C. G. CASINOVI (*)

Nuovi farmaci per malattie rare (**)

La trattazione di questo argomento si ispirerà, onde evitare inutili esercizi di interpretazione e di esegesi, a due concetti fondamentali: innanzitutto il titolo va inteso come un concetto unico trascendente i quattro in esso apparenti; in secondo luogo, l'ambito cui estendere le ricerche è quello contenuto nelle relative definizioni riportate nella ben nota legislazione americana, che, a mia conoscenza, è l'unica ad avere affrontato esplicitamente ed organicamente il problema. Queste due puntualizzazioni vanno tanto più tenute presenti, se si rammenta che, in un contesto legale-giudiziario, la FDA ha esplicitamente dichiarato, nel denominare nuove « Orphan Drugs », di riservarsi il giudizio caso per caso.

Facendo il punto sulla situazione sulla base della letteratura a mia conoscenza, a tutto il 1988, 239 « voci » hanno superato il vaglio della FDA, ma solo 27 avevano ricevuta l'esclusività di mercato per sette anni (l'incentivo forse più notevole).

Per riferire sullo stato delle cose a quasi sette anni dal varo della legge U.S.A., terrò conto del numero delle citazioni che, per ciascuna « voce », appaiono nella letteratura internazionale negli ultimi due-tre anni.

Se si considera il panorama globale delle sostanze proposte come « Orphan Drugs », da un punto di vista chimico esse vanno dal banale (p. es. lo Zn) a casi di massima innovatività tecnologica (p. es., l'ormone umano della crescita ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante), ma bisogna dire che i casi di banalità sono puramente apparenti, date invece le complesse tecniche di biochimica, fisiologia, ecc. messe in opera.

A proposito di discussione generale sul tema, si tenga presente che la forzatura su un mercato totalmente liberistico esercitata per via legislativa, se da un canto ha sollevato molti punti positivi, sollecitando ricerche su argomenti ne-

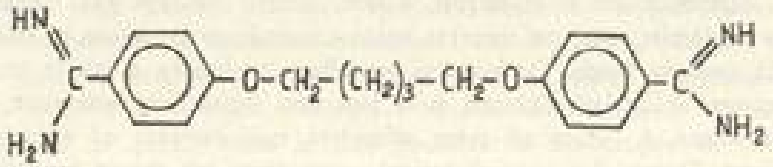
(*) Direttore del Laboratorio di Chimica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

(**) Presentato al Convegno « Sanità Militare e Farmaci Orfani » (Firenze, 7 Ottobre 1989).

gletti, non poteva evitare degli intralci, diremo così, giudiziari (v. caso Genentech contro Serono — Eli Lilly per l'ormone umano della crescita); altre conseguenze sono le discussioni aperte (nel senso che sono impossibili a chiudersi) se p. es. debba approvarsi come « Orphan Drug » un farmaco destinato sì a poche persone, ma da somministrarsi per anni, o, se almeno alcune forme tumorali debbano rientrare tra le « malattie rare ».

Comunque, nella impossibilità materiale di citare tutta la letteratura sull'argomento del titolo di questa sommaria esposizione, letteratura che (buon segno) cresce ogni anno, si sono scelti esempi che coprono, essenzialmente, tutti gli aspetti della complessa materia.

La « malattia rara » che più sembra aver attirato l'attenzione dal nostro punto di vista è la polmonite da *Pneumocystis carinii* che insorge molto frequentemente negli immunodepressi da AIDS: molto studiata a tale proposito è la pentamidina



che all'inizio del presente anno ha ottenuto il relativo ufficiale riconoscimento da parte della FDA: oltre 60 pubblicazioni, vertenti, sia ben chiaro, sia sui lati positivi che negativi, testimoniano l'elevato interesse suscitato da questo prodotto.

Se però esso sembra dover il suo iniziale interesse alle già note proprietà antiprotozoarie, è difficile pensare ad un precedente analogo per la tossina botulinica A (prodotta da *Clostridium botulinicum*): ciononondimeno, essa sembra darne promettenti per il trattamento del blefarospasmo e manifestazioni patologiche analoghe.

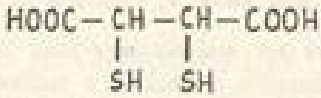
Tenendo conto che anche la lebbra è considerata malattia orfana (anche se un relativamente recente farmaco prodotto dalla ricerca italiana debba ritenersi altamente qualificato come leprostatico), vecchie (come il Dapsone) e relativamente nuove molecole (come il Lamprene o Clofazimina) sono state oggetto di approfondita attenzione, che certamente non avrebbero ricevuto in mancanza degli incentivi di legge.

Anche sostanze, che pure hanno ricevuto notevole successo in altri campi terapeutici, sono state favorevolmente accolte nella lista dei « Farmaci Orfani »: ne è esempio la carnitina

$$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}-CH_2-CH(OH)-CH_2-COO^{\ominus}$$

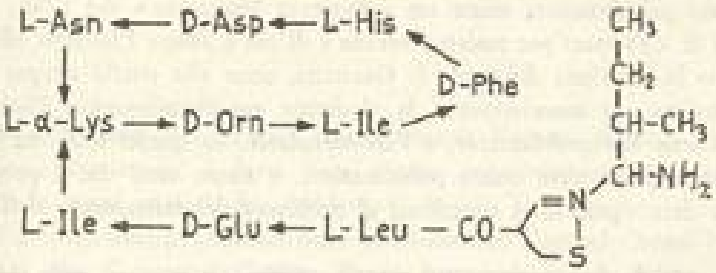
oggetto di ricerche in casi di cistinosi e comunque di deficienze congenite di essa.

