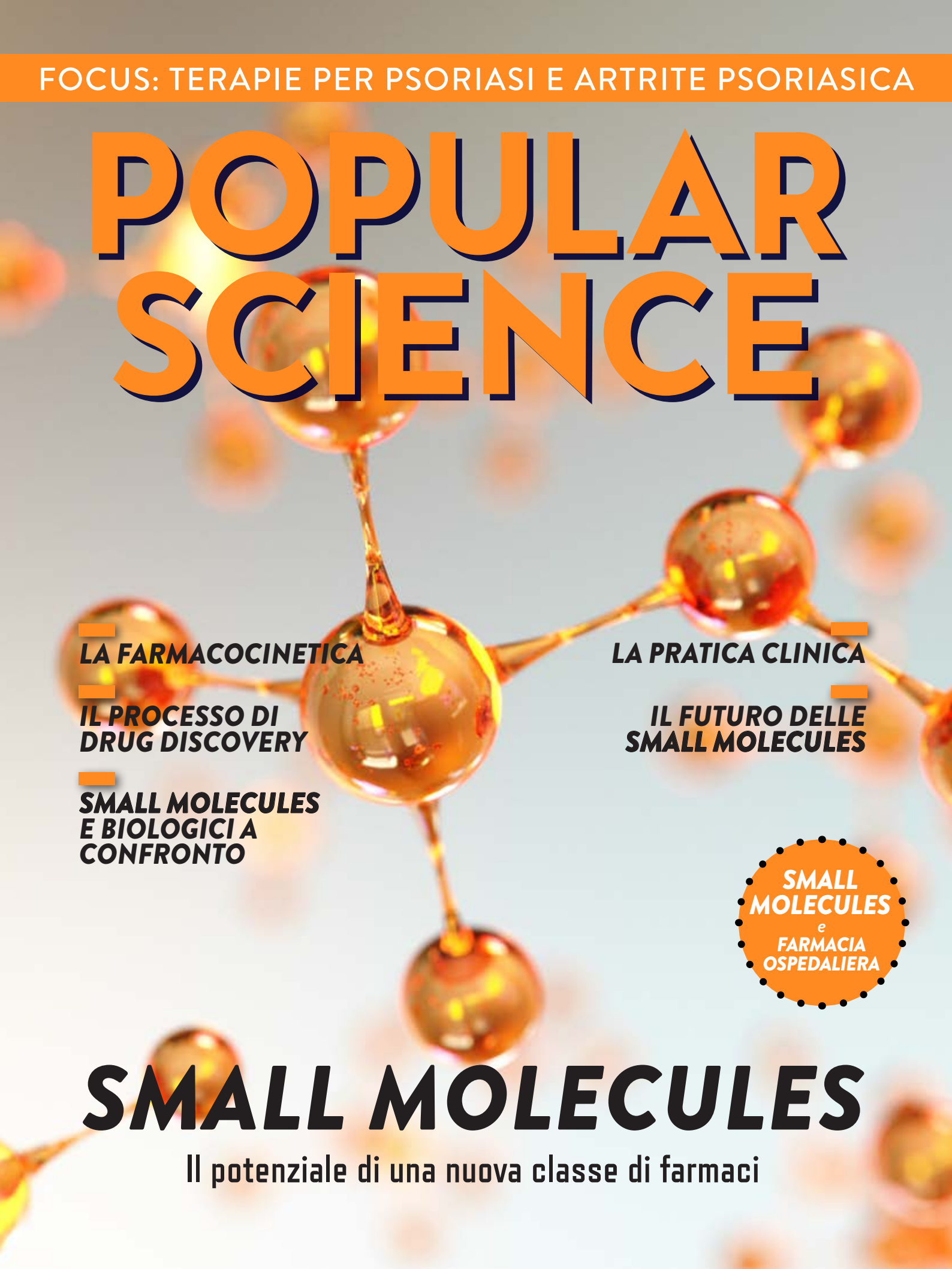
FOCUS: TERAPIE PER PSORIASI E ARTRITE PSORIASICA

POPULAR SCIENCE



LA FARMACOCINETICA

IL PROCESSO DI DRUG DISCOVERY

SMALL MOLECULES E BIOLOGICI A CONFRONTO

LA PRATICA CLINICA

IL FUTURO DELLE SMALL MOLECULES

SMALL MOLECULES e FARMACIA OSPEDALIERA

SMALL MOLECULES

Il potenziale di una nuova classe di farmaci

SOMMARIO

1 P.04
SMALL MOLECULES
Definizione, proprietà e meccanismo d'azione di una classe di farmaci

2 P.06
IL PROCESSO DI DRUG DISCOVERY
La produzione del farmaco, dal target biologico agli studi clinici

3 P.08
SMALL MOLECULES E FARMACI BIOLOGICI A CONFRONTO

4 P.11
LE SMALL MOLECULES NELLA PRATICA CLINICA

5 P.15
FOCUS: TERAPIE PER LA PSORIASI E L'ARTRITE PSORIASICA
Descrizione delle patologie e terapie disponibili

6 P.21
LE SMALL MOLECULES NELLA FARMACIA OSPEDALIERA - INTERVISTA
L'impatto e i vantaggi che le small molecules come classe apportano alla gestione della terapia in ambito ospedaliero

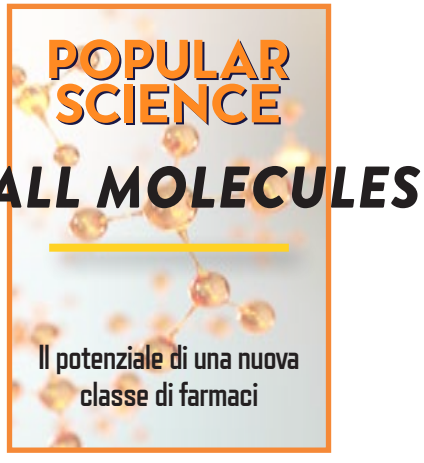
7 P.24
IL FUTURO DELLE SMALL MOLECULES
Ricerche in corso e prospettive future

Autori

Pierluigi Navarra
Professore Ordinario Medicina e Chirurgia "A. Gemelli" - Istituto di Farmacologia

Paolo Dapavo
Medico Chirurgo Specialista in Dermatologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria - Città della Salute e della Scienza di Torino

Simona Creazzola
Presidente Nazionale SIFO



POPULAR SCIENCE

EDIZIONE SPECIALE - SUPPLEMENTO AL NUMERO 3 DI POPULAR SCIENCE - ANNO 6 - ESTATE 2019

Direttore Responsabile
Francesco Maria Avitto

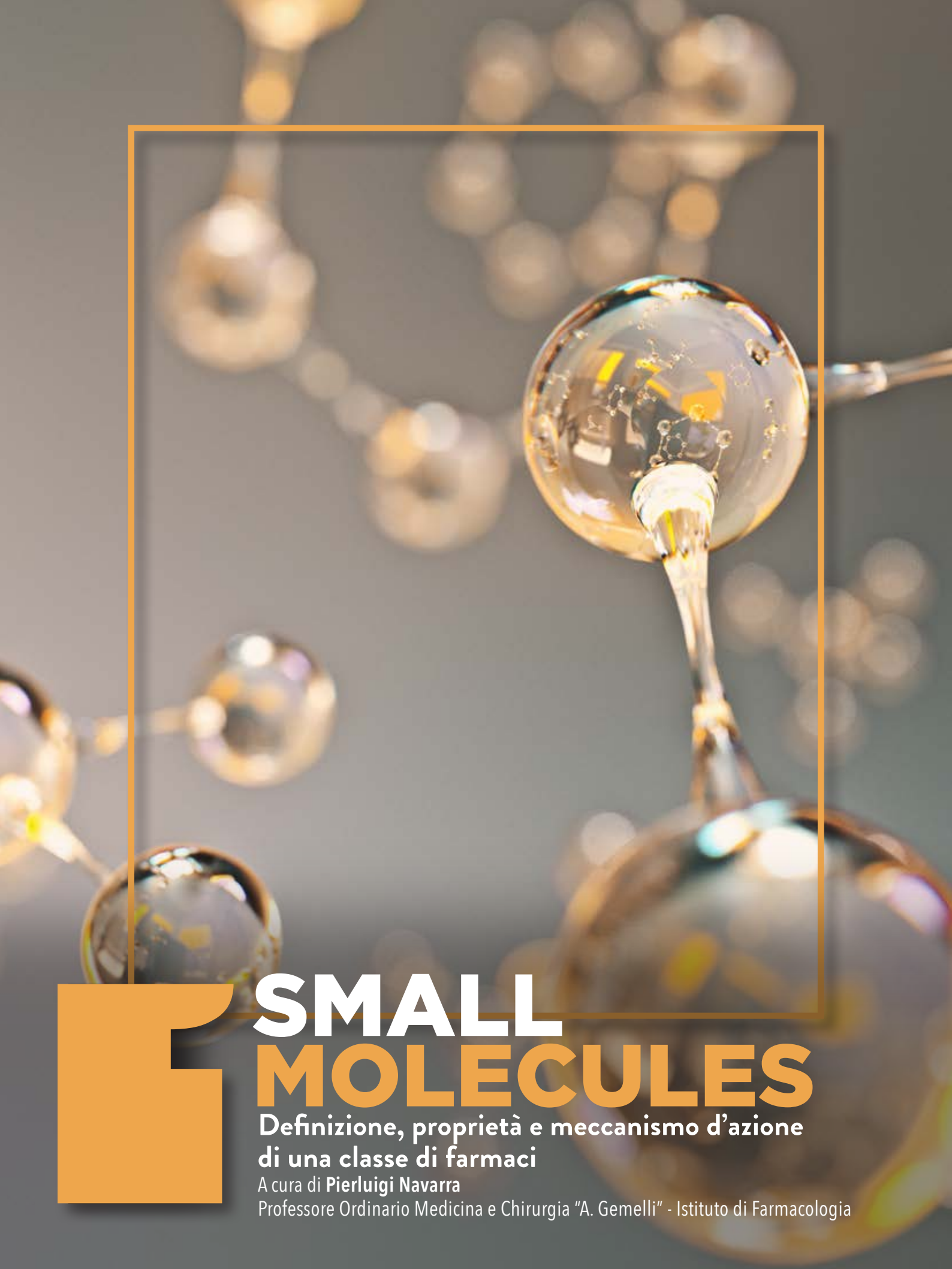
Popular Science è un marchio di Bonnier Publications A/S utilizzato sotto licenza.

