SALUTE IN COMUNE

La nuova era della genomica e della medicina su misura: luci e ombre

Brescia, Palazzo Loggia, 15 Aprile 2019

Farmacologia in continua evoluzione per costruire la Società del futuro

Prof. Maurizio Memo

Professore Ordinario di Farmacologia
Coordinatore della Sezione di Farmacologia
Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale
Università degli Studi di Brescia

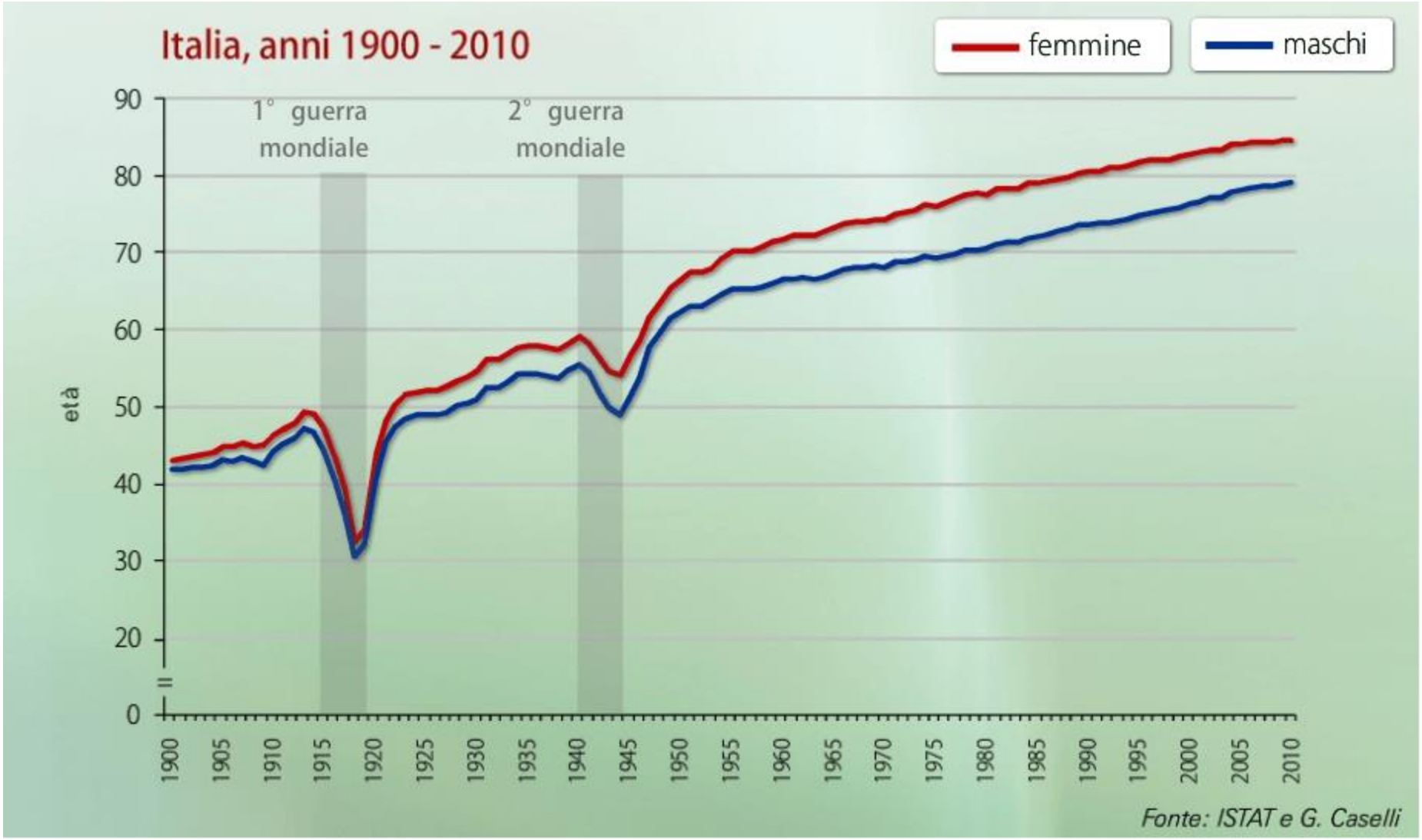
Direttore Scientifico del Centro Studi DIFF
Documentazione Informazione e Formazione sul Farmaco
Università degli Studi di Brescia

Definizioni OMS

- Farmaco: Sostanza o prodotto usato per modificare ed esplorare sistemi fisiologici o patologici con beneficio di chi lo riceve.

- Salute: Stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non semplice assenza di malattia

Vita media in Italia



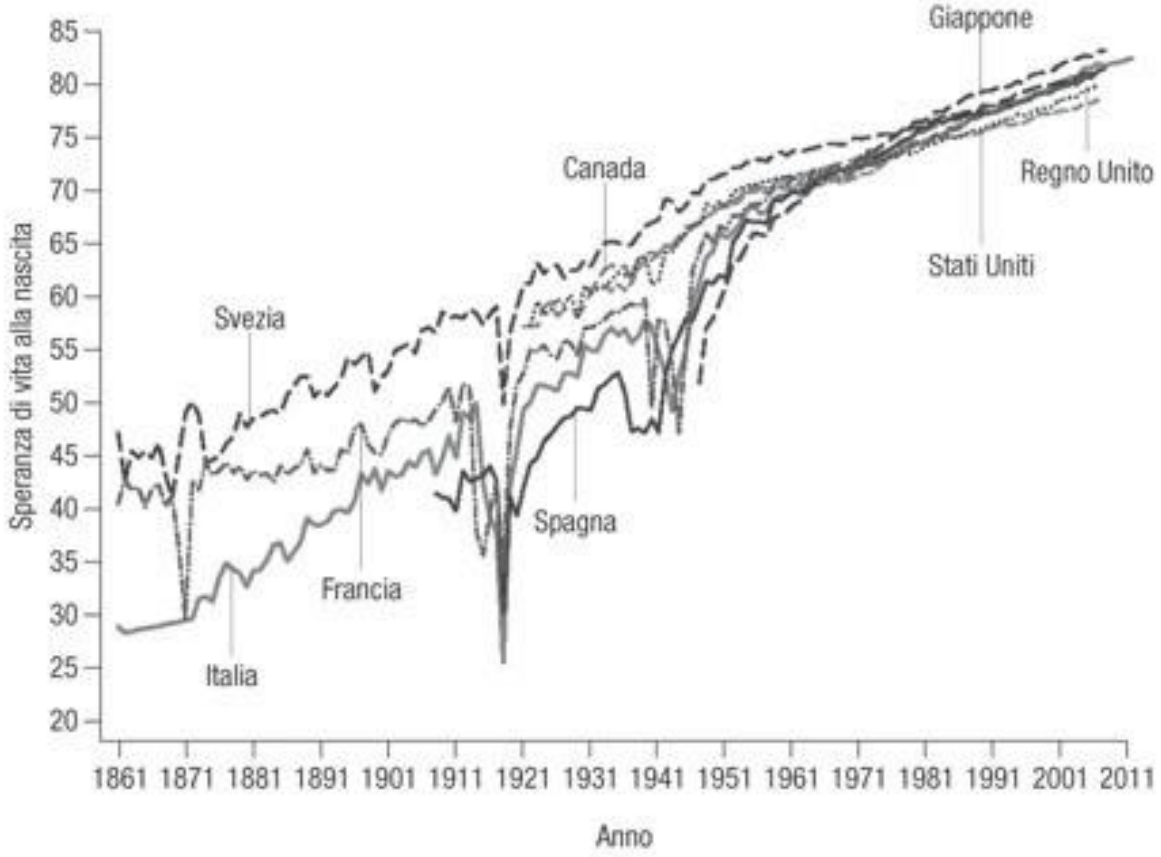
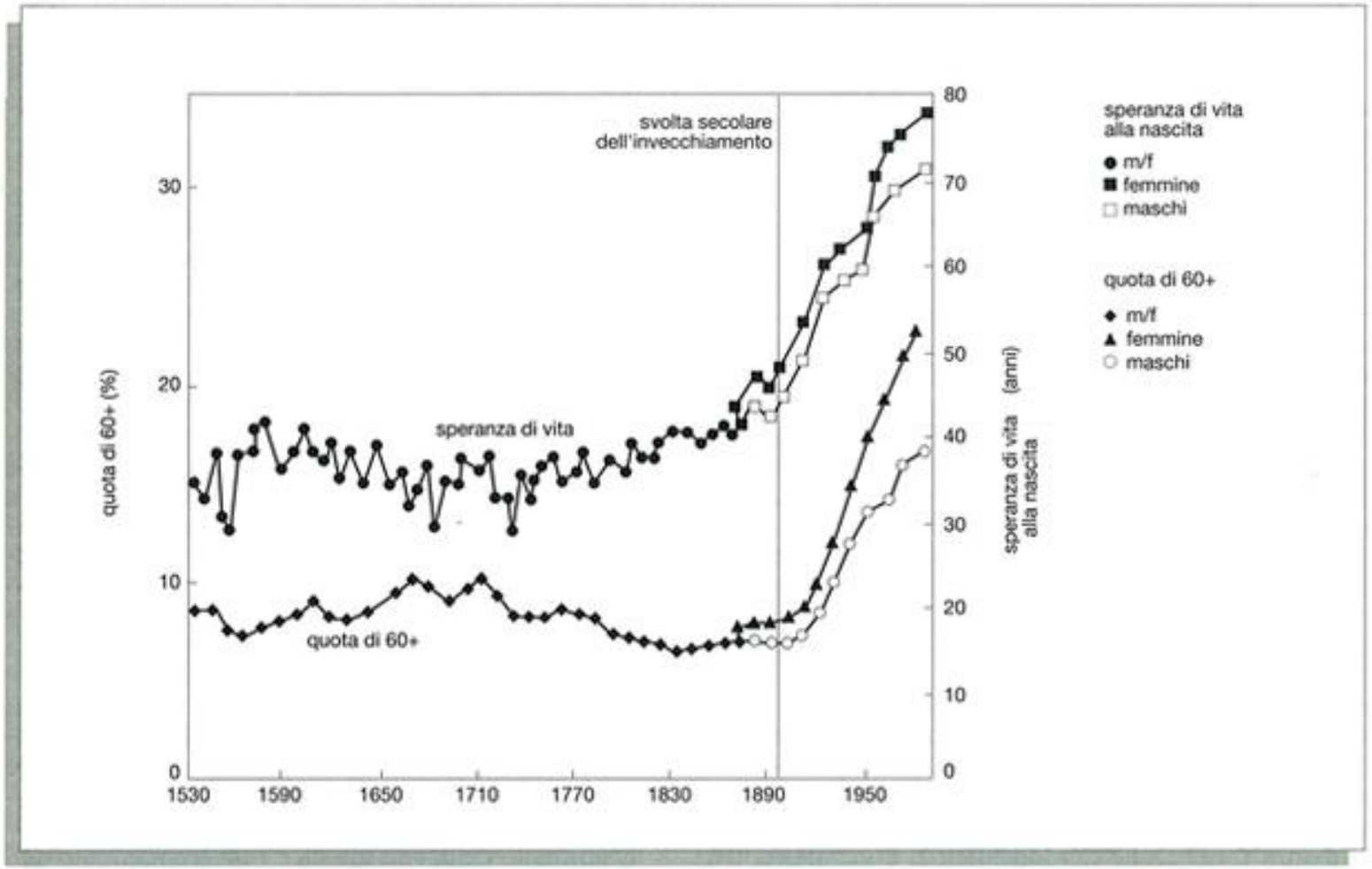
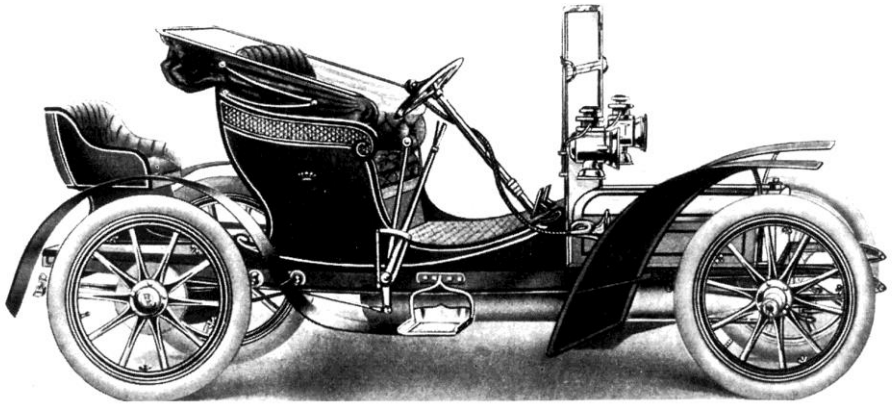
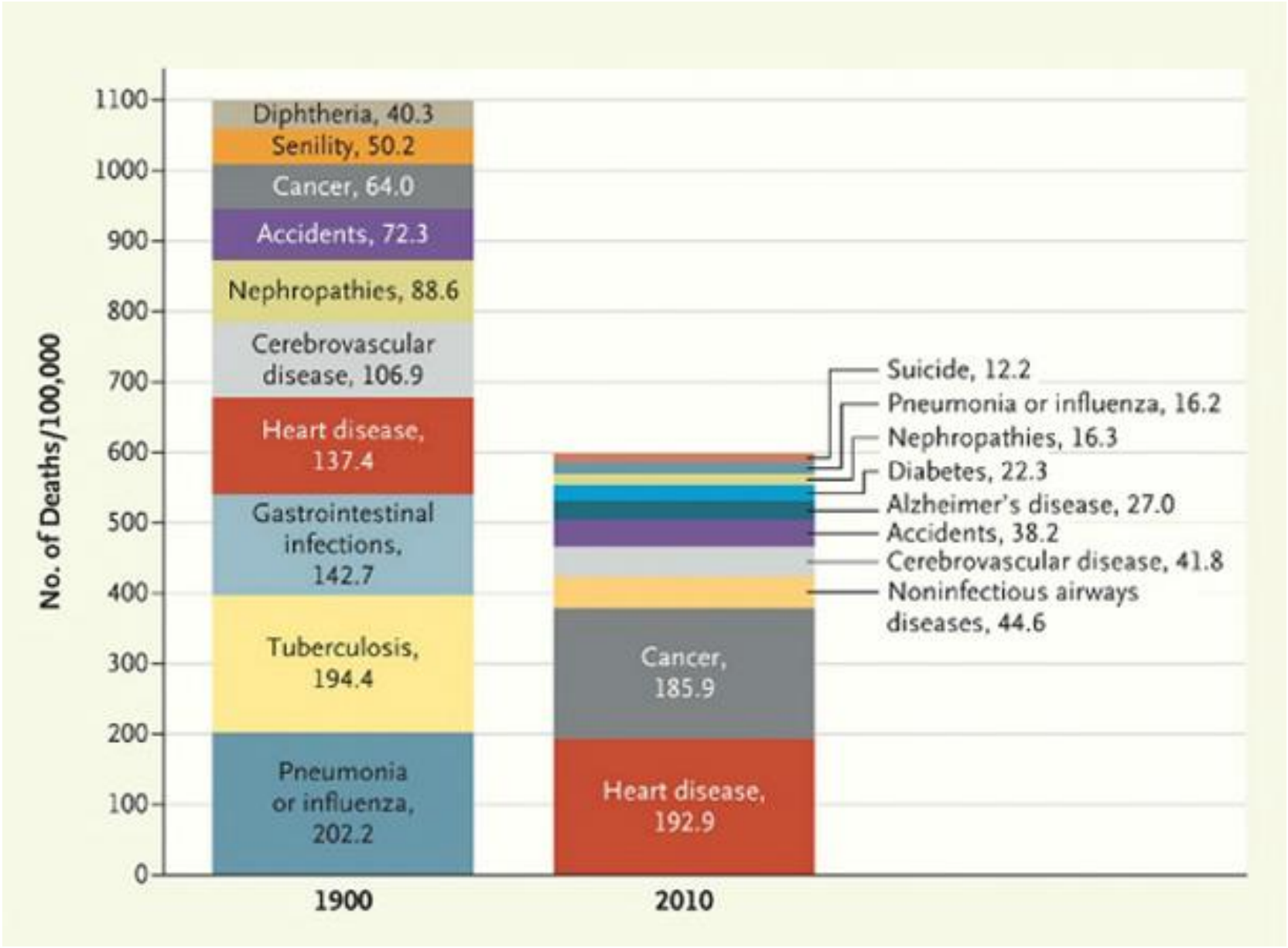