Concreti risultati sembra si siano ottenuti con l'impiego del DMSA (acido 2,3 dimercaptosuccinico)



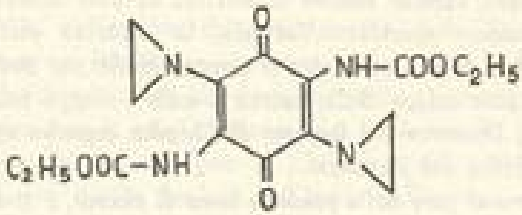
nel caso di avvelenamento da piombo in età infantile con effetti terapeutici migliori ed effetti collaterali molto minori rispetto all'EDTA.

Sempre a proposito di farmaci noti, ma che diventano nuovi rispetto ai concetti legislativi più volte richiamati, citiamo la Bacitracina



ben noto antibiotico, di applicazioni sia pur limitate, ma sul quale vertono intensi studi di impiego nel caso della colite pseudomembranosa: questa affezione, che da alcuni anni ha richiamato l'interesse di gruppi di ricerca in tutto il mondo, è, fra l'altro, oggetto di ricerca anche nel progetto « Malattie infettive » dell'I.S.S.

Infine per completare questa concisa rassegna (che, ripetiamo, vuole essere solo una panoramica esemplificazione dell'oggetto del titolo), citiamo il Diaziquone



la cui struttura è chiaramente riferibile al più noto Esquinone, e che è attivamente sperimentato in diverse forme di carcinoma.

Da quanto sino ad ora abbiamo passato in rassegna, si potrebbe concludere che le sole strutture operanti siano quelle facenti capo alle più volte citate istituzioni U.S.A. Però non mancano, nel nostro panorama nazionale, iniziative che concorrono idealmente alla soluzione del problema del trattamento di malattie rare, con la differenza, almeno in linea progettuale, di tendere a creare farmaci « nuovi » nel senso di nuove entità chimiche.

Richiamiamo alla memoria innanzitutto che con il « Piano di settore » (la

ben nota « legge 46 ») l'industria farmaceutica nazionale è stata incoraggiata ad occuparsi dell'argomento. In questo piano si indicava un'area di interesse, denominata esplicitamente « Orphan Drugs », suddivisa in due temi:

1) *Sviluppo di farmaci per malattie rare* (con particolare riferimento a disturbi dell'emostasi, alle distrofie muscolari, a malfunzioni del SNC): a questo proposito veniva esplicitata la direttiva verso farmaci di nuova ideazione.

2) *Valutazione di farmaci per malattie rare*, diretta più che altro ad una più attenta e puntuale valutazione dell'armamentario farmaceutico esistente.

All'appello che praticamente veniva lanciato su scala mondiale dalla più volte citata legge U.S.A., non poteva certo mancare il nostro C.N.R.: benché apparentemente poco pubblicizzato, esiste un « Progetto Strategico » del CNR, dall'esplicito titolo di « Farmaci per malattie orfane » di cui è alfiere l'Istituto Mario Negri dove, sotto la direzione del prof. S. Garattini, sono allo studio cinque principali malattie orfane: la omocistinuria, la sindrome emolitico-uremica, l'istiocitosi X, alcune malattie linfoproliferative, e l'acondroplasia. Su questi temi, ed a tutto il 1987, sono apparse oltre trenta pubblicazioni, e siamo certi che il progetto non potrà non dare significativi contributi al problema del trattamento delle malattie rare.

Resta ora da dire qualcosa sul contributo che, sia pure su scala ridotta, data la scarsità di risorse disponibili, l'I.S.S. intende dare.

A questo proposito, voglio pubblicamente ringraziare il prof. G. Segre che, come membro del Comitato Scientifico del nostro Istituto, suggerì appunto che almeno una delle linee di ricerca facenti capo al « Progetto Farmaci » dell'I.S.S. fosse dedicato ad una malattia orfana: l'echinococcosi o idatidosi.

E' noto che in questo settore non mancano ricerche: la stessa Azienda cui si devono i farmaci di attuale elezione per questa malattia, sta attivamente proseguendo nello scopo, mentre altrove si afferma di aver clonato un antigene di superficie assolutamente specifico. Tuttavia, la struttura essenzialmente multidisciplinare dell'I.S.S. poteva costituire il terreno ideale per dedicarsi ad un tema concernente le malattie orfane. Sulla nascita e sullo sviluppo relativi a ciò riferirà il prof. G. Settimj, Direttore del Reparto di Chimica organica applicata del nostro Laboratorio di Chimica del Farmaco.

Successivamente al varo della predetta linea di ricerca, e quasi per cooptazione interna al nostro Istituto, sorse l'idea di interessarsi anche di altre malattie orfane, quali il morbo di Chagas e la leishmaniosi: questa seconda linea di ricerca, che vede gli sforzi congiunti del Laboratorio di Chimica del Farmaco e del Laboratorio di Parassitologia, sta già dando i suoi primi risultati, sui quali riferirà la prof.ssa M. A. Iorio, Direttrice del Reparto di Chimica Organica.

Concludendo, posso ben dire che, di fronte ai moltissimi e difficili problemi da risolvere, m'auguro che dalla discussione di chiusura di questo Convegno vengano quelle poche ma chiare indicazioni che ci permetteranno in tempi ragionevolmente brevi, di raggiungere una fattiva collaborazione.