© 2014 Bonnier Publications A/S. Tutti i diritti riservati. La riproduzione, totale o parziale, è proibita senza il consenso scritto dell'editore.

La riproduzione anche parziale di tutto il materiale o dei testi pubblicati è espressamente vietata. Tutti i marchi pubblicati sono di proprietà delle rispettive case editrici. Ogni materiale, manoscritti, foto, testi, video ed altro inviato in redazione non verrà restituito salvo diverso accordo.

© Sics S.r.l.
REGISTRAZIONE TRIBUNALE DI ROMA N. 82/2014
DEL 24/04/2014
Iscritta al Registro degli Operatori di Comunicazione in data 02/12/2015 con numero 26061
Via Boncompagni 16 - 00187 ROMA

STAMPA
PressUp Srl
Via Cassia km 36,300
01036 Nepi (Vt)



SMALL MOLECULES

Definizione, proprietà e meccanismo d'azione di una classe di farmaci

A cura di **Pierluigi Navarra**
Professore Ordinario Medicina e Chirurgia "A. Gemelli" - Istituto di Farmacologia

Le small molecules sono, come indica il loro nome, dei composti "piccoli", con un peso molecolare generalmente inferiore ai 900 Dalton (Da). Si tratta principalmente di molecole organiche sintetizzate chimicamente, che vengono usate da decenni a scopi terapeutici. L'acido acetilsalicilico è un classico esempio di questa classe di farmaci: farmaco antinfiammatorio con un peso molecolare di soli 180 Da, è sintetizzato industrialmente dalla metà del XIX secolo.[1]

Grazie alla loro dimensione e alla loro natura organica, le small molecules possono agire sull'organismo sia a livello extracellulare che intracellulare. La loro azione terapeutica è diretta principalmente verso enzimi e recettori.[2] Legandosi a queste proteine che svolgono svariate funzioni cellulari, le small molecules riescono a regolarne l'azione: agiscono come inibitori enzimatici, o come agonisti o antagonisti dei recettori.

Una volta individuata la proteina responsabile di una patologia, chiamata "target molecolare", è dunque possibile sviluppare le small molecules che ne modulano la funzione. Naturalmente per essere un buon farmaco una small molecule deve possedere una forte affinità per la proteina target ed essere altamente specifica.

1.1 FARMACOCINETICA DELLE SMALL MOLECULES

Assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione

La somministrazione delle small molecules avviene per via orale o topica (la somministrazione topica è possibile, in quanto alcune small molecules più lipofile possono attraversare la barriera dell'epidermide). Il farmaco assunto oralmente viene assorbito nel tratto gastrointestinale; per attraversare l'epitelio intestinale la molecola deve essere in soluzione.

Dall'intestino la molecola entra nella circolazione sistemica e raggiunge il fegato. È in questa sede che avviene la prima modificazione del farmaco: una alterazione enzimatica, di solito a opera dei citocromi (CYP), attraverso la quale l'organismo si difende da sostanze chimiche estranee (xenobiotici). Per effetto di queste modificazioni, le small molecules vengono in genere inattivate, ma possono formarsi anche dei 'metaboliti attivi', che mantengono l'attività del farmaco. [3]

Le small molecules hanno un'emivita piuttosto breve, che varia dalle poche ore a un giorno e sono eliminate prevalentemente attraverso il sistema urinario.





2 il PROCESSO di DRUG DISCOVERY

La produzione del farmaco, dal target biologico agli studi clinici

A cura di **Pierluigi Navarra**
Professore Ordinario Medicina e Chirurgia "A. Gemelli" - Istituto di Farmacologia

Lo sviluppo di nuovi farmaci è un processo che richiede tempo e risorse. Il costo stimato per la produzione di una nuova molecola nel 2003 era di circa 800 milioni; dopo 10 anni, nel 2013 è arrivato ad un miliardo e nel 2016 a 2,6 miliardi. Il processo, oltre che dispendioso, è lento e dall'esito incerto: dura tra i 10 e i 15 anni e solo il 12% dei progetti conducono alla commercializzazione del farmaco.[4]

Il punto di partenza per la scoperta di una nuova molecola è l'identificazione del target biologico, la proteina responsabile (o comunque coinvolta) nello sviluppo della malattia. Il target può essere ad esempio un enzima, un recettore, un canale ionico o una proteina transporter, fortemente correlata alla malattia.[5] Serve anche un biomarker, un indicatore misurabile della patologia da analizzare per verificare l'efficacia delle molecole come farmaci. In questa prima fase entra in gioco la ricerca su tessuti e di tipi cellulari coinvolti dall'instaurarsi della patologia e, successivamente, su modelli animali.[6]

Validato il target biologico - è importante che il bersaglio sia quello giusto per evitare di perdere tempo e risorse - inizia la ricerca del farmaco, il processo di Drug Discovery vero e proprio che porta a selezionare la molecola adatta a partire da un gran numero di composti.[6]

2.1 LE TECNICHE DEL DRUG DISCOVERY

Sono numerose le tecniche che consentono d'identificare le small molecules che presentano un'affinità per la proteina bersaglio come l'high-throughput screening, il virtual screening e anche il fragment based drug discovery.

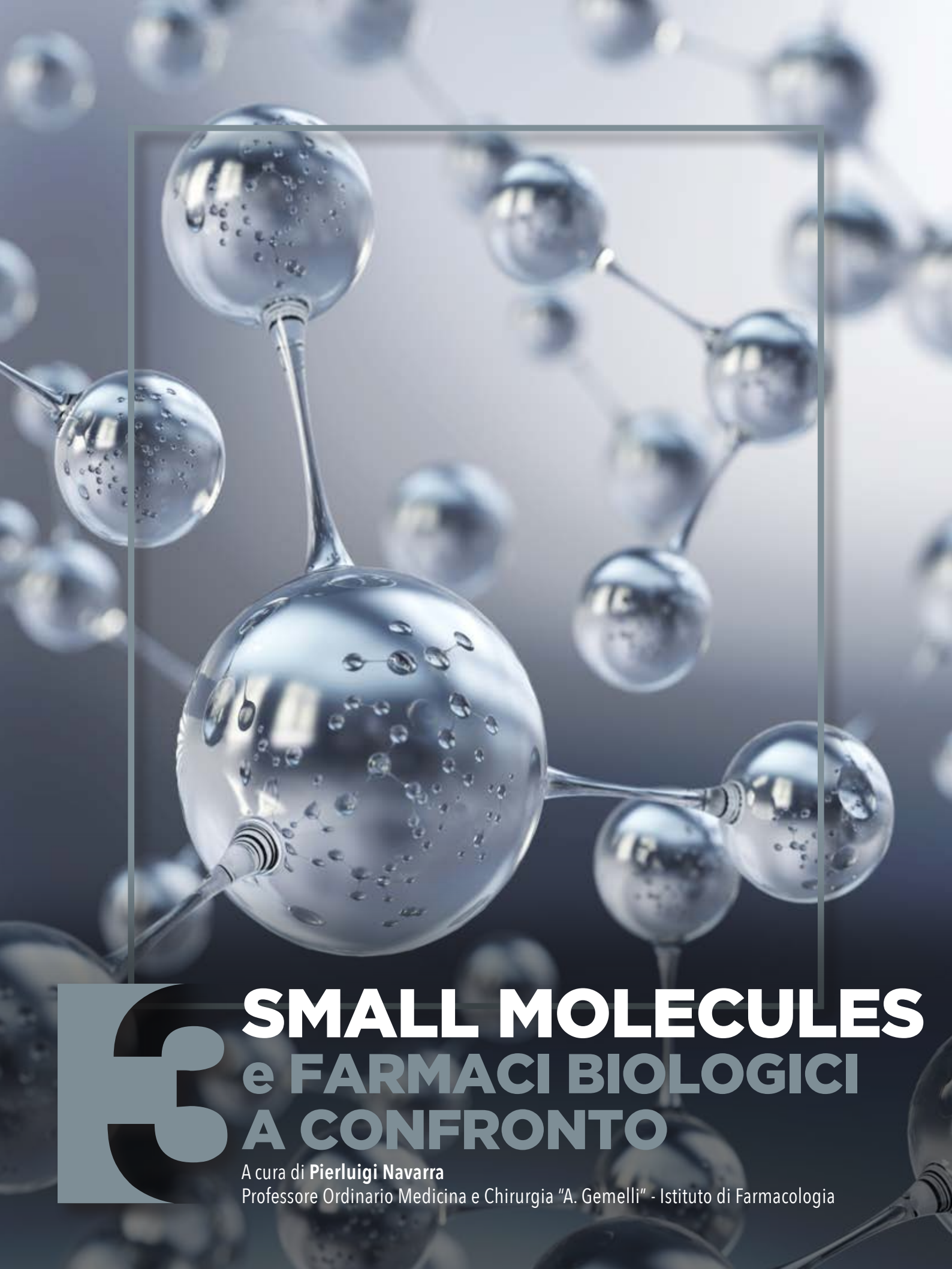
L'High-throughput screening è un processo automatizzato che conduce all'identificazione degli "hits" (composti che legano il target biologico), utile ad identificare una attività farmacologica legata alle esigenze terapeutiche. La tecnica consiste nel testare vaste librerie di composti chimici - anche un milione di molecole in qualche settimana - per misurare l'affinità con il target.[6]