Figura 2 - La vita media in Italia a confronto col resto del mondo, 1861-oggi. Fonti: nostre elaborazioni su dati Hmd (2010) e altre fonti descritte nell'Appendice.

Aspettativa di vita

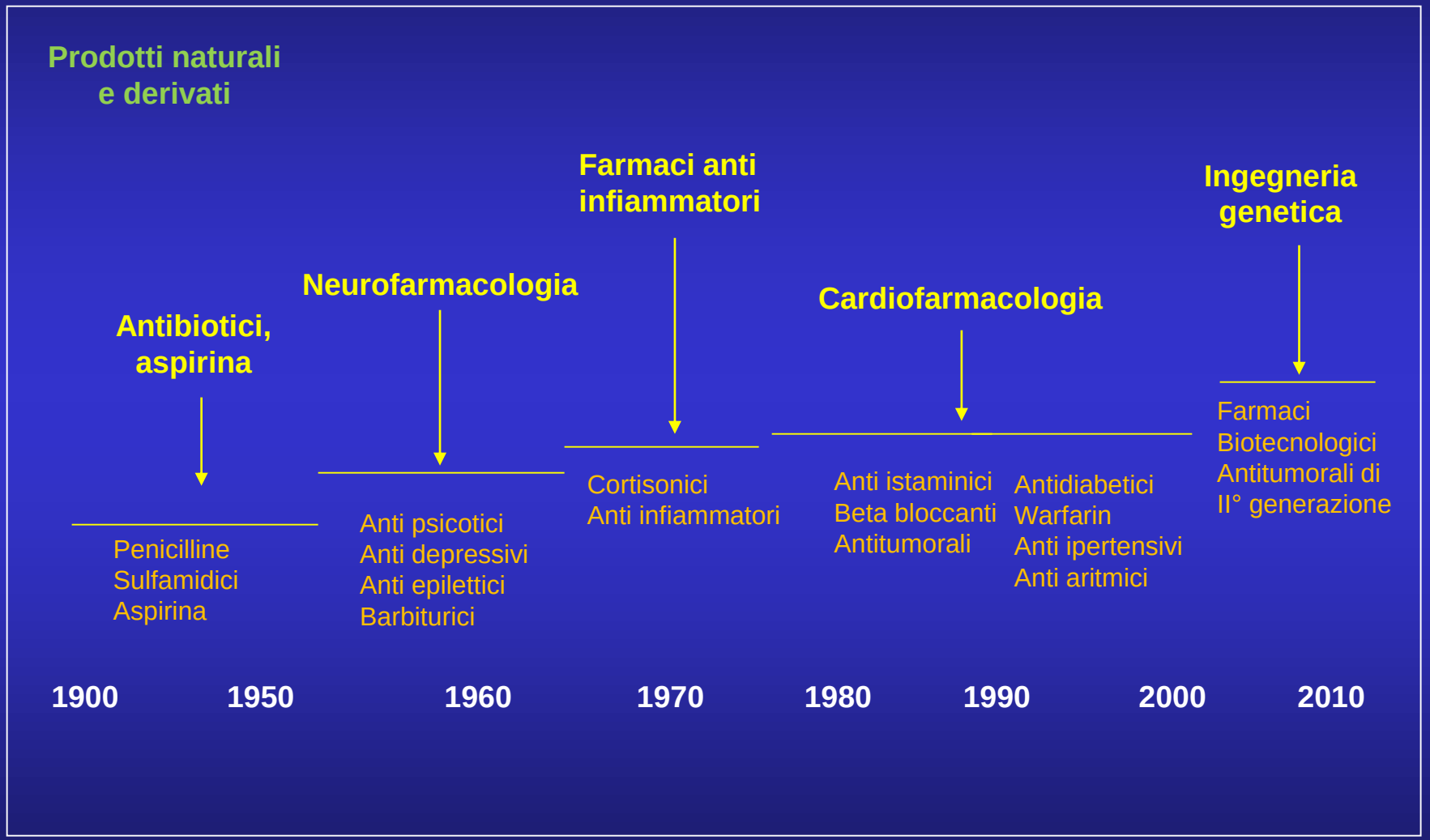






New England Journal of Medicine, 2012

CRONOLOGIA DELL'INNOVAZIONE FARMACOLOGICA



The PHARMACOLOGICAL BASIS *of* THERAPEUTICS

A Textbook of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics for Physicians and Medical Students

by

LOUIS GOODMAN, M.A., M.D.
Assistant Professor of Pharmacology and Toxicology
Yale University, School of Medicine

and

ALFRED GILMAN, Ph.D.
Assistant Professor of Pharmacology and Toxicology
Yale University, School of Medicine

THE MACMILLAN COMPANY

NEW YORK

TABLE OF CONTENTS

SECTION I

SECTION II

CENTRAL NERVOUS SYSTEM DEPRESSANTS

SECTION III

CENTRAL NERVOUS SYSTEM STIMULANTS

SECTION IV

LOCAL ANESTHETICS

SECTION V

DRUGS ACTING ON AUTONOMIC EFFECTOR CELLS

SECTION VI

CARDIOVASCULAR DRUGS

Evoluzione nella tipologia e nel concetto di malattia e terapia

CD → **NCD**

Stato di sofferenza

Farmaci antidolorifici

Disabilità funzionale

Farmaci sintomatici

Possibile e/o asintomatica

Terapia preventiva

Evoluzione del concetto di malato

acuto

cronico

sano

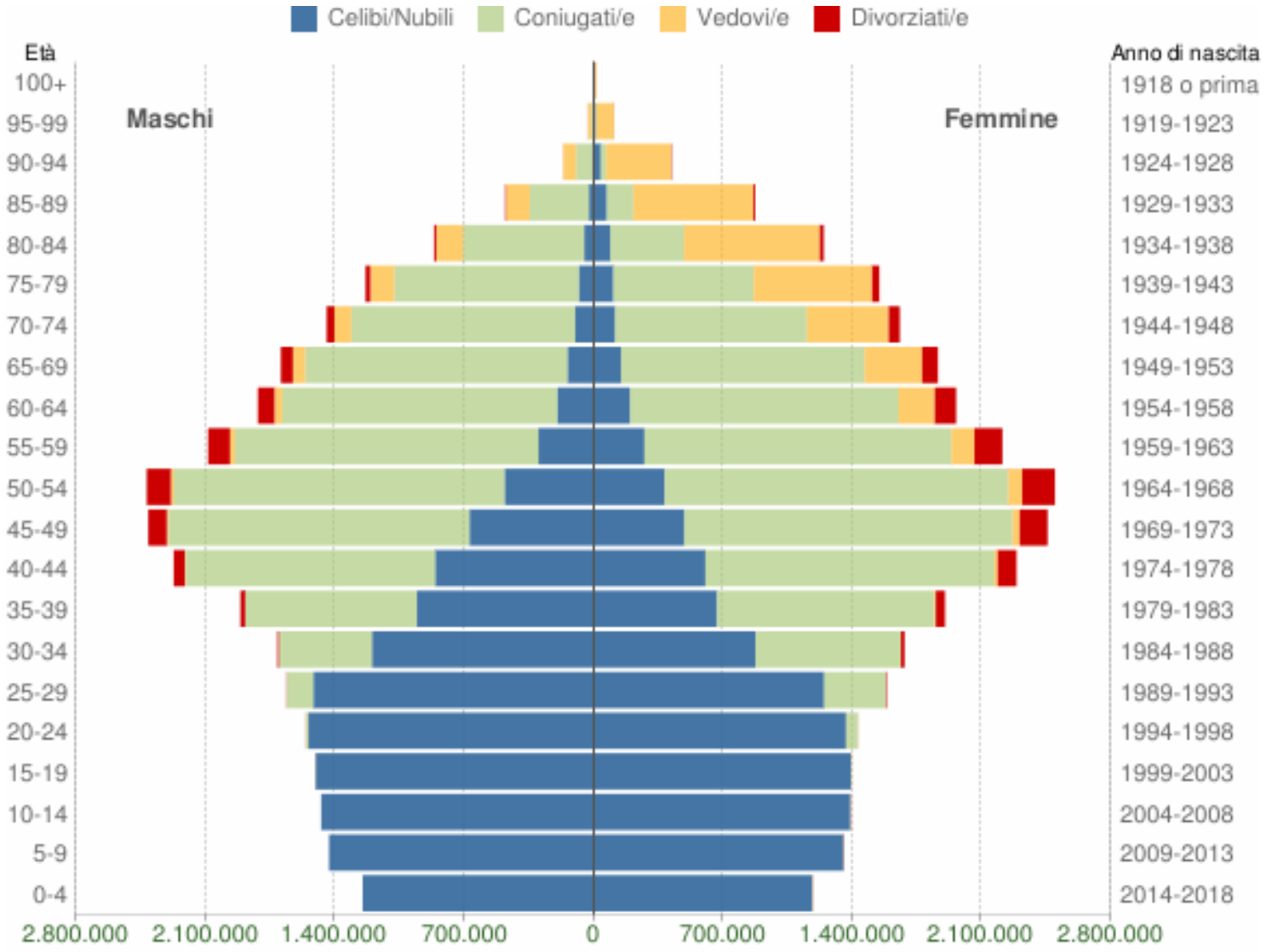
Evoluzione dell'approccio terapeutico

Terapia interventistica

Organo malato

Terapia preventiva

Fattore di rischio



Popolazione per età, sesso e stato civile - 2018

ITALIA - Dati ISTAT 1° gennaio 2018 - Elaborazione TUTTITALIA.IT

29.445.741	31.143.704	60.589.445
48,6%	51,4%	
Male	Female	Tot

Over 80

Tot 4.168.300

Ved 2.205.790 53%

M 1.541.109

F 2.627.191 63%

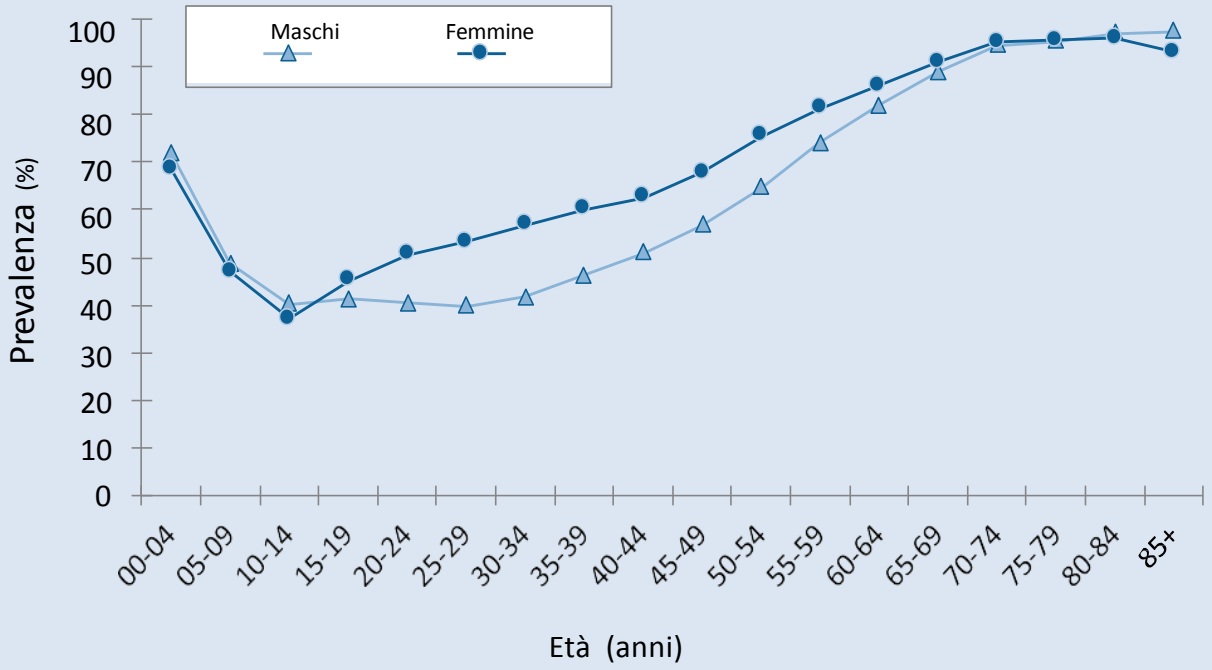
Over 100

Tot 15.647

M 2.557

F 13.090 83%

Consumo dei farmaci in Italia nel 2017: Prevalenza in funzione del genere e dell'età



