



Farmaci, la rivoluzione alle porte

È in corso una forte accelerazione nello sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche grazie a tecnologie come l'omica e la collaborazione tra startup e aziende farmaceutiche. Si parla, ormai, di farmacologia personalizzata, grazie anche all'intelligenza artificiale. Ce ne parla Armando Genazzani, presidente della Società italiana di farmacologia

Nicola Miglino

La farmacologia sta vivendo un'epoca di trasformazione radicale, guidata da innovazioni tecnologiche e da una crescente attenzione alla personalizzazione delle terapie. Le sfide includono la necessità di generare evidenze in contesti sempre più specifici, di migliorare la sicurezza dei farmaci e di promuovere l'aderenza terapeutica nelle malattie croniche. La parola ad **Armando Genazzani**, dallo scorso novembre alla guida della Società italiana di farmacologia (Sif).



Presidente, quali sono stati i progressi più significativi della farmacologia negli ultimi anni?

“La farmacologia in questo secolo ha definitivamente cambiato marcia. Tra gli elementi dirom-

penti, vi è stata una modifica dei processi di ricerca e sviluppo che, raramente, sono oggi in *in-house* alle aziende farmaceutiche, ma sempre più, nelle fasi iniziali, appannaggio delle **start-up**. Questo ha portato a esplorare un numero di filoni di ricerca significativamente più ampio. Se, a questo, aggiungiamo le nuove **tecnologie omiche**, la nostra migliore comprensione dei processi patogenetici e un'attenzione maggiore alla stratificazione dei pazienti oltre che alle 'popolazioni rare', si comprende come sia stato possibile accelerare i tempi di sviluppo e avere così tante nuove opzioni terapeutiche, alcune di queste dirompenti in termini di efficacia e sicurezza. L'ultimo decennio è stato florido, con l'aggiunta di strategie nuove al tradizionale armamentario come gli **anticorpi bispecifici armati e terapie a base di acidi nucleici** quali



UNA VITA AL SERVIZIO DEL FARMACO

Armando Genazzani è laureato in Medicina e Chirurgia all'Università di Catania. Dopo la laurea, ha trascorso un decennio tra Oxford, Zurigo e Cambridge, dove ha ricoperto la carica di Lecturer presso l'Università e di Official fellow presso il college Clare Hall. **Nel 2003** è ritornato in Italia all'Università del Piemonte Orientale, dove ha ricoperto la carica di delegato del Rettore per l'internazionalizzazione e la carica di direttore del dipartimento di Scienze del farmaco. Inoltre, ha istituito il Master in Discipline regolatorie e market access e il Master internazionale *Emotion*, focalizzato sullo sviluppo di farmaci e prodotti dermatologici. Dal 2023 si è trasferito presso l'Università di Torino. L'interesse che storicamente è stato il filo conduttore del suo laboratorio, è incentrato sulla **comprensione del ruolo dello ione calcio** all'interno della cellula e di come questo sia coinvolto in svariate patologie, incluse quelle oncologiche, immunologiche, neurologi-

che e muscolari. Genazzani ha anche una passione per il **settore regolatorio del farmaco** e in questo contesto è stato per vari anni nella commissione della *International nonproprietary names* dell'Oms (la commissione che assegna il nome ai farmaci in sviluppo), ha partecipato a una Commissione dei medicinali essenziali sempre dell'Oms nel 2018, è stato ed è componente di comitati etici, è stato componente della Commissione tecnico-scientifica dell'Aifa e componente del Chmp dell'Ema. Al momento, è direttore scientifico del Centro di farmacovigilanza della Regione Piemonte e presidente della Società italiana di farmacologia.

mRna, Rna *interference* e antisense. La Società italiana di farmacologia ha svolto e svolge un ruolo cruciale nel sostenere questi progressi, attraverso la promozione della ricerca e del dialogo tra accademia, industria e istituzioni, contribuendo significativamente a questi sviluppi ”.



Quali sono i principali ambiti di ricerca attuali?