Delle alternative a questo approccio sono il virtual screening e il design di farmaci de novo. Il virtual screening consente di testare al computer l'affinità chimica dei composti noti per la proteina bersaglio. Bisogna in questo caso conoscere dettagliatamente la struttura chimica del target per ipotizzare virtualmente le interazioni con le small molecules delle librerie. A partire dalla struttura della proteina target si può anche creare una nuova molecola la cui forma e composizione si adattino perfettamente al sito della proteina su cui si deve intervenire. [7]

Un'altra tecnica è la fragment-based drug discovery, in cui centinaia, migliaia di molecole a bassissimo peso molecolare (200-300 Da), sono testate per la loro affinità chimica con la proteina bersaglio. I frammenti delle molecole legano il target/proteina bersaglio con un'affinità piuttosto bassa, ciononostante possono essere usati come punti di partenza per la costruzione di una molecola più voluminosa e ad alta affinità, ad esempio a partire da due frammenti che legano due siti diversi della proteina e legandoli insieme aggiungendo un ponte molecolare. [6]

2.2 IDENTIFICAZIONE DEI *LEADS*

Si tratta di tecniche che consentono la selezione degli "hits", in una prima fase che dura in genere dai 3 ai 6 mesi. In una seconda fase si valutano invece la qualità dei composti selezionati, le loro caratteristiche fisico-chimiche, il metabolismo e si testa la loro azione sulle cellule. Le small molecules ad esempio sono somministrate oralmente, devono quindi essere moderatamente solubili per essere assorbite dall'intestino.
La valutazione di questi parametri porta all'identificazione di leads, delle molecole che presentano un profilo biologico e chimico tale che, con un'ottimizzazione del composto, si potrebbe arrivare all'identificazione di un composto attivo in due anni.
Il candidato viene poi testato sulle cellule, su modelli animali per valutarne l'efficacia e la tossicità e infine in studi clinici.



3 SMALL MOLECULES e FARMACI BIOLOGICI A CONFRONTO

A cura di **Pierluigi Navarra**
Professore Ordinario Medicina e Chirurgia "A. Gemelli" - Istituto di Farmacologia

Da decenni le small molecules permettono di trattare diverse patologie: e sono usate come antimicrobici, poiché interagiscono in modo specifico con delle molecole tipicamente batteriche o virali [8]; inoltre, permettono di trattare delle patologie croniche, infiammatorie e vengono utilizzate come terapie per il cancro o l'HIV. [9]
Si tratta di una classe di farmaci molto diversa dai farmaci biologici, macromolecole come ad esempio gli anticorpi, emersi grazie allo sviluppo delle biotecnologie.[10]

3.1 PROPRIETÀ

Differenze nella struttura, produzione, complessità, metabolismo, somministrazione

in genere non supera i 900 Da e una struttura chimica semplice e ben definita. I farmaci biologici invece sono macromolecole costituite da proteine o glicoproteine con una struttura tridimensionale complessa.
Un esempio classico ed esplicativo è il confronto tra l'acido acetilsalicilico, una molecola che pesa 180 Da ed è costituita da 21 atomi, e un tipico anticorpo monoclonale di 150 000 Da composto da circa 20 000 atomi.

Le small molecules sono composti organici sintetizzati chimicamente, i farmaci biologici invece vengono prodotti da cellule procariotiche o eucariotiche.

Da queste diverse caratteristiche derivano diverse proprietà che rendono più o meno indicato l'utilizzo di una classe di farmaci piuttosto che l'altra. (tabella 1)

Le small molecules possono essere somministrate oralmente, i biologici invece obbligatoriamente per via parenterale.

Proprietà	Farmaci biologici	Small molecules
Peso molecolare	>1000 Da	<1000 Da
Composizione chimica	Proteine e glico-proteine	Piccole molecole organiche
Specificità del bersaglio	Più specifici in ambiente extracellulare	Meno specifiche nell'ambiente intracellulare
Meccanismo d'azione	Attività regolatoria, di sostituzione di enzimi o recettori, diagnostica	Agonisti o antagonisti di recettori, Inibizione enzimatica
Emivita di eliminazione	Più lunga (da ore a settimane)	Di solito corta (da ore a un giorno)
Stabilità farmaceutica	Sensibili alle temperature	Di solito stabili
Distribuzione nell'organismo	Distribuzione più limitata	Potenziale per una distribuzione estesa
Via di Somministrazione	Solo parenterale	Orale, topica, parenterale
Immunogenicità	Preoccupazione frequente	Di solito non presente
Costi di produzione	Alti	Alti/variabili

Tabella 1. Proprietà di small molecules e farmaci biologici a confronto [11]

Evidenti differenze tra le small molecules e i farmaci biologici consistono nella dimensione e nel livello di complessità molecolare. Le small molecules hanno un peso molecolare che

Data la loro dimensione e natura organica le small molecules sono permeabili alla membrana cellulare, possono distribuirsi facilmente in organi, tessuti e cellule, i farmaci biologici invece restano principalmente nel plasma o nei liquidi extracellulari.
Una differenza fondamentale è nel meccanismo d'azione del farmaco. Le small molecules legano le proteine in-

tra o extra cellulari e ne modulano l'azione. Nel caso dei recettori ad esempio, le small molecules possono comportarsi come degli agonisti, e quindi mimare l'effetto delle molecole che fisiologicamente legano il recettore e attivarlo, oppure come degli antagonisti, impedendo il legame tra il ligando e il suo recettore e quindi inibendolo.
Nel caso degli enzimi, proteine fondamentali all'interno della cellula che catalizzano le reazioni biologiche, essi vengono in genere inibiti dalle small molecules.
I farmaci biologici invece possono interagire con il ligando piuttosto che con il recettore e possono essi stessi essere l'enzima, l'ormone (come nel caso dell'insulina) oppure il recettore.

Una volta in circolo le small molecules hanno un'emivita piuttosto breve, mentre i farmaci biologici hanno un'emivita più lunga, di alcune settimane, il che potrebbe essere uno svantaggio nel caso in cui il farmaco debba essere rapidamente rimosso dall'organismo. L'emivita influenza chiaramente il dosaggio del farmaco che nel caso delle small molecules è in genere quotidiano mentre per i biologici può essere periodico (a cadenza settimanale o mensile). I farmaci biologici potrebbero dar luogo a delle reazioni immunitarie - non volute tranne che nel caso dei vaccini- che vanno tenute sotto controllo.
Nel caso delle small molecules, potrebbero verificarsi allergie o ipersensibilità al farmaco.

Le small molecules vengono metabolizzate in genere a livello del fegato, mentre i biologici vengono degradati dalle proteasi che li riducono a peptidi e amminoacidi.

3.2 TEMPI E COSTI DI SVILUPPO

Le due classi di farmaci presentano in parte delle differenze anche per quanto riguarda i tempi e i costi di sviluppo.
I farmaci biologici sono proteine ricombinanti, pertanto tutta la prima fase di ricerca per identificare la molecola è molto semplificata: si può direttamente testare modelli animali e cellulari, e la proteina umana ricombinante in studi clinici.
Nel testare la biomolecola il processo viene però complicato dal rischio di reazioni immunitarie.
Bisogna quindi procedere a piccoli passi, valutando dosi crescenti di farmaco.