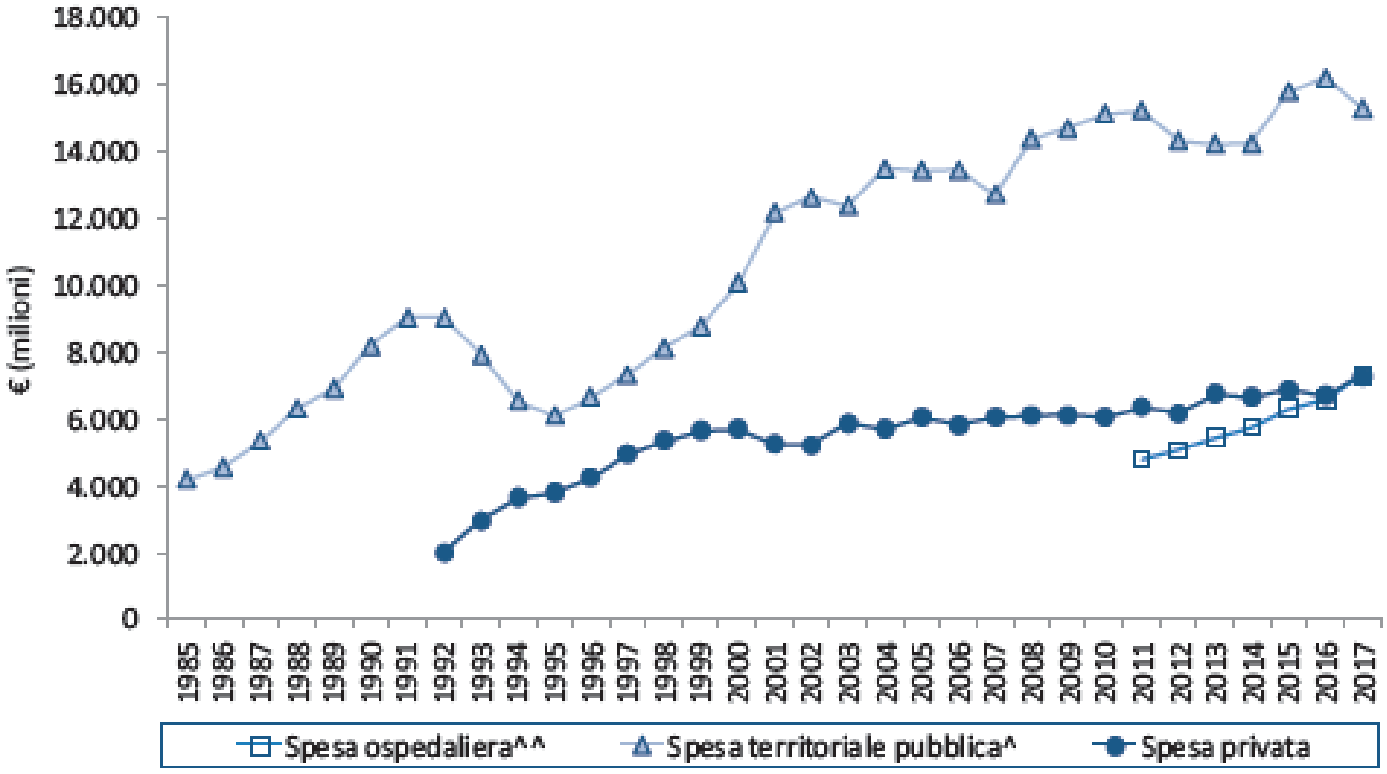
OsMed 2017 Tab 1.5.2

Numero di farmaci assunti giornalmente dalla popolazione anziana, in Italia nel 2017

Età	Numero di farmaci (media)		
	Maschi	Femmine	Tutti
65-69	7,6	7,8	7,7
70-74	9,1	9,3	9,2
75-79	10,1	10,3	10,2
80-84	11,4	11,4	11,4
≥ 85	12,1	11,6	11,8
≥ 65	9,6	9,9	9,7

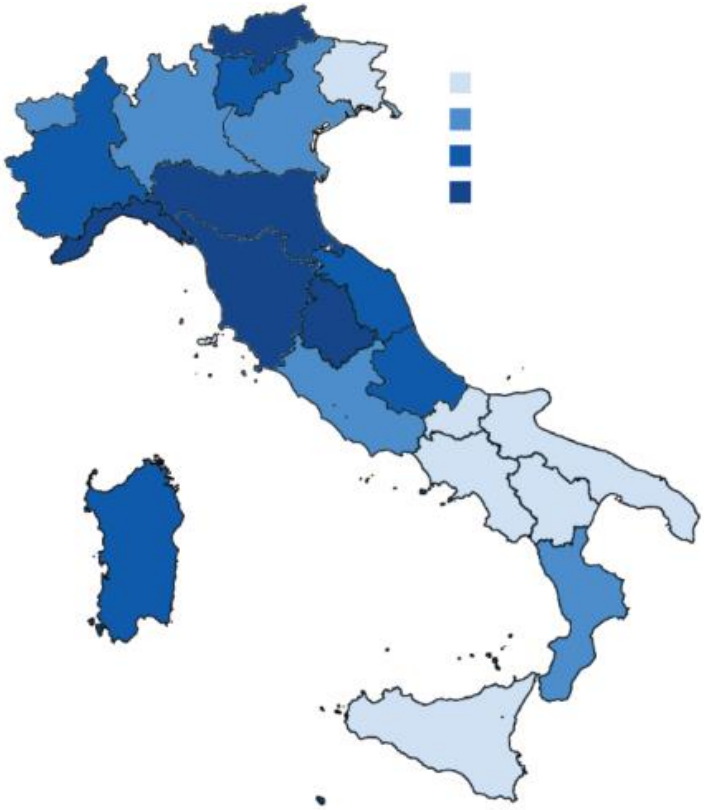
OsMed 2017 Tab 1.5.2

Figura 1.1.b Spesa farmaceutica nel periodo 1985 – 2017 (Figura e Tabella)

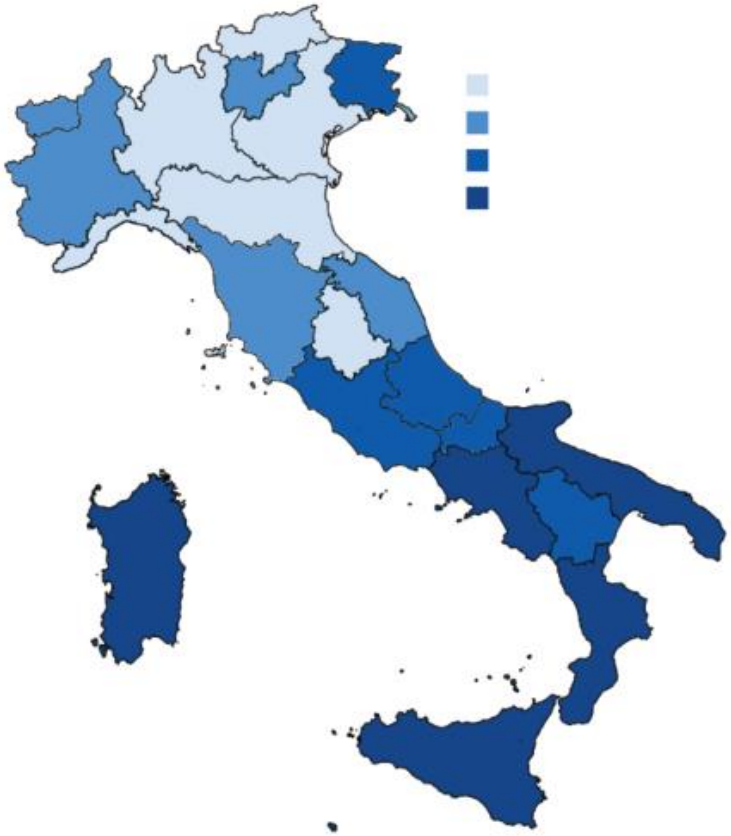


Consumo di farmaci

Antidepressivi



Antinfiammatori



OsMed 2017

Tabella 1.4.4. Primi trenta principi attivi per consumo in età pediatrica nel 2017

ATC	Principio attivo	Confezioni (per 1000 ab.)	Consumi (%)*	
			Maschi	Femmine
J	amoxicillina/acido clavulanico	401,9	53,6	46,4
R	beclometasone	151,0	54,4	45,6
J	amoxicillina	127,5	52,4	47,6
J	cefixima	104,7	51,1	48,9
H	betametasone	101,7	56,7	43,3
J	azitromicina	96,5	53,2	46,8
R	salbutamolo	94,1	60,0	40,0
J	claritromicina	86,7	53,9	46,1
A	colecalciferolo	68,6	49,5	50,5
R	cetirizina	68,6	59,4	40,6
N	acido valproico	58,4	62,4	37,6
R	budesonide	56,3	56,2	43,8
R	fluticasone	44,4	61,4	38,6
J	cefpodoxima	43,9	52,8	47,2
R	montelukast	42,6	63,2	36,8
J	ceftriaxone	37,7	53,7	46,3
R	salbutamolo/ipratropio	36,1	55,1	44,9
J	cefaclor	26,1	50,5	49,5
H	somatropina	18,5	62,1	37,9
J	aciclovir	17,3	51,2	48,8
R	flunisolide	17,0	54,5	45,5
R	levocetirizina	17,0	63,3	36,7
H	levotiroxina	14,9	37,0	63,0
N	carbamazepina	13,6	55,0	45,0
H	prednisone	13,6	53,6	46,4
N	levetiracetam	13,3	46,3	53,7
R	salmeterolo/fluticasone	13,0	66,2	33,8
P	mebendazolo	12,5	47,6	52,4
R	desloratadina	11,7	61,2	38,8
B	sodio cloruro	11,2	54,3	45,7

* calcolato rispetto al totale dei consumi in età pediatrica

Tabella 2.8 Primi trenta principi attivi per spesa convenzionata di classe A-SSN: confronto 2017-2016

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%*	Spesa lorda pro capite	Rango 2017	Rango 2016
A	pantoprazolo	277,9	2,7	4,59	1	1
C	rosuvastatina	244,8	2,3	4,04	2	2
C	atorvastatina	234,5	2,3	3,87	3	3
A	colecalciferolo	233,9	2,2	3,86	4	6
C	ezetimibe/simvastatina	186,8	1,8	3,08	5	8
A	lansoprazolo	180,4	1,7	2,98	6	4
J	amoxicillina/acido clavulanico	173,7	1,7	2,87	7	7
A	omeprazolo	163,5	1,6	2,70	8	9
R	salmeterolo/fluticasone	161,3	1,5	2,66	9	5
A	esomeprazolo	149,2	1,4	2,46	10	11
C	bisoprololo	130,3	1,3	2,15	11	17
R	beclometasone/formoterolo	124,0	1,2	2,05	12	19
B	enoxaparina sodica	124,0	1,2	2,05	13	13
G	dutasteride	123,1	1,2	2,03	14	10
C	ramipril	122,4	1,2	2,02	15	16
C	ezetimibe	113,8	1,1	1,88	16	26
C	omega 3	112,3	1,1	1,85	17	21
A	mesalazina	104,3	1,0	1,72	18	22
A	insulina lispro	103,9	1,0	1,71	19	23
C	simvastatina	103,8	1,0	1,71	20	20
N	pregabalin	101,5	1,0	1,67	21	15
R	fluticasone/vilanterolo	96,6	0,9	1,59	22	35
R	tiotropio	96,4	0,9	1,59	23	18
C	amlodipina	93,7	0,9	1,55	24	24
C	olmesartan/amlodipina	92,6	0,9	1,53	25	28
A	insulina aspart	89,6	0,9	1,48	26	25
A	metformina	87,8	0,8	1,45	27	29
N	levetiracetam	85,9	0,8	1,42	28	32
A	rifaximina	84,2	0,8	1,39	29	30
C	nebivololo	83,0	0,8	1,37	30	31
	Totale	**4079,0**	**39,1**			
	Totale spesa classe A-SSN	**10.418,9**				

*calcolata sul totale della spesa convenzionata

Tabella 3.4.2. Primi venti principi attivi di classe C con ricetta a maggiore spesa nel 2017

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Spesa *(milioni)*	%*	Δ% 17-16
N	paracetamolo	4,6	143	5,0	10,7
G	tadalafil	0,6	121	4,2	5,3
N	lorazepam	10,2	111	3,8	4,0
N	alprazolam	8,7	105	3,6	8,5
G	sildenafil	0,7	87	3,0	14,9
G	drospirenone/etinilestradiolo	6,1	73	2,5	-3,0
D	gentamicina/betametasone	3,5	64	2,2	11,3
N	lormetazepam	13,0	53	1,8	8,2
N	zolpidem	4,1	49	1,7	16,4
N	bromazepam	1,4	47	1,6	7,4
R	acetilcisteina	4,4	46	1,6	9,0
N	delorazepam	2,3	41	1,4	10,2
M	tiocolchicoside	0,6	39	1,4	0,1
N	triazolam	3,3	37	1,3	8,0
G	gestodene/etinilestradiolo	6,2	37	1,3	-5,9
N	levoacetilcarnitina	0,7	35	1,2	7,8
N	betaistina	2,1	34	1,2	12,6
G	vardenafil	0,2	33	1,1	-11,4
G	etonogestrel/etinilestradiolo	2,1	32	1,1	8,8
S	desametasone/tobramicina	1,4	31	1,1	8,5

