

Verso la connessione tra evidenza pre-clinica e paziente

G. Dal Negro

Nel settore farmaceutico, non sempre i finding evidenziati dagli studi regolatori permettono di valutare il meccanismo tossicologico né, soprattutto, la loro rilevanza per l'uomo. Per colmare il vuoto nella comprensione dei meccanismi che portano all'evento tossico, vengono utilizzati strumenti investigativi per produrre dati a complemento e completamento del dossier regolatorio. Infatti, screening tossicologici e attività investigative vengono condotti prima, durante e, talvolta, dopo gli studi regolatori pre-clinici previsti dalle linee-guida ICH al fine di definire la cosiddetta Adverse Outcome Pathway (AOP), ovvero quella serie di eventi che inizia con il primo contatto/interazione molecolare della sostanza tossica con l'ospite fino alla manifestazione tossicologica finale. La comprensione della rilevanza per l'uomo di un evento tossico osservato a livello pre-clinico ha un'importanza fondamentale nella valutazione del rischio e nel determinare l'eventuale progressione della sostanza nella fase di sperimentazione clinica. Questa necessità ha rappresentato lo stimolo maggiore alla ricerca e sviluppo di sistemi "umanizzati" nell'ultimo decennio. Nuovi screening e strumenti investigativi basati su cellule o tessuti di origine umana vengono continuamente esplorati mentre le agenzie regolatorie dimostrano apertura nel considerare dati generati con questi nuovi approcci nella prospettiva di una loro possibile adozione futura per scopi regolatori. Tuttavia, nonostante questi nuovi approcci sembrano promettenti nel riprodurre la pato-fisiologia umana e nel predire eventi indesiderati nell'uomo, la maggior parte di essi è ancora in una fase di sviluppo e caratterizzazione molto precoce. In questa presentazione verrà discusso lo stato dell'arte e le prospettive della tossicologia pre-clinica nel settore farmaceutico.