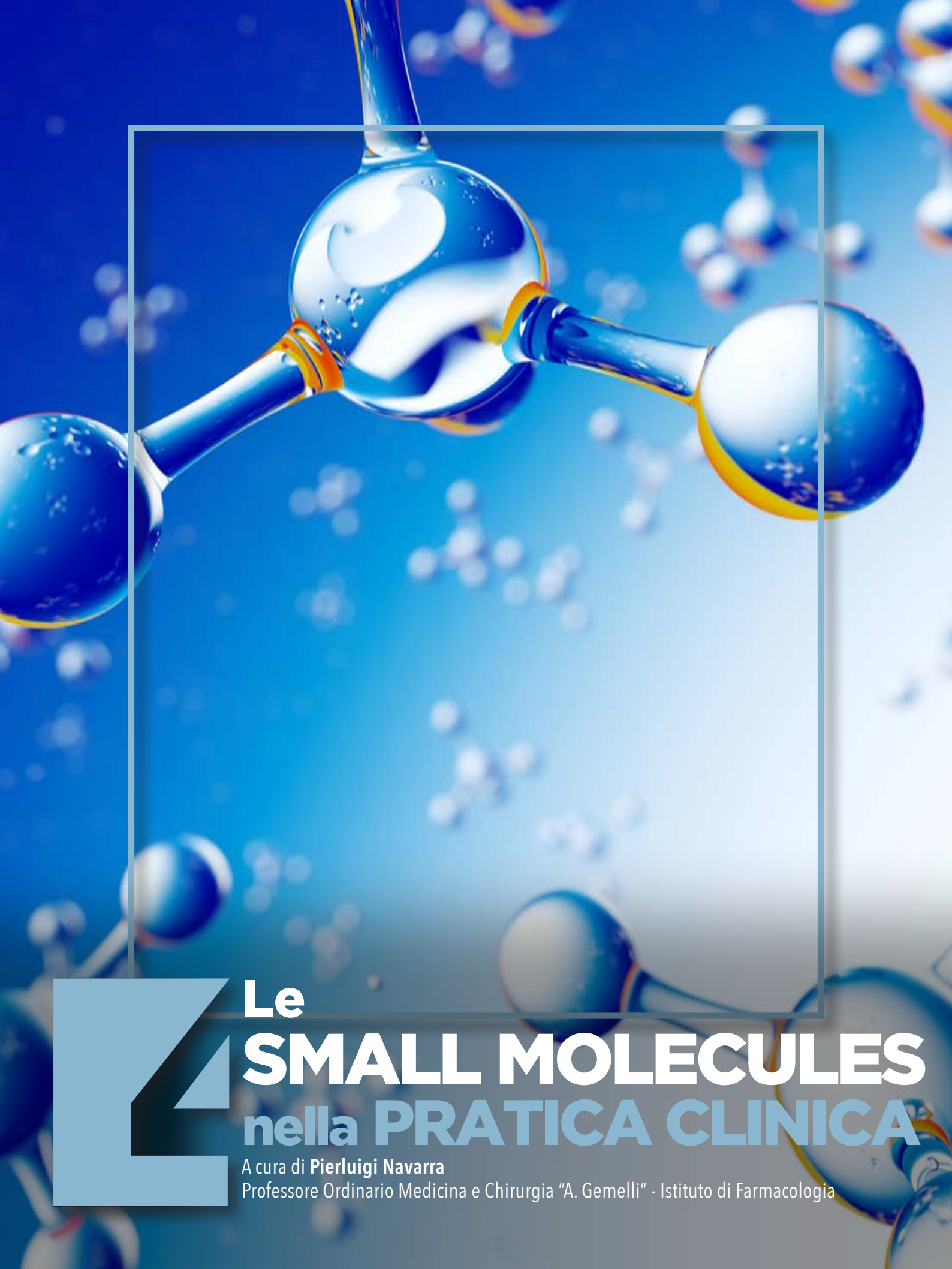
Se si considera una media generale delle varie fasi di sviluppo, il costo delle due classi di farmaci è più o meno equivalente con un leggero vantaggio per le biomolecole.
In un articolo pubblicato nel 2006 si stima che il costo per la produzione di una small molecule sia in media di circa 1.318 milioni di dollari, per i farmaci biologici di 1.241 milioni di dollari, con una differenza nelle spese tra le varie fasi del processo di sviluppo.[12]
I tempi di sviluppo sembrano diminuire per le small molecules: fino al 1986 servivano all'incirca 9 anni per sviluppare un farmaco, mentre tra il 1999 e il 2001, si stima sia 6.9 anni.
La tendenza è inversa per i farmaci biologici: nel primo periodo, dal 1984 al 1986 il tempo di sviluppo del farmaco era in media di 5.2 anni, dal 1999 al 2001 di 7.4.[13]

Una volta immessi sul mercato, i farmaci biologici richiedono una spesa aggiuntiva per la distribuzione e la conservazione, poiché devono essere mantenuti in refrigeratore e contenuti in fiale di vetro.
Le small molecules invece vengono conservate a temperatura ambiente in blister.[14]

3.3 GENERICI E BIOSIMILARI

Le small molecules hanno una struttura chimica semplice, che può essere perfettamente riprodotta. Per questa ragione, è relativamente semplice produrre dei farmaci-copia, i cosiddetti farmaci generici.

I farmaci biomolecolari invece sono molto più complessi ed è praticamente impossibile ottenere delle copie identiche. Pertanto i farmaci-copia delle biomolecole sono definiti biosimilari, ovvero dei farmaci simili ma mai identici al farmaco biologico originale. I biosimilari hanno processi di approvazione da parte degli enti regolatori molto più complessi rispetto ai farmaci generici.



Le SMALL MOLECULES nella PRATICA CLINICA

A cura di **Pierluigi Navarra**
Professore Ordinario Medicina e Chirurgia "A. Gemelli" - Istituto di Farmacologia

Le applicazioni terapeutiche delle small molecules sono molteplici. Nel corso dei decenni sono stati sintetizzati e isolati composti in grado di trattare febbre, infiammazione condizioni croniche come il diabete, l'ipercolesterolemia, le patologie infiammatorie. Sono state sviluppate small molecules contro alcuni tumori e per contrastare l'infezione da HIV.

4.1 CONDIZIONI CRONICHE: DIABETE E IPERCOLESTEROLEMIA

4.1.1 Diabete

I pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 presentano un elevato livello di glucosio nel sangue, determinato da un'incapacità delle cellule ad assorbire il glucosio. Per trattare il diabete sono state sviluppate diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti.

I sensibilizzatori all'azione dell'insulina endogena, come la metformina e i tiazolidindioni, sensibilizzano i tessuti periferici all'azione dell'insulina. Malgrado la metformina possa presentare effetti indesiderati di tipo gastro-intestinale, essa è utilizzata come farmaco di prima linea per trattare il diabete [15]. I tiazolidindioni legano i recettori PPAR-γ con un conseguente aumento dell'espressione del trasportatore del glucosio GLUT-4: il glucosio viene quindi trasportato all'interno delle cellule dei tessuti periferici e del fegato e la glicemia diminuisce.[16]

Le sulfoniluree (SUs) stimolano invece la secrezione di insulina da parte delle cellule beta del pancreas legandosi ai recettori presenti sulle cellule-ß pancreatiche. Le SUs sono molecole più efficaci nel ridurre il livello di glucosio nel sangue, ma possono essere anche associate a una maggiore incidenza di ipoglicemia rispetto ad altri farmaci.

Una nuova classe di farmaci è emersa negli ultimi anni: i farmaci incretino-mimetici.
Le incretine, tra cui GLP-1 e GIP, sono ormoni peptidici secreti a livello gastrointestinale che legano i recettori delle cellule beta pancreatiche e stimolano il rilascio dell'insulina. I farmaci incretino-mimetici mimano appunto l'attività delle incretine, sono degli agonisti del recettore del GLP-1. Altre molecole invece agiscono sempre sul metabolismo delle incretine inibendo l'enzima DPP-4, che rimuove le incretine endogene.[17]

4.1.2 L'ipercolesterolemia

L'ipercolesterolemia consiste in un eccesso di colesterolo LDL nel sangue (la sigla LDL indica le low-density lipoproteins, uno dei tipi di proteine a cui si lega il colesterolo nel sangue; il colesterolo LDL è quello "cattivo", associato ad un aumento di rischio di malattie cardiovascolari). Fin dagli anni '50 sono state scoperte e sviluppate delle small molecules per ridurre il livello di LDL in circolo e prevenire le patologie cardiache.
La niacina - vitamina B3 - inibisce la lipolisi, riducendo in questo modo la mobilizzazione degli acidi grassi liberi

Tabella 2. Small molecules nel trattamento del diabete di tipo due e dell'ipercolesterolemia

DIABETE MELLITO DI TIPO 2		IPERCOLESTEROLEMIA	
Metformina	Sensibilizzatore all'azione dell'insulina	Niacina	Inibitore della lipolisi epatica
SUs	Secretagoghi dell'insulina	Fibrati	Attivatori dei recettori PPAR-α
TDs	Sensibilizzatore all'azione dell'insulina	Statine	Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi
GLP-1RAs e DPP4Is	Terapia basata sulle incretine	Ezetimibe	Inibitore dell'assorbimento del colesterolo

e il loro trasporto al fegato.
I fibrati agiscono sui recettori attivati da proliferatori perossisomiali (PPAR-α) che regolano il metabolismo dei grassi.
Le statine, sintetizzate negli anni 80, sono degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, l'enzima del fegato responsabile della produzione del colesterolo. Sono al momento la terapia di prima linea nel trattamento dell'ipercolesterolemia.

Un'altra classe di sostanze ipolipemizzanti invece agisce a livello intestinale inibendo l'assorbimento del colesterolo; ne fa parte l'ezetimibe. Ezetimibe inibisce selettivamente il trasporto del colesterolo attraverso le pareti dell'intestino tenue tramite l'inibizione della proteina di trasporto del colesterolo Nieman Pick C1 like 1(NPC1L1) e di conseguenza ne riduce il trasporto al fegato.[18]

4.2 CANCRO E HIV

4.2.1 Cancro

Un target biologico per numerosi tipi di cancro è il recettore del fattore di crescita epidermoidale (Epidermal Growth Factor Receptor o EGFR o HER-1). Tale recettore è espresso sulla superficie cellulare di molti tumori solidi e si attiva quando lega specifici fattori di crescita, come il Fattore di Crescita Epidermoidale (EGF) o il Transforming Growth Factor-α (TGF-α). L'attivazione innesca una serie di reazioni chimiche intracellulari che stimolano la crescita, la proliferazione e la differenziazione delle cellule.