“ Non abbiamo ancora esaurito i filoni aperti e mi aspetto che nei prossimi anni emergeranno numerosi farmaci che copriranno molti bisogni terapeutici insoddisfatti. Inoltre, le tecnologie emergenti, come i **big data** e la **digitalizzazione**, stanno rivoluzionando il modo in cui conduciamo studi preclinici e clinici. La Sif, in questo contesto, favorisce la creazione di reti collaborative e lo sviluppo di competenze avanzate, rafforzando il ruolo dell'Italia nella ricerca farmacologica internazionale ”.



Quale sarà l'area di maggiore sviluppo nella farmacologia nei prossimi 10 anni?

“ Mi aspetto che nel prossimo futuro si aggiungeranno ulteriori strategie terapeutiche. Strategie come quelle dei **Protac** (vedi box in pagina), che inducono prossimità tra diverse proteine nelle cellule, sono sicuramente molto promettenti, ma non sono

le uniche. Nel caso specifico dei Protac, riusciremo a degradare selettivamente proteine cellulari, aggiungendo un ulteriore tassello a quello che possiamo fare. Inoltre, la **personalizzazione delle terapie** diventerà una pratica sempre più diffusa, grazie al contributo della genetica e ad altre dimensioni per stratificare i pazienti. Inoltre, ci aspettiamo una crescente integrazione dell'**intelligenza artificiale** e della **robotica** nella ricerca e nello sviluppo di nuovi farmaci, migliorando ulteriormente l'efficienza e la precisione. Come aree terapeutiche, mi aspetto che l'**oncologia** e l'**immunologia** continueranno a farla da padrone, ma anche molte malattie rare vedranno finalmente dei farmaci sviluppati appositamente. Mi aspetto molto anche dalla **neurologia** e dalla capacità delle aziende di sviluppare farmaci per i pazienti che soffrono di malattie ad alta prevalenza non responsivi ai comuni trattamenti. Mi piacerebbe pensare che possa essere anche il decennio degli **antibiotici**, ma credo che si debbano ancora trovare strumenti idonei per incentivare maggiore ricerca in questo ambito. Tutto sommato, però, la ricerca è imprevedibile, come dimostrano i passi avanti enormi fatti recentemente nel campo dell'obesità o dell'epatite C, che inizialmente non erano nel radar dell'innovazione. Dobbiamo quindi aspettare e poi valorizzare i farmaci che emergono, talvolta per *serendipity*, ma che offrono valori aggiuntivi enormi ”.



Quali sono, a suo parere, gli sviluppi più promettenti nella farmacologia personalizzata o nella medicina di precisione?

“ Gli sviluppi più promettenti riguardano la capacità di identificare il trattamento giusto per il paziente giusto al momento giusto. Se prima parlavamo solo di farmacogenetica, ora sappiamo che vi sono molti altri fattori che possono aiutarci in questa direzione. Pensiamo solo all'oncologia e alla nostra sempre maggiore capacità di caratterizzare il microambiente tumorale. Tutto questo migliorerà l'efficacia dei farmaci, efficienterà la ricerca e sviluppo e ridurrà gli effetti collaterali. La vera domanda è se tali nuove stratificazioni porteranno a una **nuova clusterizzazione diagnostica** dei pazienti, come già si è intravisto in oncologia o in immunologia. Ancora una volta, l'innovazione deriverà anche da come saremo in grado di generare evidenze di efficacia e sicurezza

PROTAC, LA STRATEGIA DELLE PROTEINE CHIMERA

Il futuro nello sviluppo dei farmaci potrebbe ruotare intorno alla parola chiave Protac. L'acronimo sta per *Proteolysis-targeting chimera*, ovvero "chimera che ha come bersaglio la proteolisi". I Protac, da un lato contengono una porzione che lega la proteina di interesse, o bersaglio, dall'altro, includono un componente del sistema ubiquitina-proteasoma, un macchinario cellulare che serve a degradare le proteine danneggiate o che non servono più. Grazie al legame con il Protac, la proteina bersaglio viene distrutta.



Se si sceglie come bersaglio una proteina essenziale per la cellula, può quindi indurre la morte.

Fonte: Airc.it

in questi contesti, una delle più grandi sfide del prossimo decennio. Infatti, più noi definiamo l'unicità del singolo paziente, più è difficile generare evidenze generalizzabili per tutti i pazienti ”.



