da non esporli a cure non appropriate.

La Medicina personalizzata perciò permette di identificare quale paziente beneficerà del trattamento con uno specifico farmaco, in modo tale da poterlo sottoporre alla cura più adatta per combattere il tumore, ottimizzando i risultati, i costi, evitandogli effetti collaterali non piacevoli e perdita di tempo che sappiamo essere deleteria in certe malattie. Ma soprattutto, si evita dolore inutile, con la consapevolezza di aumentare la speranza della guarigione.