* calcolata sul totale della spesa

Pharma giant Pfizer pulls out of research into Alzheimer's

Wed, Jan 17, 2018

WaltaHealth

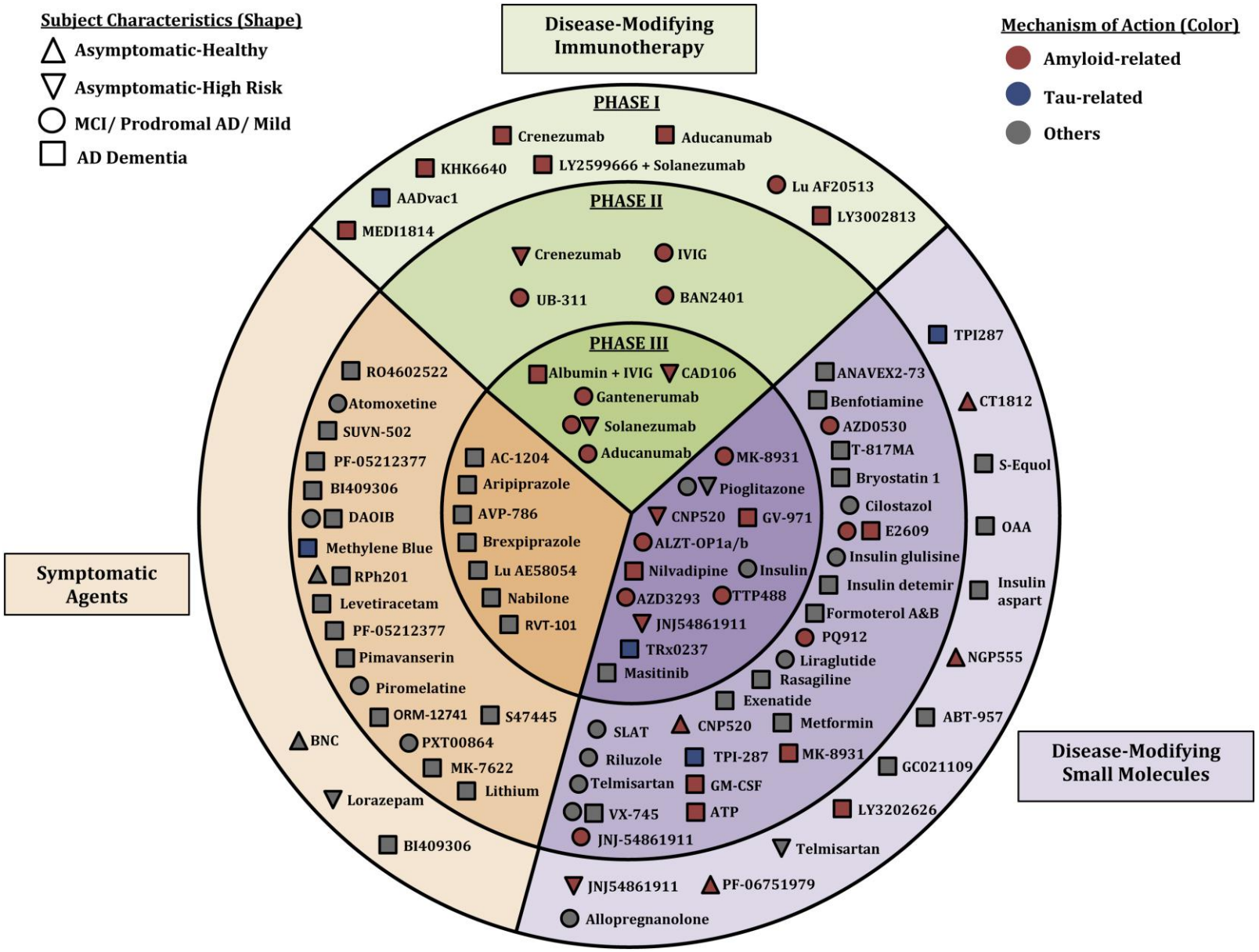
Drug company Pfizer has announced it is pulling out of research into drugs to treat Alzheimer's disease. The US-based pharmaceutical giant said it would be ending its neuroscience discovery programmes following a review, and 300 jobs would be lost.

The Alzheimer's Society called the news "disappointing" and a "heavy blow" to those living with dementia. Companies should be encouraged to invest in research into neuroscience, Alzheimer's Research UK said.

The move means Pfizer will also stop looking for treatments for Parkinson's disease, but the company said it planned to create a new fund dedicated to neuroscience research in the future.

A statement from the company said: "We have made the decision to end our neuroscience discovery and early development efforts and re-allocate funding to those areas where we have strong scientific leadership and that will allow us to provide the greatest impact for patients."

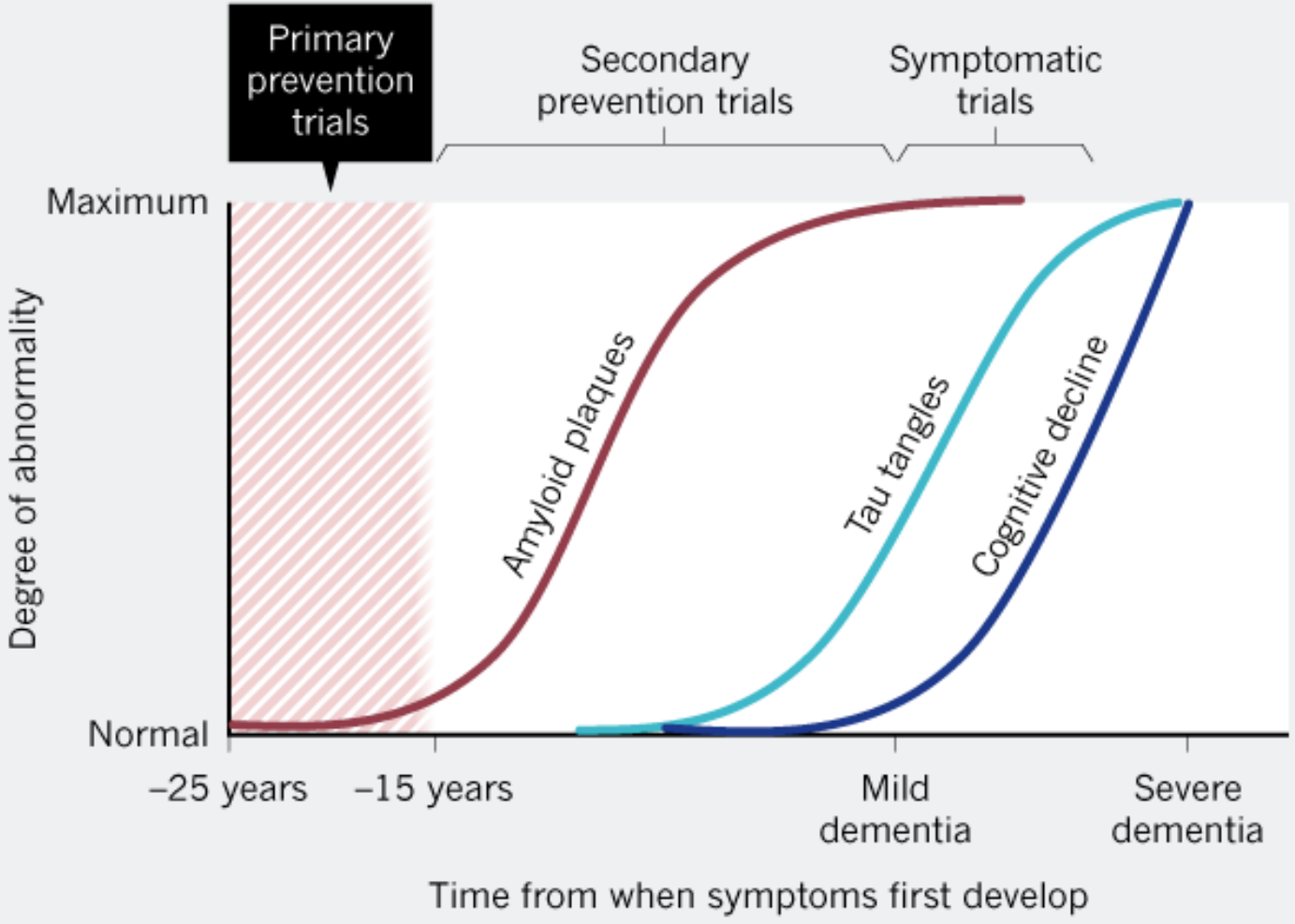
Esplorazione nuovi potenziali trattamenti (Clinical trials 2016)

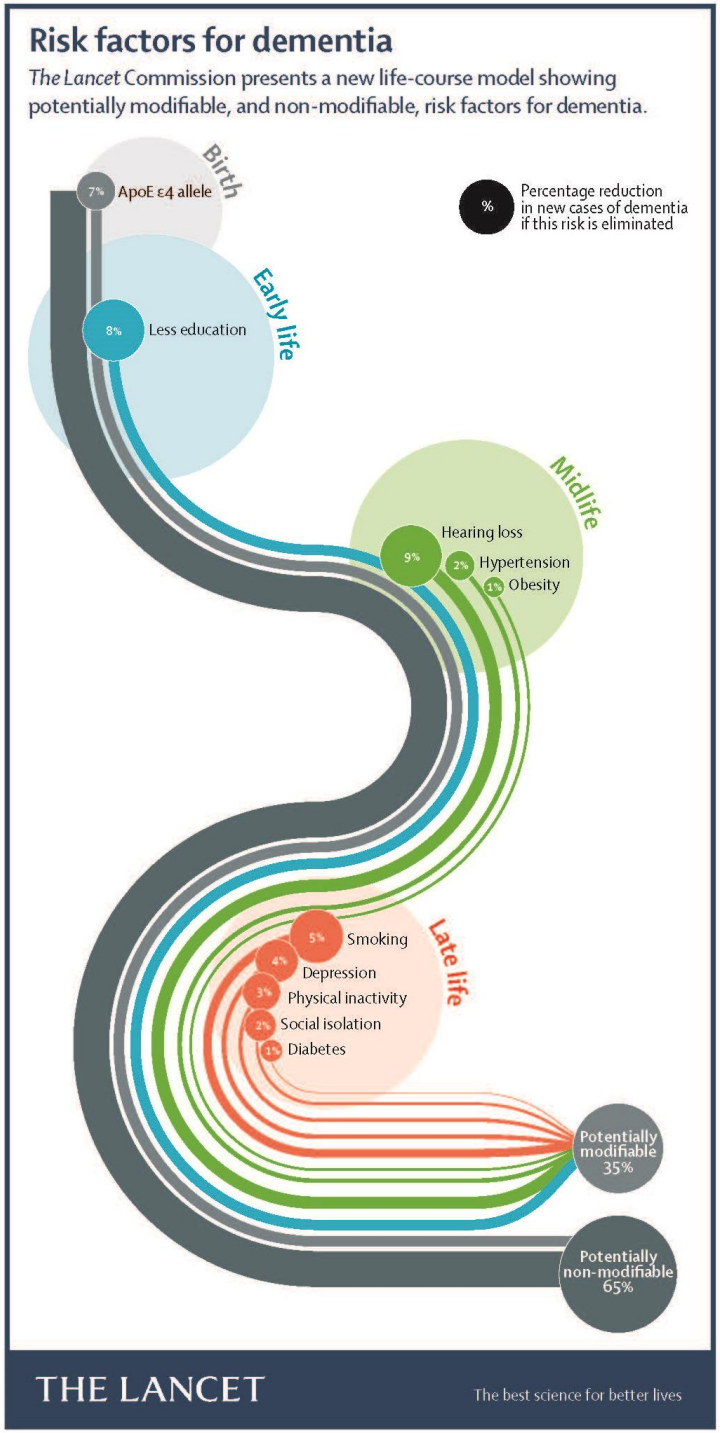


Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 2016 2, 222-232DOI: (10.1016/j.trci.2016.07.001)

STAYING AHEAD

Primary prevention trials would investigate drugs designed to treat Alzheimer's disease before brain pathology, such as amyloid-β plaques and tau tangles, or cognitive symptoms develop.

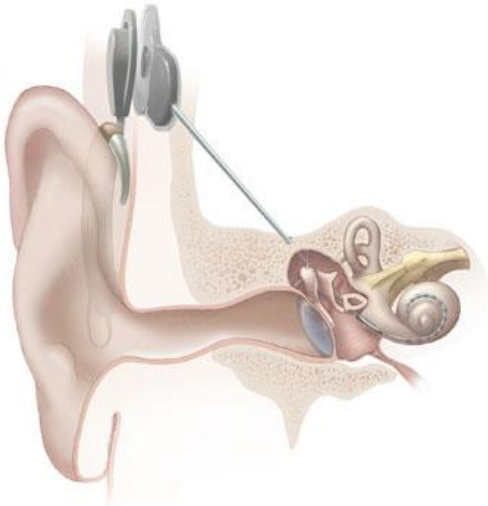




Potentially modifiable risk factors for Dementia

Less education	8%
Hearing loss	9%
Hypertension	2%
Obesity	1%
Smoking	5%
Depression	4%
Physical inactivity	3%
Social isolation	2%
Diabetes	1%

The Lancet Commissions. Lancet On Line, July 20, 2017



Mass media power

Bill Gates announces $30 Million investment to support AD research

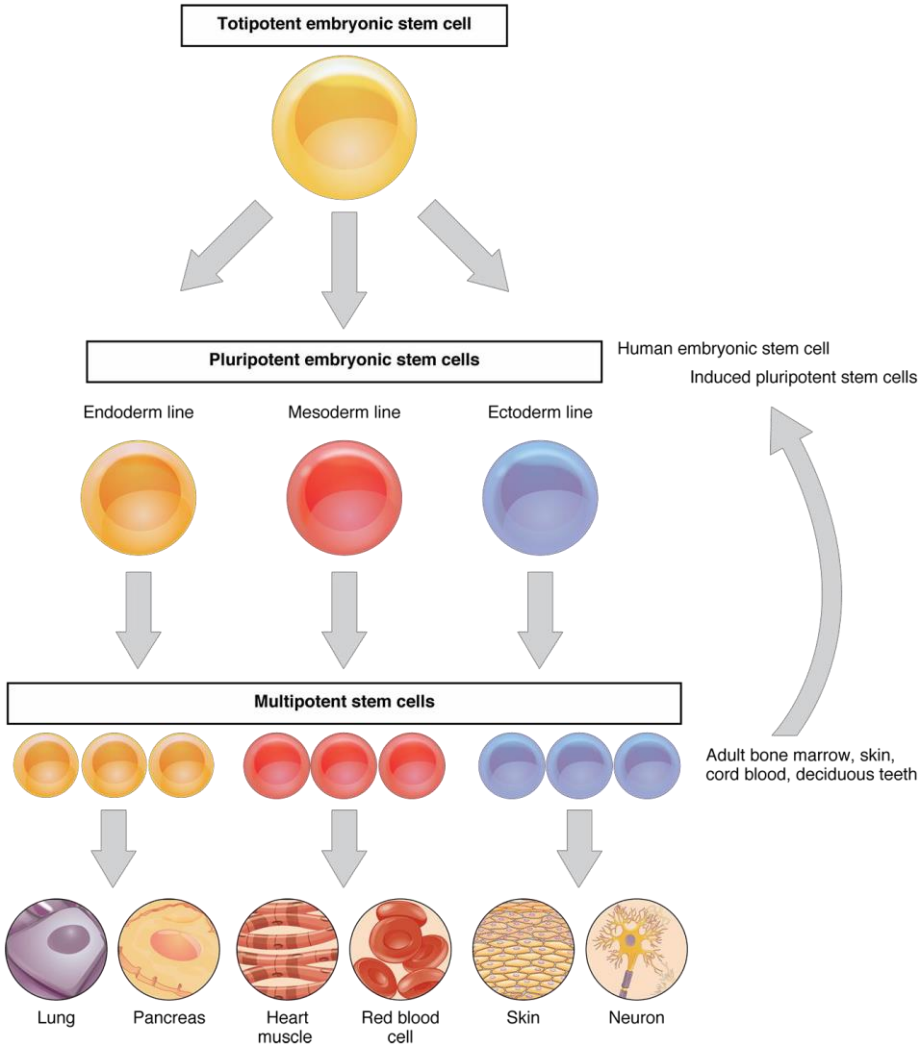
Tuesday 17 July 2018

On 17 July, Microsoft co-founder and billionaire philanthropist Bill Gates announced his next investment in AD with the launch of the Diagnostics Accelerator - a "venture philanthropy" fund backed by Bill Gates and Alzheimer's Drug Discovery Foundation (ADDF) co-founder Leonard Lauder.