È stata individuata come target specifico per lo sviluppo di small molecules la tirosin chinasi del recettore - la componente enzimatica che si trova all'interno della cellula - e su questo target sono stati sviluppati dei composti (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKI) di cui fanno parte gefitinib e erlotinib. Il primo è indicato per il carcinoma non a piccole cellule tumorali localmente avanzato o metastatico, il secondo per il trattamento del tumore del polmone e del pancreas.
Nonostante i benefici apportati da queste molecole sono emerse delle mutazioni del recettore che rendono alcuni soggetti resistenti ai due farmaci.
Sono stati dunque sviluppati dei composti di nuova generazione come lapatinib, un farmaco che inibisce allo stesso tempo EGFR e il recettore ErbB2 (HER-2), espresso in molti tumori umani.[19]

4.2.2 Hiv

Le strategie farmacologiche per combattere l'infezione del virus HIV mirano alla soppressione della proliferazione del virus attraverso la inibizione di alcune proteine target che regolano tale proliferazione; tutte queste strategie sono basate sull'impiego di small molecules.
La terapia antiretrovirale classica consiste nell'assunzione di molecole in grado di sopprimere la riproduzione del virus agendo sulla trascrittasi inversa o sulle proteasi dell'HIV. Si basa sulla somministrazione di tre classi di farmaci: gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs), gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs) e gli inibitori delle proteasi.

Gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa sono stati i primi farmaci antiretrovirali commercializzati. Sono molecole che competono con i nucleotidi usati dalla trascrittasi inversa per sintetizzare nuove molecole di DNA virale.
Gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa invece si legano all'enzima trascrittasi inversa e ne compromettono la funzione.
Gli inibitori delle proteasi sono farmaci che bloccano la replicazione virale inibendo la proteasi virale, un enzima che permette la maturazione delle nuove particelle virali. Tra questi, ad esempio, il darunavir, una small molecule approvata dal FDA nel 2006.[20]

Un'altra strategia consiste nell'impedire l'ingresso delle particelle virali nelle cellule umane.
Alcune specie di virus HIV penetrano nei leucociti legando il recettore CCR-5 espresso sulla superficie di queste cellule.
Sono stati sviluppati degli antagonisti del CCR-5, come il farmaco maraviroc, che bloccano efficacemente tale legame.[21]

4.3 PSORIASI e ARTRITE PSORIASICA

Lo sviluppo di nuove small molecules gioca un ruolo centrale anche nell'ambito delle patologie infiammatorie quali artrite reumatoide, psoriasi, artrite psoriasica, sclerosi multipla, colite ulcerosa e morbo di Crohn.
La comprensione dei meccanismi cellula ri alla base di alcune patologie, come la psoriasi, infatti, ha consentito la messa a punto di nuovi trattamenti che agiscono specificatamente sulle vie di segnalazione coinvolte nello sviluppo della malattia. [22]

La psoriasi è una condizione infiammatoria cronica della pelle sostenuta da una disfunzione del sistema immunitario.
Essa è caratterizzata da chiazze eritematose in particolar modo al livello di gomiti, ginocchia, cuoio capelluto, zona lombare della schiena, viso, palmo delle mani e pianta dei piedi.

Il 20% dei pazienti circa è colpito anche da artrite psoriasica (PsA), una patologia infiammatoria cronica caratterizzata da dolore, tumefazione e rigidità a carico delle articolazioni, infiammazione di legamenti e tendini e ridotta funzionalità fisica.[23]

4.4 SCLEROSI MULTIPLA

Importante è anche il contributo della small molecules in neurologia. In particolare fingolimod (conosciuto anche come FTY720) è stato il primo trattamento orale approvato per la sclerosi multipla, è il capostipite di una classe di farmaci che agiscono sul sistema immunitario: i modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR).

La sclerosi multipla è una malattia cronica che colpisce il sistema nervoso centrale.
Si tratta di una malattia invalidante in cui il sistema immunitario attacca in modo anomalo la guaina mielinica, lo strato isolante e di supporto che circonda le cellule nervose e causa così un danno zionale.
Vi sono diverse forme di sclerosi multipla e la progressione e la comparsa di recidive possono non essere prevedibili.

Tabella 3. Small molecules nel trattamento di cancro e HIV

CANCRO		HIV	
Gefitinib	Inibitore della tirosin chinasi del EGFR	Emtricitabina Lamivudina Abacavir Tenofovir Stavudina	Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa
Erlotinib	Inibitore della tirosin chinasi del EGFR	Rilpivirina Etravirina Nevirapina	Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa
Lapatinib	Inibitore di EGFR e ErbB2	Darunavir	Inibitore delle proteasi



FOCUS: TERAPIE PER LA PSORIASI E L'ARTRITE PSORIASICA

Descrizione delle patologie e terapie disponibili

A cura di **Paolo Dapavo**
Medico Chirurgo Specialista in Dermatologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria - Città della Salute e della Scienza di Torino

5.1 PSORIASI

I pazienti affetti da psoriasi presentano numerose comorbidità quali malattie cardiovascolari, malattie infiammatorie intestinali, compromissione articolare assiale e periferica, diabete, obesità e sindrome metabolica, malattia celiaca, uveiti depressione. [24]

L'incidenza della psoriasi varia dal 2 al 4%: la patologia colpisce all'incirca 125 milioni di persone nel mondo. In Italia è affetto circa il 2,9% della popolazione, con una maggiore prevalenza nelle regioni centrali, [25] ma si ritiene che questo valore possa essere sottostimato per la ancora presente ritrosia dei pazienti ad accedere alle visite specialistiche dermatologiche (mancata conoscenza delle nuove possibilità terapeutiche).

La patogenesi della psoriasi è multifattoriale, dovuta alla stretta interazione tra la predisposizione genetica - sono stati individuati circa 41 loci associati alla patologia- e eventi triggers quali ad esempio stress, farmaci, infezioni batteriche e virali, stile di vita (alcool e fumo).
L'innesco del sistema immunitario innato determina l'attivazione dei linfociti T, con la produzione di citochine infiammatorie quali il Tumor necrosi factor alpha (TNF-α) e le interleuchine (IL) che partecipano attivamente nella cascata infiammatoria che riguarda la malattia psoriasica[26].

In base all'estensione e alla tipologia (eritema, ispessimento e desquamazione) delle lesioni, la psoriasi si classifica in lieve, moderata o severa, mediante l'utilizzo di un indicatore rappresentato da PASI , acronimo di Psoriasis Area Severity Index. Un valore di PASI inferiore a 5 indica una psoriasi lieve, tra 5 e 10 una psoriasi moderata e al di sopra di 10 severa. L'indicazione del PASI permette al dermatologo di valutare l'approccio terapeutico adeguato e nello stesso tempo di misurarne l'efficacia mediante il raggiungimento del PASI75, PASI90 e PASI100, che rappresentano rispettivamente il miglioramento del 75% (obbiettivo terapeutico secondo le linee guida italiane), del 90% e del 100% rispetto alla condizione patologica di partenza.
Ma la pratica clinica suggerisce come la sola valutazione del PASI non possa soddisfare completamente il criterio di giudizio complessivo sulla malattia psoriasica; la qualità della vita, le sedi critiche quali il cuoio capelluto, le unghie ,la superficie palmo plantare e la regione genitale, la sintomatologia urente e pruriginosa non sono calcolabili tramite il PASI, con la conseguente sottostima terapeutica della psoriasi moderata, presente spesso in sedi critiche e impattanti in maniera significativa sulla qualità della vita.[27]

5.1.2 Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è un entesoartrite a carattere cronico-evolutivo, associata alla psoriasi o alla predisposizione familiare alla psoriasi, che può interessare sia lo scheletro assiale che le articolazioni periferiche e le entesi [28].

La classificazione di Moll e Wright (1973), che configurava cinque forme di artrite psoriasica quali la poliartrite simmetrica simil reumatoide, la oligoartrite asimmetrica, l' artrite delle articolazioni interfalangee distali (DIP), la spondiloartrite e l'artrite mutilante e spondilite [29] è stata semplificata, distinguendo in base alla distribuzione topografica corporea in artrite periferica oligo o poli articolare e artrite assiale con o senza interessamento periferico. Il dermatologo , considerata l'incidenza del coinvolgimento articolare (almeno il 30%) e visto l'andamento temporale della compromissione articolare, che segue di 7-12 anni l'insorgenza della psoriasi, rappresenta una preziosa sentinella per la diagnosi precoce e la conseguente terapia adeguata.
Semplici domande riguardanti l'eventuale presenza di dolore e tumefazione articolare protratta nel tempo, di rigidità mattutina, di dattilite ed entesite, di interessamento ungueale possono indirizzare lo specialista dermatologo verso una corretta ipotesi diagnostica, da confermare con l'ausilio del collega reumatologo (ambulatorio integrato derma reuma)
I criteri di classificazione definiti dal gruppo di studio CASPAR (CLASsification Criteria for Psoriasic ARthritis) rappresentati nella tabella 4 devono essere soddisfatti in almeno tre punti per la diagnosi di artrite psoriasica.

I trattamenti per la PsA hanno come obiettivo di alleviare il dolore e l'infiammazione, preservare la funzionalità delle articolazioni evitando la progressione di malattia, migliorare le capacità di svolgere le normali attività quotidiane e ridurre il rischio di insorgenza di comorbilità in particolare vascolari [28].