Cosa pensa delle nuove tecnologie come l'intelligenza artificiale o la genomica applicate alla ricerca farmacologica?

“ Le nuove tecnologie rappresentano una svolta per la ricerca farmacologica. L'**intelligenza artificiale** consente di analizzare grandi quantità di dati in tempi rapidi, identificando correlazioni e modelli che altrimenti rimarrebbero inosservati. La **genomica**, d'altro canto, fornisce una comprensione dettagliata delle basi genetiche delle malattie e delle risposte ai farmaci. La Sif, sempre attenta all'innovazione, supporta l'adozione di queste tecnologie e promuove attività formative per preparare i professionisti a sfruttare appieno il loro potenziale, rivoluzionando il modo in cui scopriamo e sviluppiamo nuovi farmaci ”.



Come si può migliorare l'approccio alla sperimentazione di nuovi farmaci?

“ È fondamentale promuovere un approccio più flessibile e collaborativo alla sperimentazione clinica. La creazione di **reti di ricerca multicentriche** e l'adozione di disegni sperimentali innovativi possono accelerare lo sviluppo di nuovi farmaci. Inoltre, l'integrazione di tecnologie digitali per il monitoraggio remoto dei pazienti può rendere gli studi clinici più accessibili e inclusivi e l'implementazione di questi strumenti non è più procrastinabile ”.



Le normative internazionali aiutano o complicano la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci?

“ Viviamo in un mondo globale, oggi, e questo è un bene. Come Paese, però, dobbiamo aumentare il nostro impatto nelle decisioni che vengono prese a livello sovranazionale. **La prossima sfida** sarà sul *Joint clinical assessment*. È uno strumento che potrà velocizzare il rimborso dei farmaci, ma solo se saremo protagonisti a livello europeo. Se così non fosse, non disporremo di uno strumento utile e perderemo un'opportunità di efficientamento ”.



Cosa si può fare per migliorare la sicurezza dei farmaci nei pazienti?

“ Dobbiamo necessariamente raccogliere dati, prima e dopo il lancio di nuovi farmaci sul mercato. Inoltre, dobbiamo aggiornare i sistemi di farmacovigilanza e promuovere una maggiore educazione dei professionisti sanitari e dei pazienti. Dobbiamo trovare il giusto equilibrio tra beneficio e rischio di popolazione e beneficio e rischio individuale. Faccio l'esempio del genere: negli anni, per fortuna, abbiamo aumentato il numero di pazienti di **genere femminile** arruolati negli studi, ma contestualmente non abbiamo ancora la capacità di definire la giusta dose per massimizzare i benefici e ridurre i rischi in questa popolazione. In questo, anche la ricerca pre-clinica può e deve aiutare e deve essere maggiormente valorizzata ”.



Quali sfide affronta la farmacologia nella gestione delle malattie croniche?

“ La gestione delle malattie croniche richiede un approccio integrato che includa la personalizzazione delle terapie e il monitoraggio continuo. Una delle principali sfide è l'**aderenza terapeutica**: molti pazienti faticano a seguire i trattamenti a lungo termine. Ne parliamo da decenni, ma ora gli strumenti digitali, come app e dispositivi di monitoraggio, possono veramente aiutare a migliorare gli esiti clinici ”.



Qual è, dal suo osservatorio, l'opinione dei medici riguardo l'uso dei farmaci equivalenti ed esistono differenze significative nella prescrizione degli stessi tra Medici di medicina generale e specialisti?

“ L'uso dei farmaci equivalenti è generalmente ben accettato, per quanto esistono ancora alcune resistenze infondate legate alla percezione di efficacia e sicurezza da parte di alcuni. Il basso utilizzo in Italia è dato prevalentemente dal **differenziale di costo molto basso tra gli equivalenti e i farmaci originator**. I cittadini spendono cumulativamente oltre un miliardo l'anno scegliendo di acquistare il farmaco di marca rispetto all'opzione economicamente più vantaggiosa. È un miliardo non giustificato da un punto di vista farmacologico, ma è la somma di milioni di scelte individuali di pochi centesimi o euro ”.