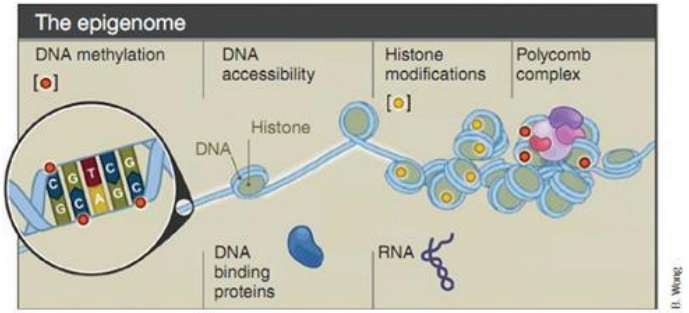
They are joined by other philanthropists, including the Dolby family and the Charles and Helen Schwab Foundation. This coalition of philanthropists has committed more than $30 million to accelerate innovative new ideas for earlier and better diagnosis of AD and related dementias.


JANUARY 18, 2010
Joe Klein: The CIA's Afghan Disaster
Yemen: The New Center Of Terror
Why the Recession Hasn't Been Cool To Teens
TIME
WHY YOUR DNA ISN'T YOUR DESTINY
The new science of epigenetics reveals how the choices you make can change your genes —and those of your kids
BY JOHN CLOUD
www.time.com

200 different cell types ----- Only 1 genome



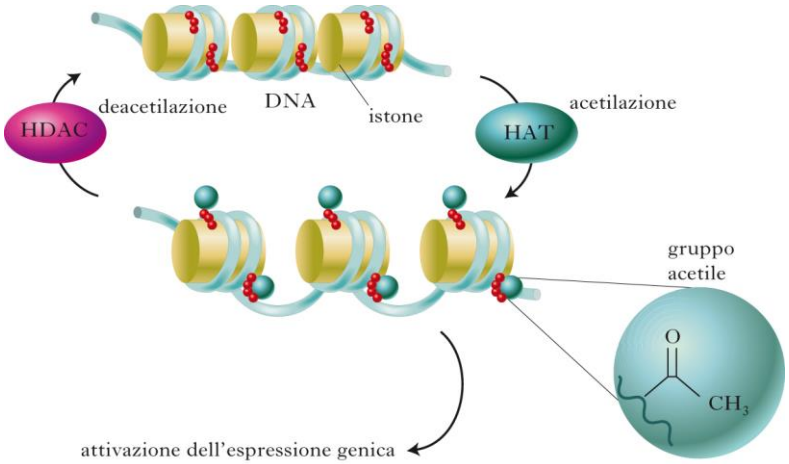
Epigenoma



E’ il risultato del processo attraverso il quale si determina l’attivazione di specifici set di geni in specifiche cellule.
Il programma del profilo di espressione genica è definito «epigenoma».
L’epigenoma è ereditabile, auto- conservante e reversibile

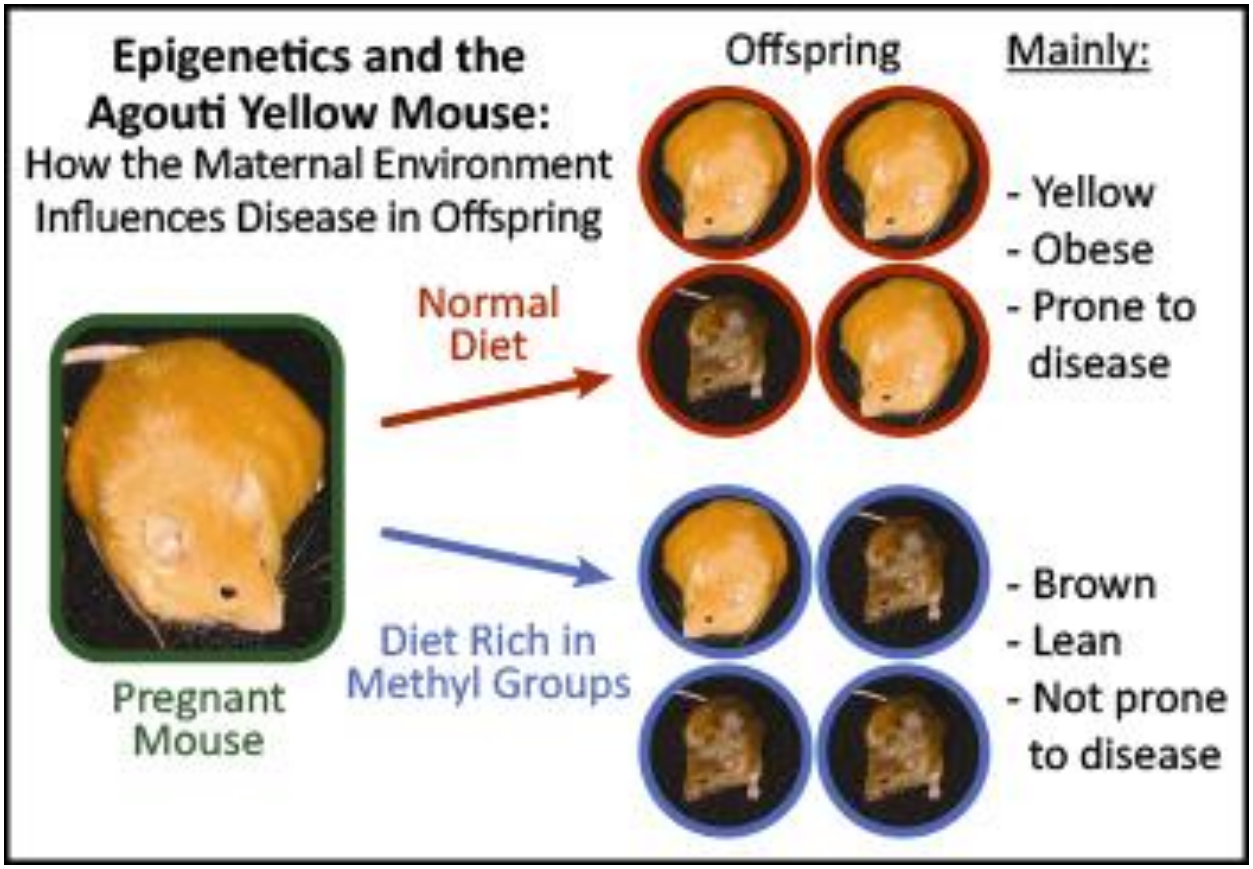
L’epigenoma è composto da due moduli:

i) una componente parte integrante e covalente del DNA, le citosine metilate localizzate nelle regioni ricche in CG
ii) una componente non –covalente costituita dalla cromatina e gli enzimi regolatori degli istoni

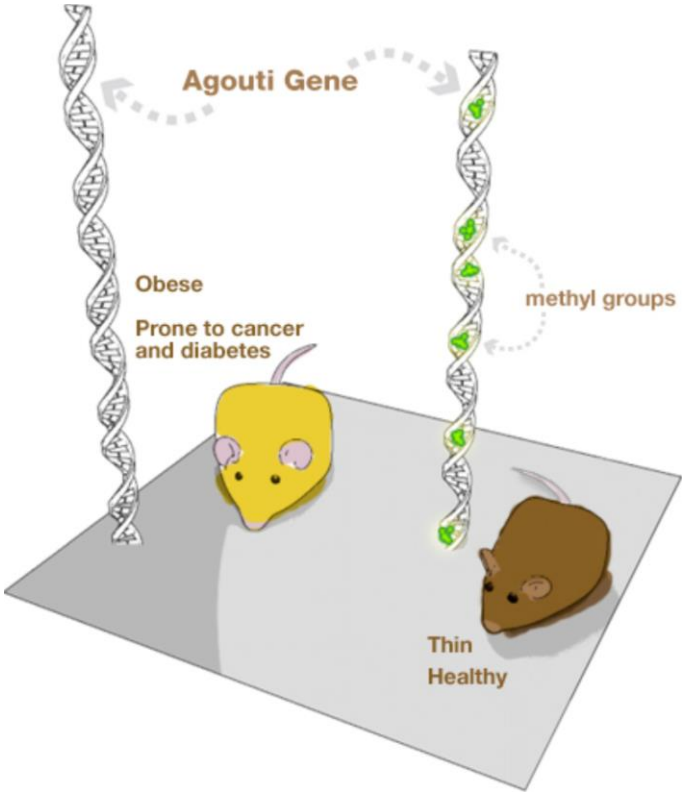


L'epigenomica è regolata da fattori intrinseci (processi di attivazione trascrizionale programmata) o fattori estrinseci

I fattori estrinseci possono essere segnali sensoriali o sostanze esterne


Epigenetics and the Agouti Yellow Mouse:
How the Maternal Environment Influences Disease in Offspring
Offspring
Mainly:
- Yellow
- Obese
- Prone to disease
Normal Diet
Diet Rich in Methyl Groups
- Brown
- Lean
- Not prone to disease
Pregnant Mouse

Experiments in mice show just how important a mother's diet is in shaping the epigenome of her offspring

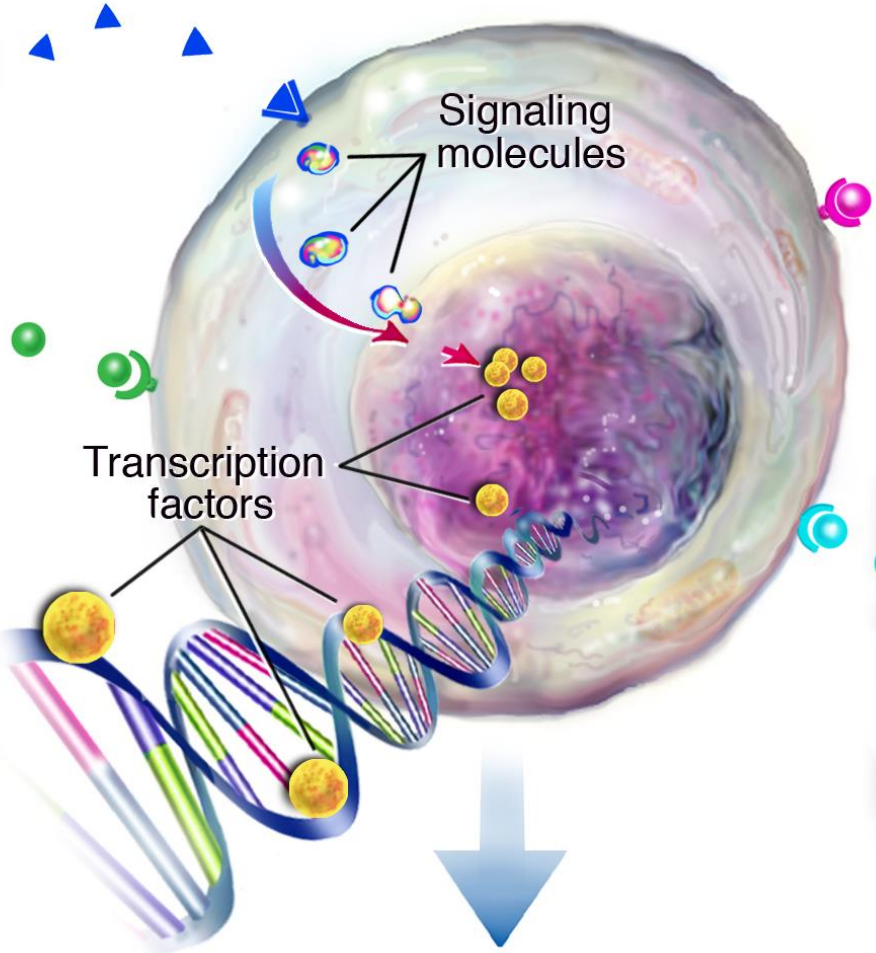


Epigenetics and Gene Activation
for Improved Health and Longevity

Excercise
- BDNF

Environment
- Clean air, water and soil
- No smoking

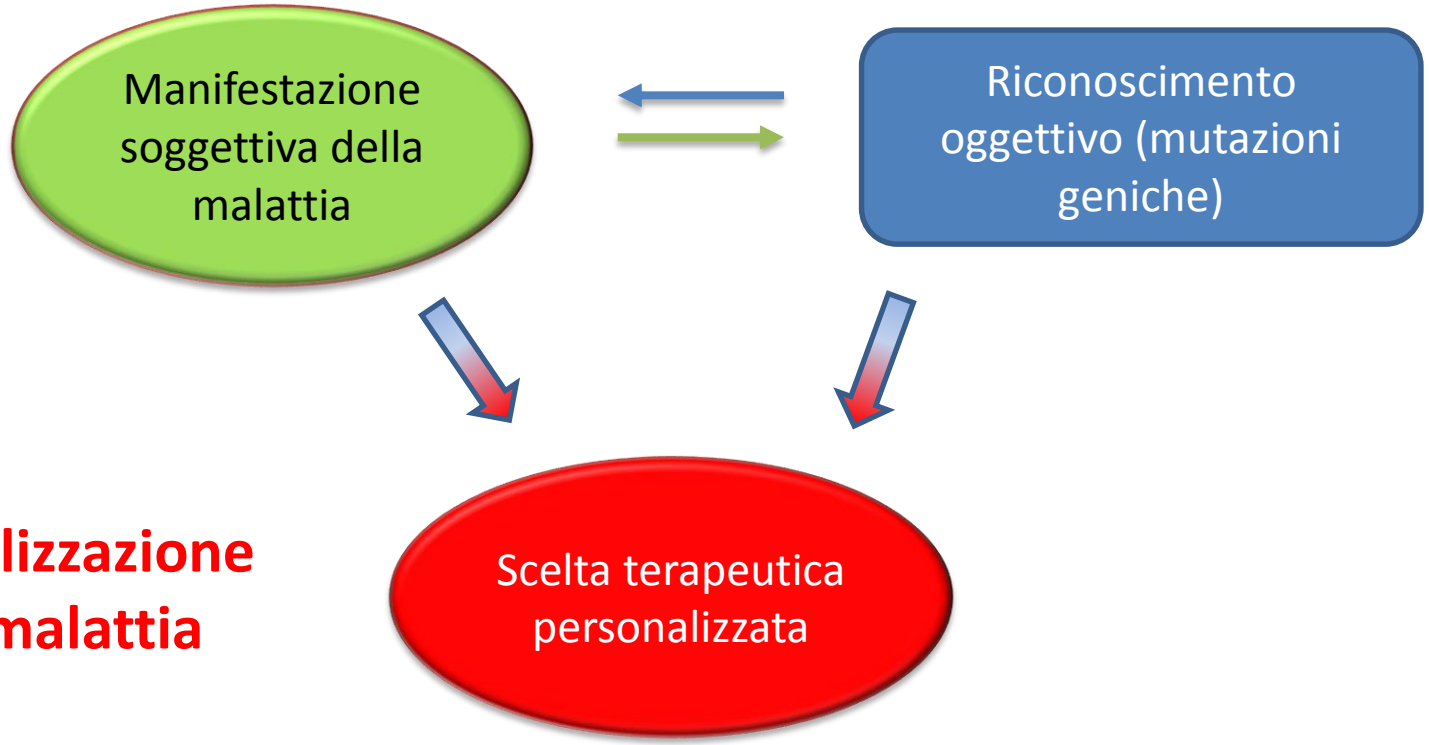
Nutritional Factors
- Calorie Restriction
- Mediterranean Diet
- Polyphenols