CONDIZIONI CLINICHE AL MOMENTO DELLA VALUTAZIONE SPECIALISTICA	PUNTI
Psoriasi in atto, anamnesi personale o familiare di psoriasi	2
Presenza di tipica onicodistrofia psoriasica inclusi onicolisi, pitting e ipercheratosi	1
Sierologia negativa per F.R effettuato preferibilmente con metodo ELISA	1
Presenza o storia di dattilite	1
Neoapposizione ossea iuxtarticolare rilevabile al Rx standard mani e piedi	1

Tabella 4. Criteri CASPAR e punteggi attribuiti a ogni condizione clinica

5.2 TRATTAMENTI

La psoriasi è una patologia ad oggi curabile. I trattamenti disponibili, parlando di una malattia cronico recidivante, devono soddisfare i criteri di efficacia e sicurezza a breve e lungo termine. [26]
In termini di scelta terapeutica la psoriasi lieve si presta all'utilizzo di farmaci topici, spesso frutto dell'associazione tra analoghi della vitamina D e steroidi, da utilizzare in modica quantità (finger tip) e con attenzione sulle sedi sensibili quali il volto e la regione genitale Anche la fototerapia può costituire un ausilio importante, pur rimanendo legata all'esecuzione in ambito ospedaliero. La fototerapia consiste nell'esposizione dei pazienti a raggi UVA e UVB narrow band. I raggi esercitano un effetto immunosoppressivo inducendo l'apoptosi dei linfociti T e delle cellule di Langhrans e inibendo la proliferazione dei cheratinociti. È controindicata nei pazienti che presentano malattie autoimmuni, suscettibilità al tumore della pelle o donne in gravidanza. La malattia psoriasica di grado moderato e severo necessita di trattamenti sistemici, tradizionali, biotecnologici e small molecules, per meglio rispondere alle esigenze del paziente.

5.2.1 Trattamenti tradizionali

I farmaci tradizionali sistemici utilizzabili per il trattamento di prima linea in Italia sono l'acitetrina, il metotrexato, la ciclosporina. [30]
L'acitretina è un retinoide che viene somministrato oralmente. Esso normalizza la proliferazione e la differenziazione dei cheratinociti, agendo solo indirettamente sul processo infiammatorio.
La risposta PASI 75 è variabile, gravata da una lentezza di azione significativa.
Gli effetti indesiderati più comuni sono quelli classici dei retinoidi quali fotosensibilità con xerosi, cheilite, congiuntivite, epistassi, alopecia, dislipidemia Controindicazione assoluta nelle donne fertili alla ricerca di una gravidanza.[23]

Il metotrexato è un inibitore dell'acido folico, derivato dagli specialisti reumatologi per il suo utilizzo datato nelle patologie articolari. La molecola interferisce con la duplicazione del DNA producendo un effetto immunomodulatore ed antiproliferativo sui linfociti T e i cheratinociti. In genere viene somministrato per via sottocutanea, per la migliore tollerabilità gastrica rispetto alla via orale o intramuscolare. [27] L'efficacia del metotrexato è indiscussa e la sua possibile associazione con farmaci già presenti nel paziente psoriasico (più comorbidità = più farmaci assunti) lo rende una prima scelta terapeutica del dermatologo.
Gli effetti indesiderati più comuni sono nausea, astenia e un aumento degli enzimi epatici, raramente leucopenia ed anemia, fibrosi polmonare e tossicità renale.

La ciclosporina è un inibitore della calcineurina, che a sua volta blocca la produzione di citochine.
Nonostante l'efficacia del farmaco (che presenta un PASI 75 del 50-80%), il trattamento viene interrotto necessariamente dopo 3-6 mesi di terapia per il possibile danno d'organo. La ciclosporina può causare infatti ipertensione e insufficienza renale dose-dipendente.[23]

In generale i trattamenti sistemici tradizionali, nonostante la loro efficacia, sono associati a una possibile tossicità e ad effetti indesiderati che richiedono un monitoraggio costante e rendono il trattamento intermittente. Per queste ragioni la ricerca di nuovi farmaci per la psoriasi non si è interrotta e diversi farmaci innovativi sono stati approvati negli ultimi anni, come trattamenti biologici e nuove small molecules.

5.2.2 I farmaci biologici

Negli ultimi anni sono stati sviluppati degli anticorpi diretti contro il TNF-α e contro le interleuchine che hanno mostrato la loro efficacia nel trattamento della psoriasi a placche e dell'artrite psoriasica.

Infliximab , adalimumab e etanercept sono anticorpi monoclonali che legano il TNF-α con caratteristiche molecolari e di modalita' d'azione diverse.
L'infliximab ad esempio si somministra per via endovenosa in ambiente ospedaliero e permette il dosaggio pro chilo, modulato sul peso del paziente. Etanercept ed adalimumab sono invece da somministrare sotto cute, previa induzione e poi dosaggio di mantenimento. I farmaci TNFi hanno dimostrato, una importante efficacia con il raggiungimento costante di PASI75 ed un elevato grado di sicurezza ,richiedendo un monitoraggio ematochimico non paragonabile ai farmaci tradizionali. In seguito sono stati sintetizzati altre due molecole, con lo stesso bersaglio di azione il TNF, rappresentate dal golimumab e dal certolizumab pegol, che hanno ottenuto l'indicazione per la psoriasi e l'artrite psoriasica ma la rimborsabilità solo per la malattia articolare. Da segnalare come il certolizumab pegol sia l'unico che presenta in scheda tecnica la possibilità di essere utilizzato nelle donne in gravidanza.
Ustekinumab è un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina p40, subunità condivisa delle interleuchine 12 e 23, indicato e rimborsato per la psoriasi e l'artrite psoriasica. Da segnalare la flessibilità terapeutica, potendo contare sul dosaggio variato a seconda del peso del paziente (45 mg e 90 mg) e la somministrazione frazionata nel tempo, molto gestibile per il paziente.

Secukinumab è il primo anticorpo monoclonale approvato in Italia (nel 2016) per il trattamento di prima linea della psoriasi a placche da moderata a severa. Si tratta di un anticorpo che lega il recettore dell'interleuchina 17A (IL17A), inibendone l'azione. Molto efficace, ha spostato l'obbiettivo terapeutico dal PASI75 al PASI 90 e PASI 100, dimostrandosi rapido e efficace nel breve e nel lungo termine. Ha l'indicazione e la rimborsabilità anche per la artrite psoriasica
Anche gli anticorpi Ixekizumab (diretto contro IL17A), approvato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa ed in attesa della rimborsabilità per l'artrite psoriasica , e il brodalumab (diretto contro il recettore IL17), approvato esclusivamente per il trattamento della psoriasi a placche di grado moderato e severo, hanno dimostrato nella pratica clinica

un analogo livello di efficacia e di sicurezza, pur con le dovute differenziazioni all'interno della stessa classe tra le molecole, che richiedono quindi una personalizzazione della terapia (ogni paziente ha il suo farmaco)
La classe di farmaci biologici anti IL 17 ha rappresentato comunque per il dermatologo un formidabile supporto terapeutico, spostando l'asticella del risultato terapeutico verso livelli difficilmente migliorabili (PASI100)

Siamo in attesa di verificare nella pratica clinica nuove molecole, che hanno come bersaglio l'IL 23, come il guselkumab i cui risultati, dagli studi registrativi, sono molto promettenti per quanto riguarda l'efficacia la sicurezza e il mantenimento della risposta terapeutica. Nella stessa famiglia annoveriamo il tidrakizumab e il risankizumab.

La psoriasi di grado lieve e moderato rappresenta circa il 70% della psoriasi. Per molto tempo è stata relegata ad un ruolo secondario, limitandola esclusivamente alla terapia topica. In realtà il percepito dei pazienti e la frequente localizzazione alle sedi critiche, accompagnata da intensa sintomatologia urente e pruriginosa, richiedono un trattamento sistemico, che non sempre può essere soddisfatto dai farmaci tradizionali per i loro effetti collaterali ma neppure dai farmaci biologici, che richiedono un impegno quoad vitam al paziente.
Da questa esigenza terapeutica nasce lo spazio terapeutico per le small molecules che agiscono sulla componente infiammatoria della malattia psoriasica.
Apremilast approvato dall'Ema nel 2015 è un inibitore della fosfodiesterasi 4 (PDE-4).

PSORIASI	ARTRITE PSORIASICA
INFLIXIMAB	INFLIXIMAB
CERTOLIZUMAB	CERTOLIZUMAB
ADALIMUMAB	ADALIMUMAB
ETANERCEPT	ETANERCEPT
SECUKINUMAB	SECUKINUMAB
IXEKIZUMAB	IXEKIZUMAB
BRODALUMAB	GOLIMUMAB
USTEKINUMAB	USTEKINUMAB
GUSELKUMAB	
RISANKIZUMAB	
TILDRAKIZUMAB	

Tabella 5. Farmaci biologici approvati per il trattamento di psoriasi e artrite psoriasica