Emotional Health
- Religion
- Meditation
- Spirituality

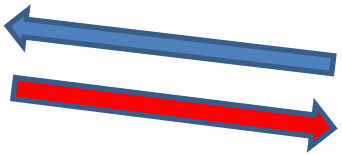
Anti-Inflammatory
Anti-oxidant, Anti-mutation

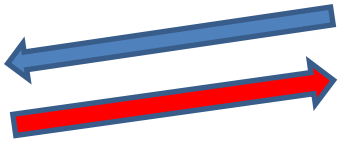
Il rapporto reciproco e interattivo tra patrimonio genetico individuale, epigenetica e malattia genera un nuovo modello di «malato»

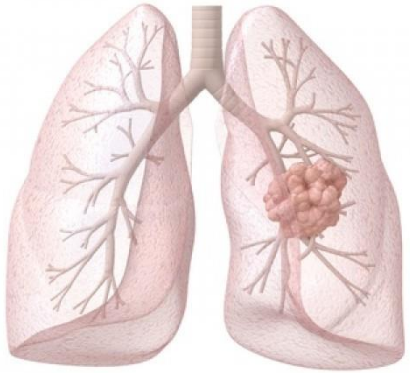


Personalizzazione della malattia

Individuo con malattia







La sopravvivenza dai tumori in Italia

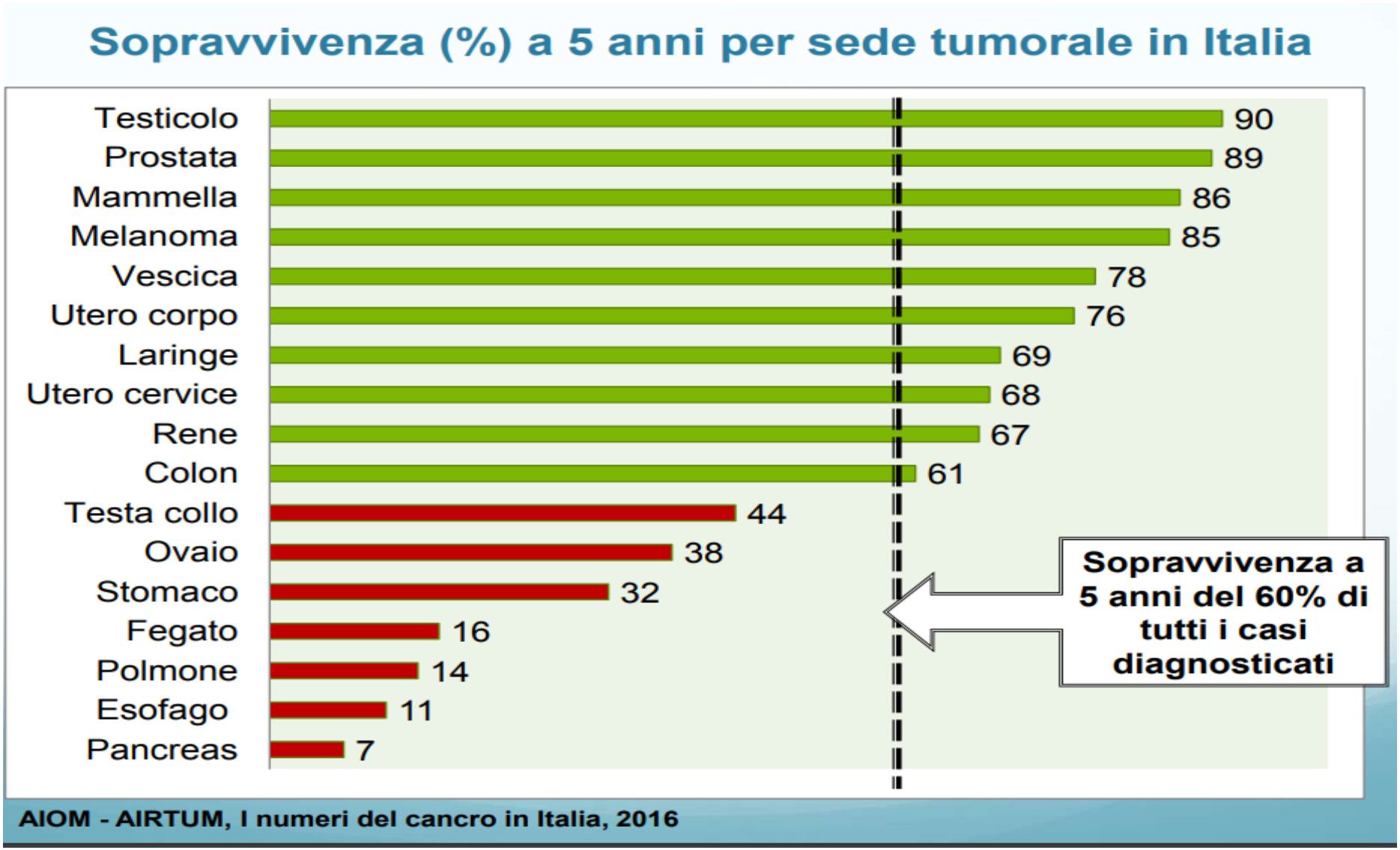
•In Italia, la sopravvivenza media a cinque anni dalla diagnosi di un tumore maligno è **del 57% fra gli uomini** e **del 63% fra le donne**.

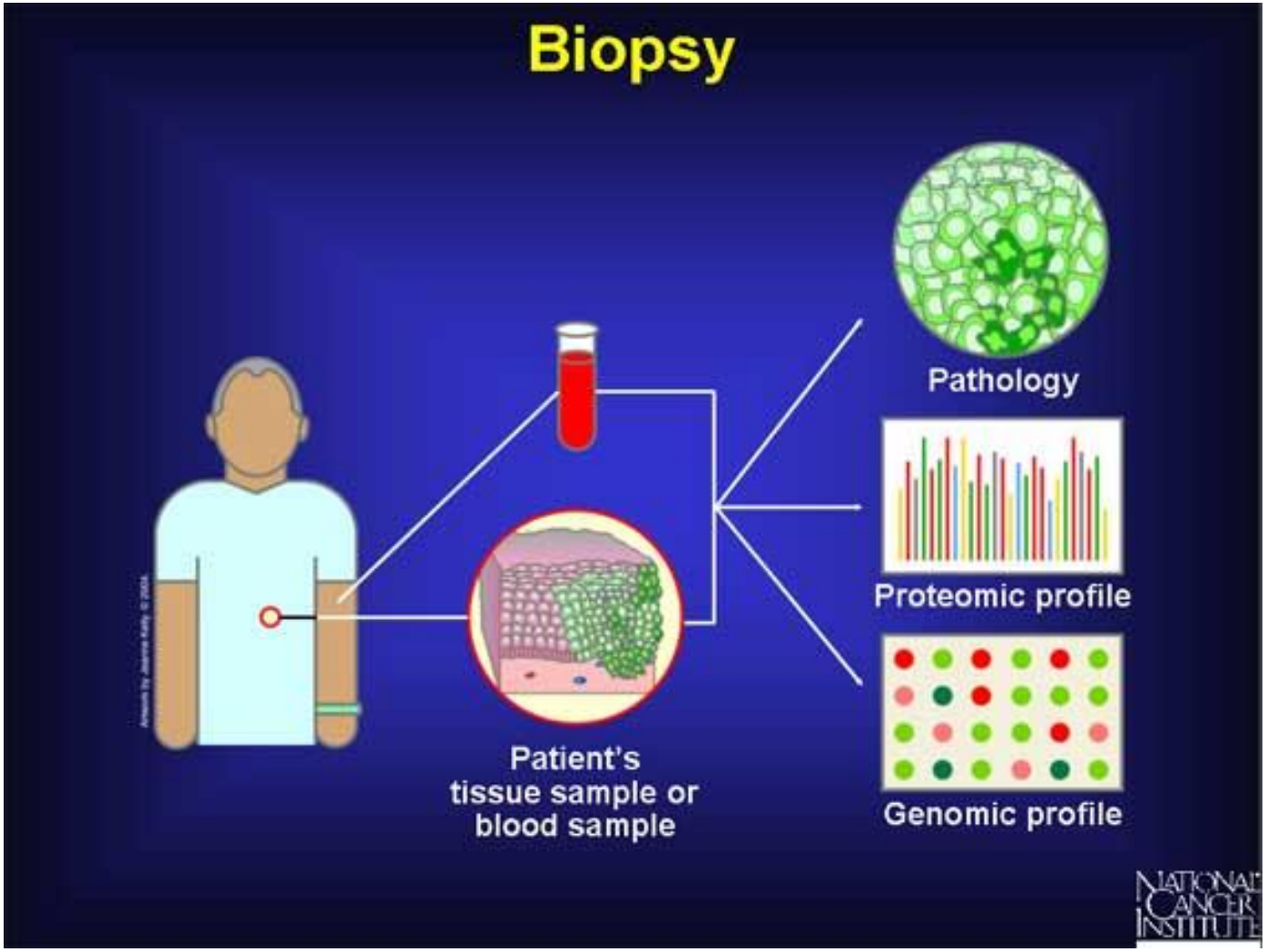
•**La sopravvivenza è aumentata nel corso del tempo** e cambia, migliorando, man mano che ci si allontana dal momento della diagnosi.

•È particolarmente elevata la sopravvivenza dopo un quinquennio in **tumori frequenti** come quello del seno (87%) e della prostata (91%).

•Il cancro è ancora la seconda causa di morte (il 30% di tutti i decessi) dopo le malattie cardiovascolari, ma chi sopravvive cinque anni dalla diagnosi ha, per alcuni tumori (testicolo, corpo dell'utero, ma anche melanoma, linfomi di Hodgkin e in misura minore colon-retto), **prospettive di sopravvivenza vicine a quelle della popolazione che non ha mai avuto una neoplasia**.

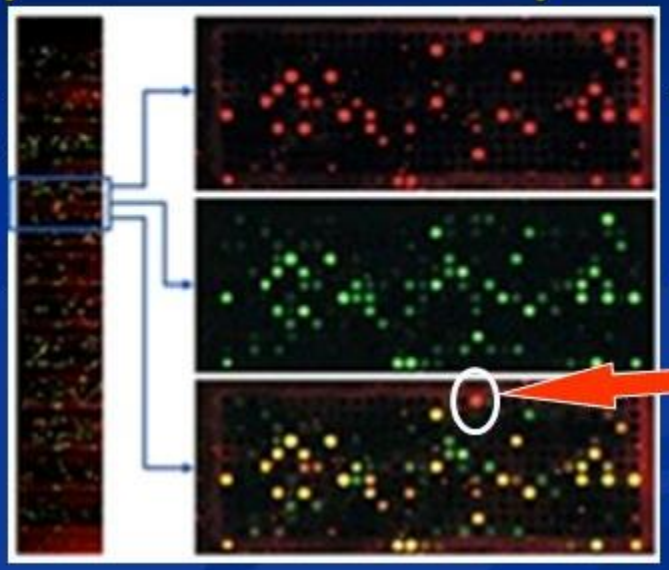
INCIDENZA E SOPRAVVIVENZA TUMORI

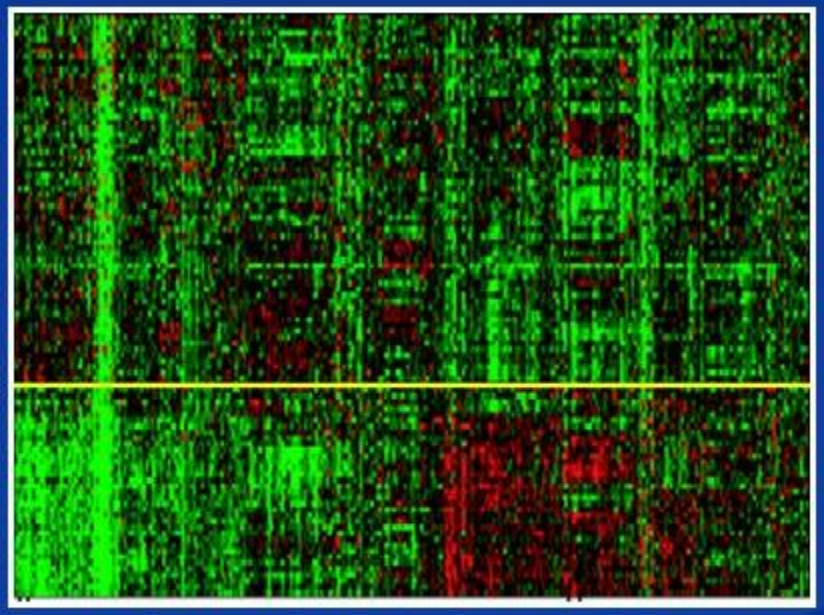



Biopsy
Pathology
Proteomic profile
Genomic profile
Patient's
tissue sample or
blood sample
NATIONAL
CANCER
INSTITUTE

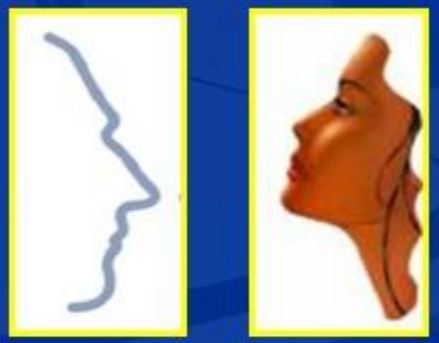
microarray o DNA chip

consente di analizzare migliaia di geni di un tumore, per identificare quali geni con potenziale attività tumorale sono attivi nelle cellule di un paziente



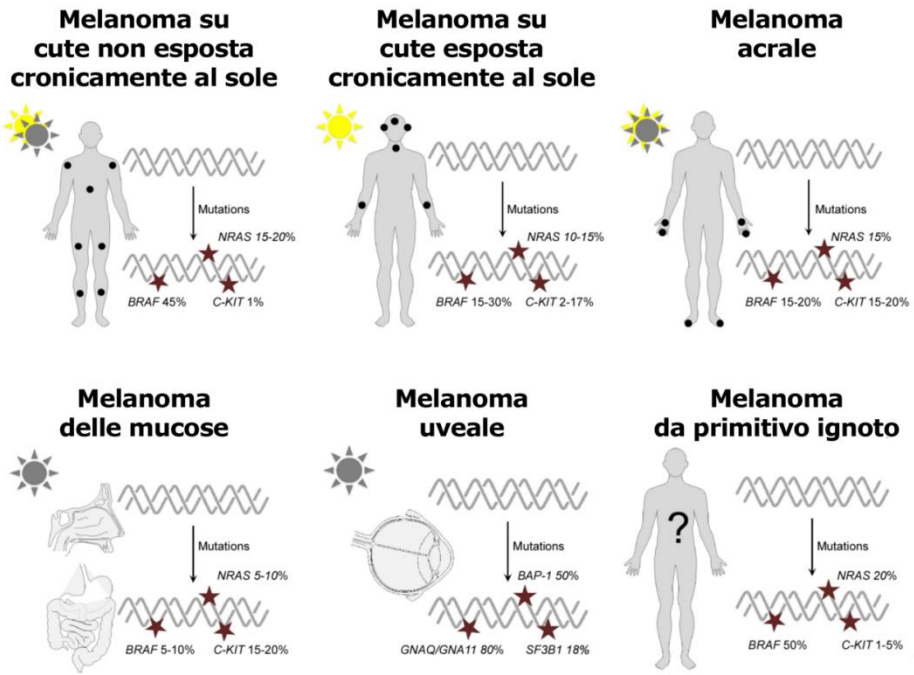


Esempio di "microgriglia"



Viene fatto il cosiddetto

"profilo molecolare" di un cancro



Diagnosi molecolare dei tumori

Le più importanti innovazioni degli ultimi anni hanno riguardato il trattamento del melanoma avanzato.
I principali traguardi sono stati l'approvazione di nuovi farmaci specifici:

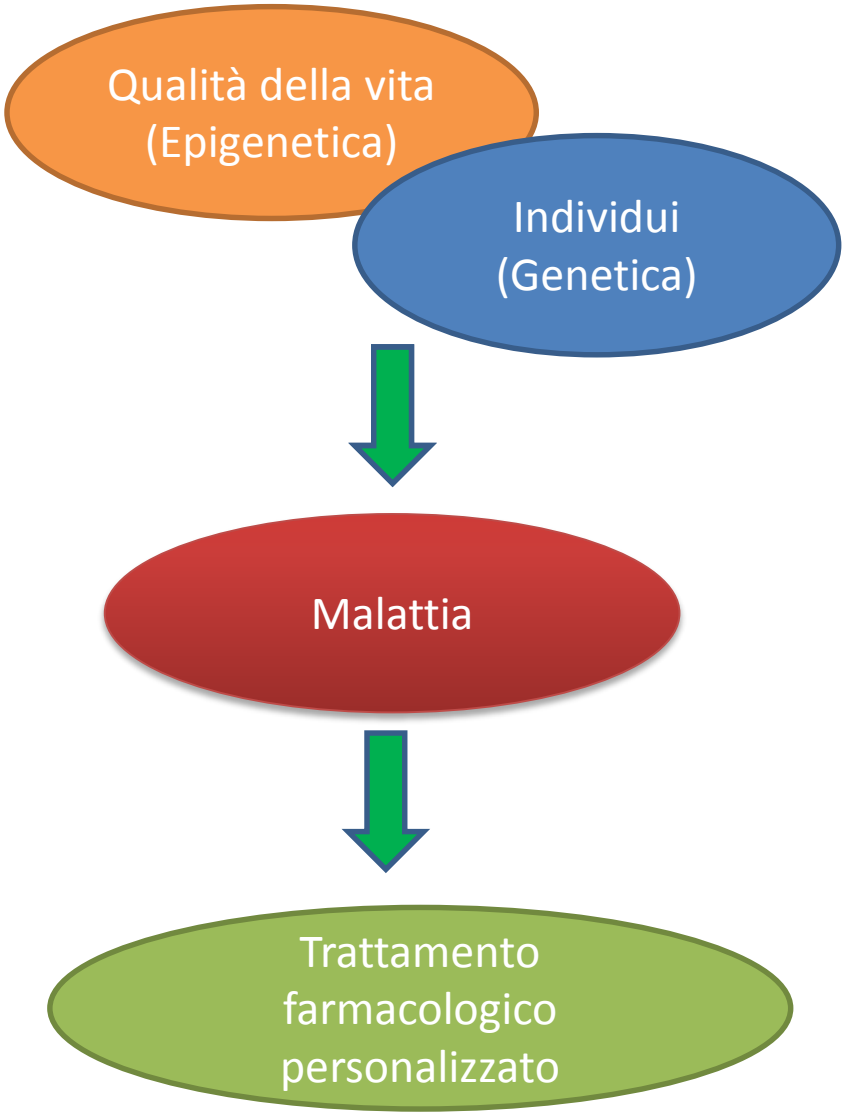
- Inibitori della proteina BRAF (terapia mirata)
- Inibitori di MEK (terapia mirata)
- Inibitori dei checkpoint immunitari (immunoterapia).

Personalized therapy for personalized tumour

- Non tutti i tumori sono
  - PD1 positivi
  - HER positivi
  - ER positivi
  - etc ……

Numero di pazienti da trattare

La possibilità di successo: sopravvivenza "libera da malattia a cinque anni»



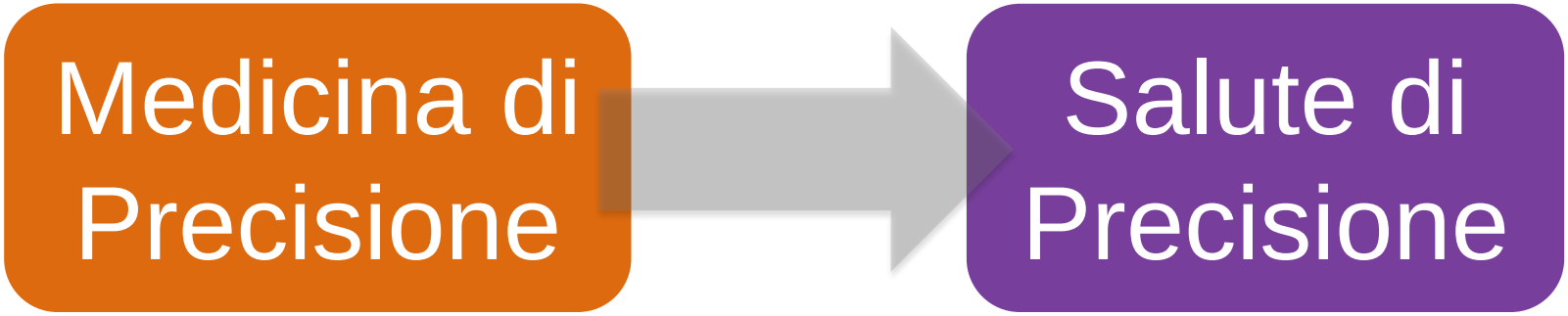
La medicina personalizzata comporta la necessità di

- acquisizione di notevoli informazioni
- elaborazione dei dati attraverso algoritmi validati

La medicina personalizzata potrà generare

- una maggiore percentuale di successo terapeutico
- una minore discrezionalità del medico

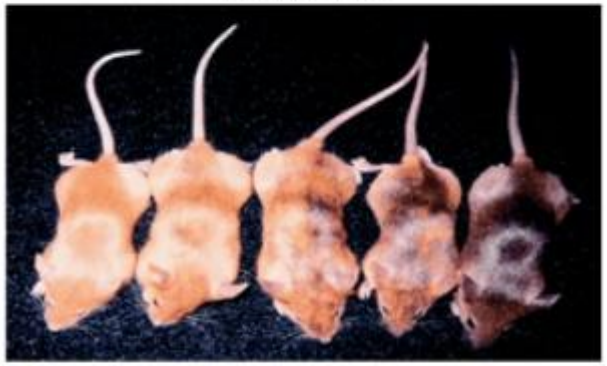
Il Passaggio incombente



Salute: Stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non semplice assenza di malattia (Definzione OMS)

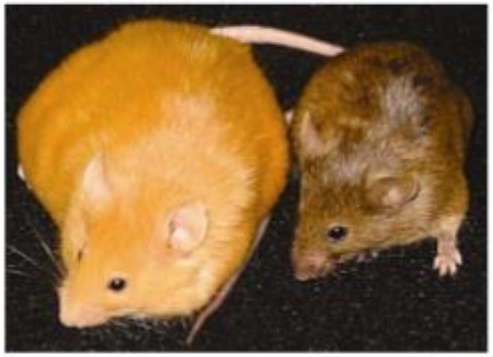
Maternal Diet Affects Epigenetic Gene Regulation in Isogenic Offspring (A^{vy}/a)

Young Mice



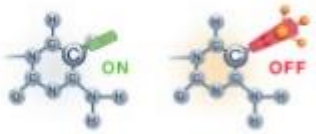
Yellow | Slightly mottled | Mottled | Heavily mottled | Pseudo-agouti