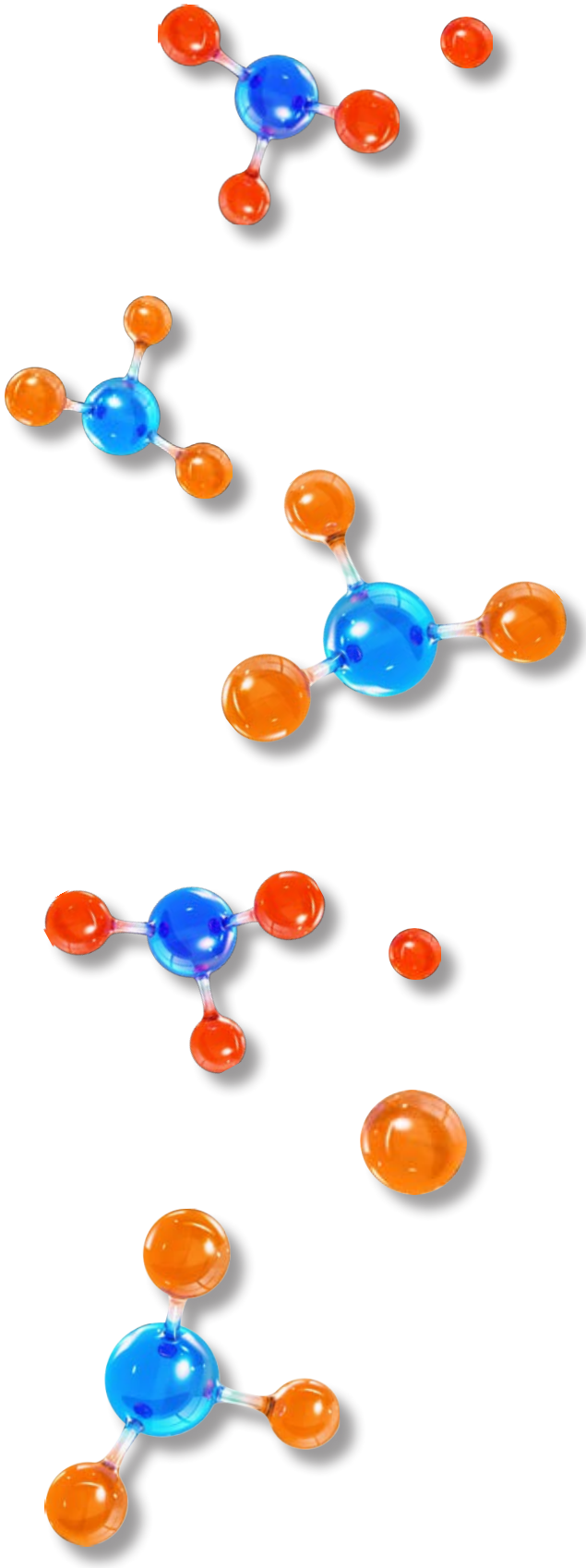
5.2.3 Le small molecules

Bloccando l'attività di PDE-4 all'interno della cellula, il farmaco favorisce l'accumulo di AMP ciclico, quindi la diminuzione delle citochine pro-infiammatorie e un aumento delle citochine anti-infiammatorie.
Apremilast è indicato per il trattamento della psoriasi da moderata a severa e dell'artrite psoriasica nei pazienti che non rispondono ai farmaci tradizionali.
L'efficacia del farmaco è stata testata da diversi studi clinici sia in psoriasi che in artrite psoriasica: in psoriasi, i trials clinici ESTEEM 1 e 2 hanno mostrato che apre-

milast ha un PASI 75 del 28.8-33.1%, con un particolare efficacia sulle sedi difficili quali le unghie, il cuoio capelluto, il palmo delle mani e la pianta dei piedi.
Significativa è l'azione sul prurito e sul bruciore. [31]
Negli studi clinici PALACE è stata dimostrata l'efficacia di apremilast nel trattamento dell'artrite psoriasica con una risposta ACR 20 nel 29-40% dei pazienti.[23]
Questa azione sull'artrite psoriasica costituisce una importante risorsa per il dermatologo, quando nella pratica clinica intercetta le forme precoci, iniziali, soprattutto entesitiche, che se trattate non progrediscono verso le forme erosive più gravi.
La dose raccomandata negli adulti è di 30 mg due volte al giorno (dopo uno schema iniziale di titolazione)

I principali effetti indesiderati emersi nel corso degli studi clinici e nella pratica clinica sono rappresentati dalla diarrea e dalla cefalea, in particolare nella fase di titolazione.
Si deve sottolineare come no sia richiesto nessun esame di screening ne' di monitoraggio per l'utilizzo.

Tofacitinib è stato approvato dall'EMA nel 2018 per il trattamento dell'artrite reumatoide e psoriasica in combinazione con il metotrexato, in pazienti adulti che non rispondono o sono intolleranti ad altri trattamenti. Si tratta di un inibitore delle Janus chinasi (JAK) 1 e 3, che blocca i mediatori infiammatori e impedisce l'attivazione e la proliferazione delle cellule T.
La dose standard è di 5 mg 2 volte al giorno. Gli effetti indesiderati includono una lieve nasofaringite, nausea e diarrea. [27]
Gli esteri dell'acido fumarico, molto utilizzati in prima linea in Germania, hanno ottenuto in Italia l'indicazione al trattamento della psoriasi sempre in prima linea, alla pari dei farmaci tradizionali.
Il dosaggio ottimale deve essere raggiunto mediante una progressiva titolazione, contando sul dosaggio di 30 mg e 120 mg.
Gli effetti indesiderati riguardano soprattutto l'apparato gastroenterico, con la possibile comparsa di nausea e diarrea.
Le armi terapeutiche a disposizione del dermatologo diventano sempre più varie, permettendo di intercettare le diverse tipologie di pazienti e di conseguenza la possibilità di cura della malattia psoriasica diventa non più una chimera ma una realtà tangibile.





Le SMALL MOLECULES: nella FARMACIA OSPEDALIERA

L'impatto e i vantaggi che le small molecules come classe apportano alla gestione della terapia in ambito ospedaliero

Intervista a **Simona Creazzola**
Presidente Nazionale SIFO

Quali sono le small molecules usate in farmacia ospedaliera?

"Parliamo delle small molecules che oggi si propongono in terapia come interessante alternativa e sono usate soprattutto per malattie croniche infiammatorie, ad esempio l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla, il morbo di Crohn e le patologie psoriasiche. Recentemente sono aumentati gli studi sul loro utilizzo per trattare le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD). In farmacia ospedaliera abbiamo imparato a riconoscere tre categorie di small molecules: gli inibitori delle JAK chinasi come tofacitinib e baricitinib, gli Inibitori S1P (sfingosina-1-fosfato) come fingolimod e gli inibitori del PDE4 come apremilast".

Da cosa è determinata la scelta di small molecules o biologici?

"I farmaci biologici hanno rappresentato una rivoluzione nel trattamento di pazienti con diverse patologie infiammatorie croniche (IBD, Artrite Reumatoide, malattie psoriasiche), i quali tuttavia presentano dei limiti, come ad esempio nell'IBD la mancata risposta al trattamento, che si verifica in più del 30% dei casi, oppure la perdita di risposta con il passare degli anni (nel 10%-20% dei casi). I farmaci biologici possono inoltre scatenare reazioni immunitarie e l'assunzione di questi farmaci può essere collegata ad un aumento del rischio di reazioni nel sito di infusione.
I problemi di immunogenicità che possono anche insorgere con il ritrattamento non si presentano invece con le small molecules.
Ci sono evidenze di vantaggi importanti nella somministrazione delle small molecules rispetto ai farmaci biologici (ad esempio, tofacitinib nel trattamento dell'artrite reumatoide), tra i quali si citano la retention rate e la diminuzione dello sviluppo di Herpes Zoster nel corso della terapia".

Come le small molecules semplificano la gestione delle terapie nella farmacia ospedaliera?

"Le small molecules possono offrire vantaggi rispetto ai farmaci biologici. Il più importante è la somministrazione orale, molto più semplice rispetto alla somministrazione per via venosa o sottocutanea della maggior parte dei farmaci biologici attualmente impiegati.
La terapia può quindi essere gestita dal paziente a domicilio.Inoltre il profilo di sicurezza emerso dagli studi di Fase III risulta in genere migliore e le small molecules non determinano una risposta immunogenica. Esse permettono di colpire più bersagli contemporaneamente poiché agiscono sul meccanismo di trasmissione del segnale che è comune a più citochine.
Sono terapie in genere meno costose e che per le caratteristiche di maneggevolezza possono prevedere un minor carico assistenziale, andando potenzialmente a rappresentare un miglioramento dal punto di vista della gestione della terapia.
Tutti i farmaci biologici somministrati per via endovenosa possono essere utilizzati subito dopo essere stati prelevati dal frigorifero e, prima di poter essere somministrati, devono essere ricostituiti e/o diluiti secondo le modalità indicate all'interno delle rispettive schede tecniche.
Per le small molecules, invece, in genere non sono previste particolari condizioni di stoccaggio".

Quale è il ruolo del farmacista nella gestione di queste terapie?

"Il ruolo del farmacista ospedaliero è centrale in tema di farmacovigilanza ed è importante per le small molecules al pari dei farmaci biologici.
Resta fondamentale il ruolo che il farmacista delle aziende sanitarie può svolgere nella sua attività di farmacia clinica al fianco ed in sinergia con i clinici per aiutare ad ottimizzare le scelte terapeutiche in una valutazione di appropriatezza che favorisca sempre più una terapia personalizzata nella piena e corretta gestione del rischio clinico.
Il farmacista svolge inoltre attività di informazione al corretto uso del farmaco e di verifica della aderenza alla terapia, elementi essenziali per il successo terapeutico".





7 Il FUTURO delle SMALL MOLECULES

Ricerche in corso e prospettive future

A cura di **Pierluigi Navarra**
Professore Ordinario Medicina e Chirurgia "A. Gemelli" - Istituto di Farmacologia

Nonostante i recenti progressi nello sviluppo di farmaci biologici, le small molecules restano la classe di farmaci più presente nell'elenco dei farmaci essenziali dell'OMS.

Le caratteristiche discusse nei capitoli precedenti - dimensione, somministrazione orale, metabolismo facilmente prevedibile, struttura ben definita, specificità – rendono attrattiva questa classe di farmaci costantemente al centro della ricerca e dell'innovazione.