Adult Mice

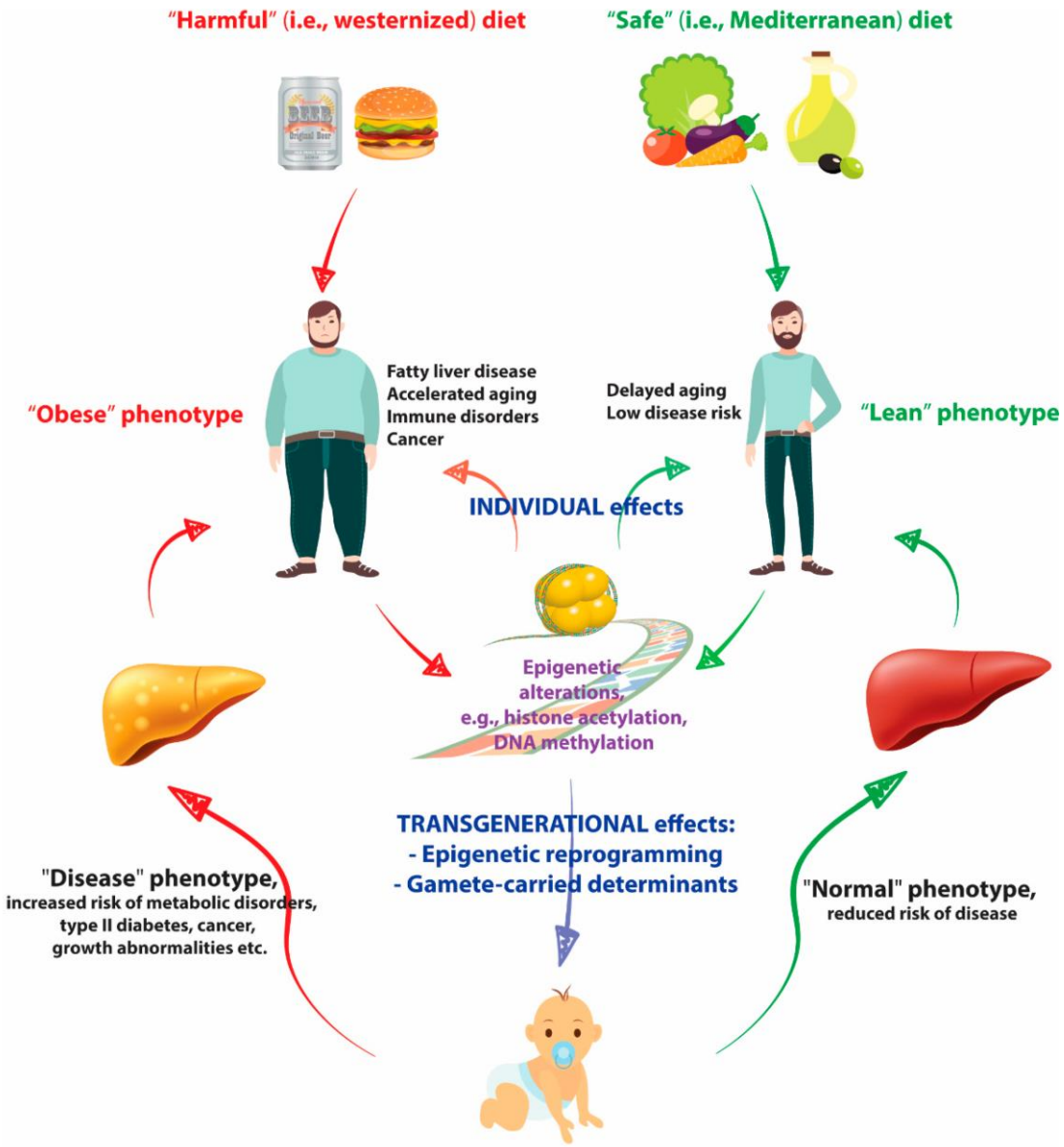


Obese | Lean

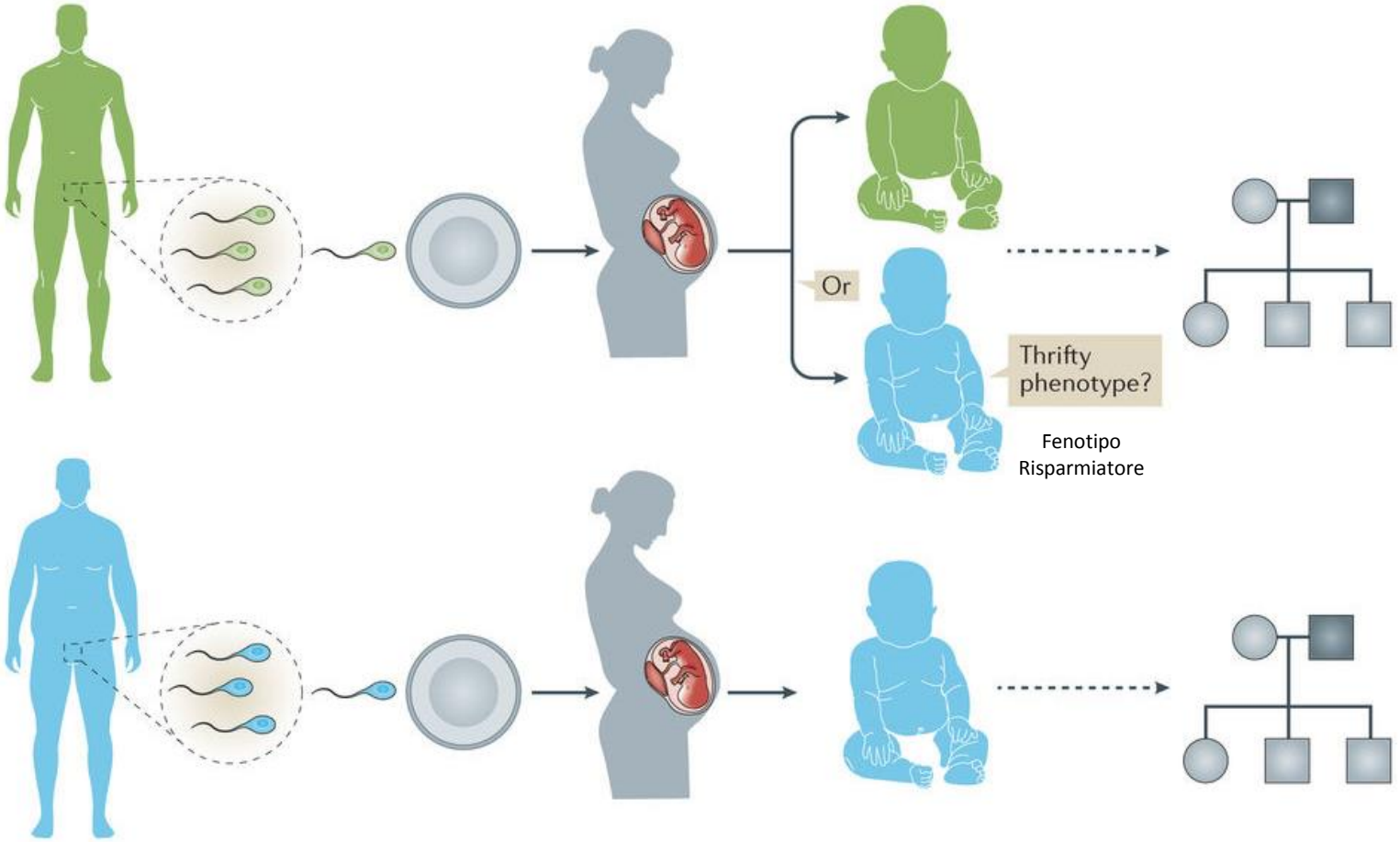
Low	→	High	A^{vy} DNA Methylation
High	→	Low	A^{vy} Expression
Low	→	High	Maternal Methyl

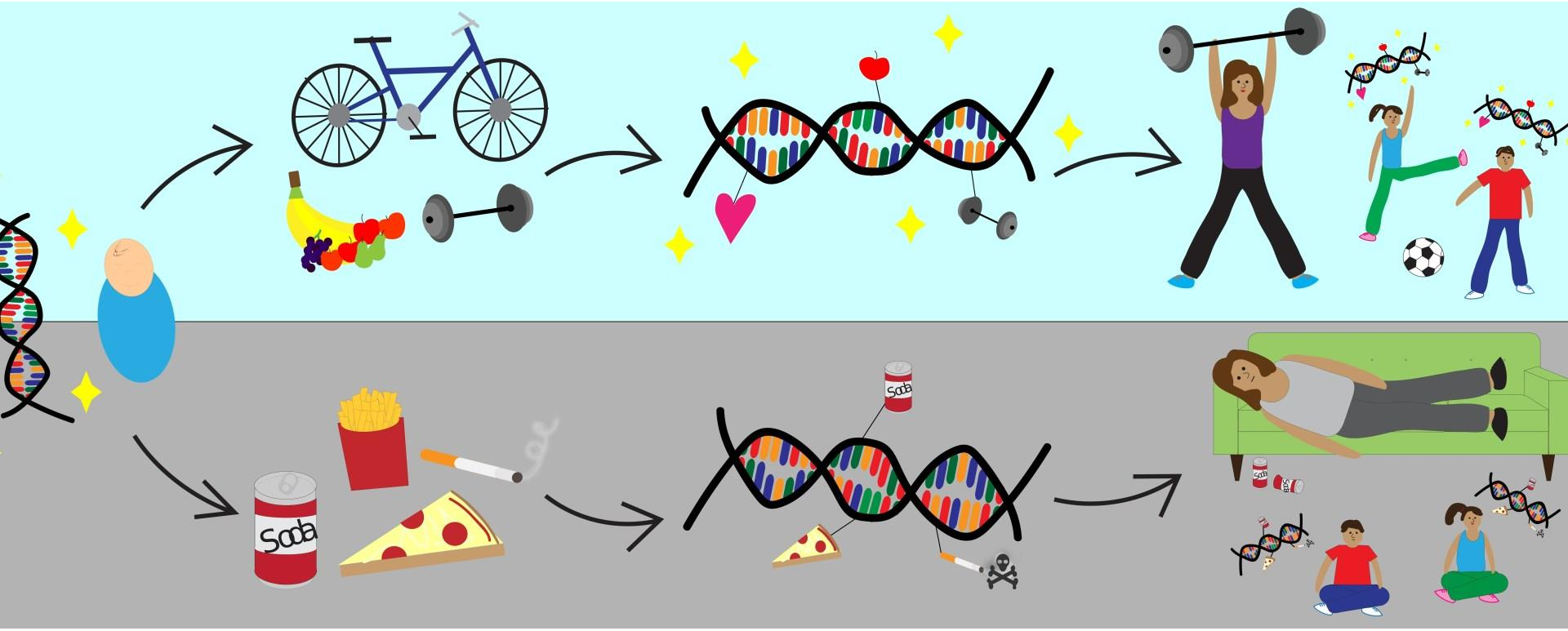


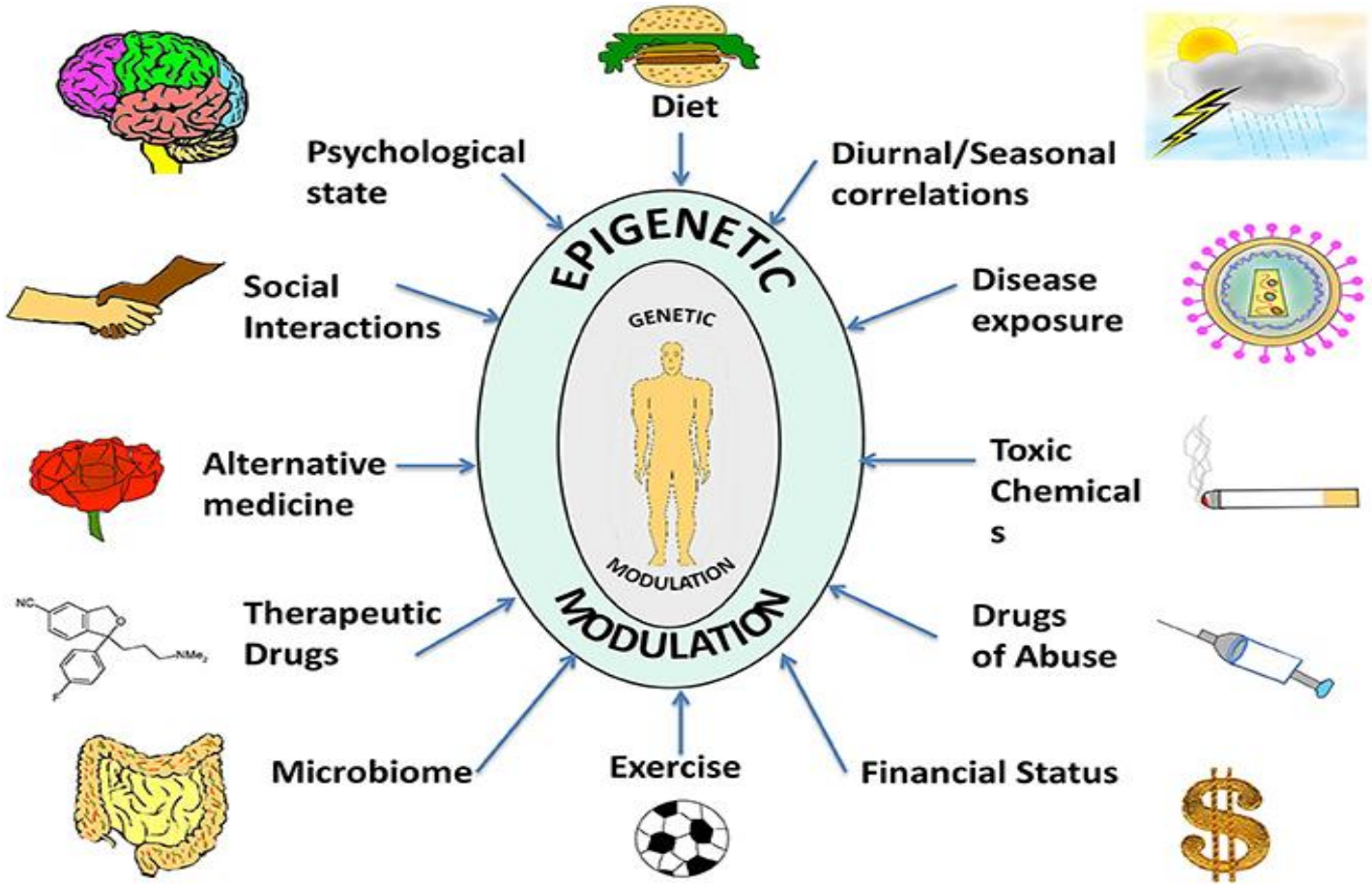
Randy Jirtle Duke
Waterland MCB 2003


"Harmful" (i.e., westernized) diet
"Safe" (i.e., Mediterranean) diet
"Obese" phenotype
Fatty liver disease
Accelerated aging
Immune disorders
Cancer
Delayed aging
Low disease risk
"Lean" phenotype
INDIVIDUAL effects
Epigenetic alterations, e.g., histone acetylation, DNA methylation
TRANSGENERATIONAL effects:
- Epigenetic reprogramming
- Gamete-carried determinants
"Disease" phenotype,
increased risk of metabolic disorders, type II diabetes, cancer, growth abnormalities etc.
"Normal" phenotype,
reduced risk of disease

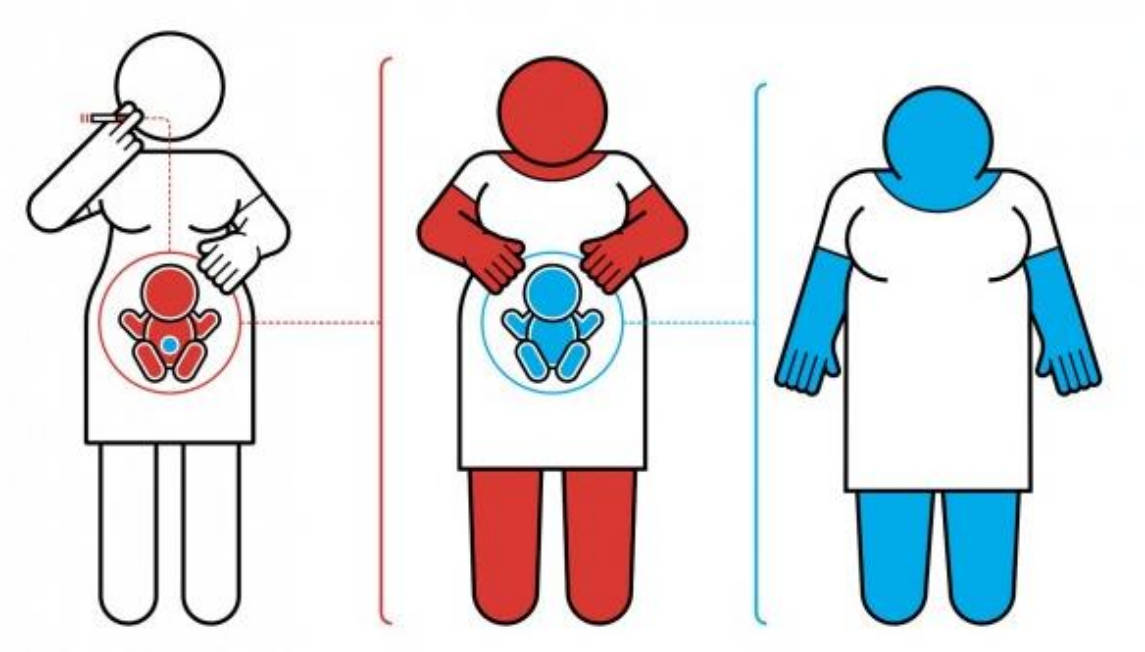
Effetti genitoriali dell'Esercizio e dell'Obesità sulla predisposizione alle malattie metaboliche




Soda
Soda


Diet
Psychological state
Diurnal/Seasonal correlations
Social Interactions
Disease exposure
EPIGENETIC
GENETIC
MODULATION
MODULATION
Alternative medicine
Toxic Chemicals
Therapeutic Drugs
Drugs of Abuse
Microbiome
Exercise
Financial Status

L'Eredità Epigenetica



I Generazione II Generazione III Generazione

I corretti Stili di Vita (soprattutto l'esercizio fisico e la dieta) hanno il potenziale di modificare l'epigenoma delle cellule riproduttive e potrebbero avere un effetto senza precedenti sulla salute delle future generazioni, influenzando la salute e il rischio di malattie delle generazioni successive.