Negli ultimi anni sono sorte diverse start up che sfruttano l'intelligenza artificiale nel Drug Discovery. Il 51% di queste nuove imprese si concentra sulla scoperta delle small molecules, con un investimento medio di 770 milioni, mentre solo il 23% investe nella identificazione di nuovi farmaci biologici.
Una scelta dettata da un lato dalla semplicità della struttura chimica delle small molecules, e anche dal fatto che da prima dell'intelligenza artificiale si usano tecniche di Drug Discovery computerizzate (virtual screening, vedi paragrafo 2.1).[32]

Si esplorano anche nuove funzioni e meccanismi d'azione per le small molecules.
Un esempio è lo sviluppo di small molecules che inibiscono l'interazione tra due proteine.
L'interazione tra due proteine può essere un bersaglio importante in alcune patologie e finora è stato considerato esclusivamente target dei farmaci biologici, a causa delle piccole dimensioni delle small molecules.
Con l'acquisizione di conoscenze dettagliate sull'interazione tra molecole è stato possibile sviluppare delle small molecules che s'inseriscono in modo specifico nella regione dell'interazione.
Sono stati infatti approvati farmaci come il maraviroc, che si inserisce nel sito d'interazione tra il virus HIV e il recettore CCR5.[33]

Un nuovo tipo di small molecules è diretto invece contro un'altra classe di molecole: gli RNA.
L'RNA messaggero e gli RNA non codificanti svolgono numerose funzioni nella cellula e modularne l'azione offre l'opportunità terapeutica di modulare diversi processi biologici. Al momento è stato approvato un solo farmaco con questo meccanismo d'azione, l'antibiotico linezolid. Tuttavia sono state scoperte molte small molecules in grado di legare e modificare l'attività degli RNA. [34]

Emergono inoltre le small molecules PROTACs, dei farmaci particolari che legano la proteina da inibire e allo stesso tempo il proteasoma della cellula, il sistema che degrada le proteine. In questo modo il target biologico viene direttamente eliminato.
Questo tipo di farmaci sono stati testati su tumori xenotrapiantati e sembrano efficaci nel diminuire considerevolmente la progressione delle cellule tumorali. Al momento sono disponibili solo dati pre-clinici promettenti. [35]

Di recente si esplora anche un nuovo ruolo per questa classe di farmaci: le small molecules possono essere usate come strumento ausiliario nella manipolazione delle cellule staminali.
Infatti, nonostante il grande potenziale terapeutico delle cellule staminali, è difficile controllarne il destino con le tecniche tradizionali.

Le small molecules possono intervenire su specifiche vie di segnalazione, processi epigenetici e altri processi cellulari in modo tale da conservare il potenziale di autorinnovamento delle cellule staminali oppure indurne la differenziazione o facilitarne la riprogrammazione. [36]

Bibliografia

1. *Jonathan Miner, BS, BA and Adam Hoffhines, BS, The Discovery of Aspirin's Antithrombotic Effects, Tex Heart Inst J. 2007; 34(2): 179–186.*

2. *Stanley M. Roberts; Introduction to Biological and Small Mole- cule Drug Research and Development - Theory and Case Studies, Capitolo 1, pag 20 2013*

3. *Stanley M. Roberts; Introduction to Biological and Small Mo- lecule Drug Research and Developmet - Theory and Case Studies, Capitolo 3 pagine 139-140 2013*

4. *Joseph A. DiMasia, Henry G. Grabowskib, Ronald W. Hansenc. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. Journal of Health Economics 47 (2016) 20–33*

5. *Gashaw I, Ellinghaus P, SOmmer A, Asadullah K. Drug Disco- very Today. 2012;175:524-530.*

6. *Stanley M. Roberts; Introduction to Biological and Small Mo- lecule Drug Research and Developmet - Theory and Case Studies, Capitolo 3, pagine 122-125 2013*

7. *Evanthia Lionta, George Spyrou, Demetrios K. Vassilatis and Zoe Cournia. Structure-Based Virtual Screening for Drug Disco- very: Principles, Applications and Recent Advances. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2014, 14, 1923-1938*

8. *Daniel Don Nwibo, Chidinma Adanna Levi, Mirabel Ifeyinwa Nwibo. Small Molecule Drugs; Down but Not Out: A Future for Medical Research and Therapeutics. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) Volume 14, Issue 1 Ver. I (Jan. 2015)*

9. *Stanley M. Roberts; Introduction to Biological and Small Mo- lecule Drug Research and Developmet - Theory and Case Studies, Capitoli 6, 8, 9, 10, 13, 14*

10. *Stanley M. Roberts; Introduction to Biological and Small Mo- lecule Drug Research and Developmet - Theory and Case Studies, Capitolo 4, pag 178 2013*

11. *Afra TP, Razmi TM, Dogra S. Apremilast in psoriasis and beyond: Big hopes on a small molecule. Indian Dermatol Online J 2019;10:1-12.*

12. *Di Masi JA. Grabowski HG. The Cost of Biopharmaceutical R&D: Il Biothec Different? Manage Decis. Econ. 2007; 28:469-479.*

13. *Stanley M. Roberts; Introduction to Biological and Small Mo- lecule Drug Research and Development - Theory and Case Studies, Capitolo 5 2013 pag 241*

14. *Stanley M. Roberts; Introduction to Biological and Small Mo- lecule Drug Research and Development - Theory and Case Studies, Capitolo 5 2013 pag 252*

15. Stanley M. Roberts; Introduction to Biological and Small Mo- lecule Drug Research and Development - Theory and Case Studies, Capitolo 6 2013 pagine 278-279

16. *Francesco Chiarelli and Daniele Di Marzio, Peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonists and diabetes: Current evidence and future perspectives, Vasc Health Risk Manag. 2008 Apr; 4(2): 297–304.*

17. *Ahrén B., Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment, Curr Diab Rep; 3:365-372, (2003)*

18. *Daniel Hammersley and Mark Signy; Ezetimibe: an update on its clinical usefulness in specific patient groups; Ther Adv Chronic Dis. 2017 Jan; 8(1): 4–11*

Bibliografia

19. *Stanley M. Roberts; Introduction to Biological and Small Mo- lecule Drug Research and Development - Theory and Case Studies, Capitolo 8, pag 378, 2013*

20. *Stanley M. Roberts; Introduction to Biological and Small Mo- lecule Drug Research and Development - Theory and Case Studies, Capitolo 13, pagine 523-525*

21. *Lieberman-Blum SS, Fung HB, Bandres JC; Maraviroc: a CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection; Clin Ther. 2008 Jul; 30(7):1228-50.*

22. *Collin M. Costello et al. Navigating Targeted Therapeutics in Dermatology: Biologics and Small Molecules, J Drugs Dermatol. 2018;17(12):1330-1332.*

23. *Annalisa Tonini et al. The management of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis; Giornale Italiano di Dermatologia e Vene- reologia 2017 October;152(5):447-57*

24. *Junko Takeshita et al. Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. Epidemiology, J Am Acad Dermatol. 2017 March ; 76(3): 377–390. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.064.*

25. *Saraceno r, mannheimer r, Chimenti S. regional distribution of psoriasis in italy. J eur acad dermatol Venereol 2008;22:324-9.*

26. *Sanminder Singh and April W Armstrong, Oral small molecules for psoriasis; Semin Cutan Med Surg 2018 37:163-166*

27. *Ki-Wei Tan & Christopher EM Griffiths (2016) Novel systemic therapies for the treatment of psoriasis, Expert Opinion on Phar- macotherapy, 17:1, 79-92*

28. *Costa L. Et al. , Small molecule therapy for managing moderate to severe psoriatic arthritis. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 18:15, 1557-1567*

29. *Liu J.T et al.;Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment.World J Orthop. 2014 Sep 18; 5(4): 537–543.*

30. *P. Gisondi, G. Altomare,F. Ayala, F. Bardazzi, L. Bianchi, A. Chiricozzi, A. Costanzo, A. Conti, P. Dapavo, C. De Simone, C. Foti, L. Naldi, A. Offidani, A. Parodi, S. Piaserico, F. Prignano, F. Rongioletti, L. Stingeni, M. Talamonti, G. Girolomoni. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 May;31(5):774-790*

31. *Afra TP, Razmi TM, Dogra S. Apremilast in psoriasis and beyond: Big hopes on a small molecule. Indian Dermatol Online J 2019;10:1-12.*

32. *Nick Fleming; Computer-calculated compounds - Researchers are deploying artificial intelligence to discover drugs; 31 MAY 2018, VOL 557, NATURE*

33. *Arkin MR, Tang Y, Wells JA; Small-molecule inhibitors of pro- tein-protein interactions: progressing toward the reality; Send to Chem Biol. 2014 Sep 18; 21(9):1102-14.*

34. *Katherine Deigan Warner, Christine E. Hajdin & Kevin M. Weeks; Principles for targeting RNA with drug-like small molecules; Nature Re- views Drug Discovery volume 17, pages 547–558 (2018)*

35. *An S1, Fu L2.; Small-molecule PROTACs: An emerging and promi- sing approach for the development of targeted therapy drugs; EBio-Medi- cine. 2018 Oct; 36:553-562.*

36. *Yu Zhang, Wenlin Li, Timothy Laurent, and Sheng Ding; Small molecules, big roles – the chemical manipulation of stem cell fate and somatic cell reprogramming; J Cell Sci. 2012 Dec 1; 125(23): 5609–5620.*

Con il contributo non
condizionato di Celgene



POPULAR
SCIENCE

Depositato presso AIFA in data 07/08/2019