

## Ricerca medica di base, traslazionale, clinica: quale impatto sulla psichiatria

*Basic, translational and clinical medical research: which impact on psychiatry*

Il rapido progresso della scienza, alimentato da nuove tecnologie e strumenti per la ricerca medica di base e clinica, non sembra del tutto indolore. Questa rapida evoluzione è stata possibile grazie al continuo aggiornamento e alla scoperta di procedure diagnostiche e terapeutiche, che contengono e integrano elementi provenienti da diversi settori scientifici. Il costo della ricerca per la società è enorme per cui è lecito porsi domande sul reale impatto pratico sul miglioramento delle cure, delle malattie e, non ultimo, della qualità della vita delle persone affette<sup>1</sup>. Oltre ad aspetti economici non sfuggerà al lettore come nel complesso la ricerca medica abbia contribuito a plasmare la società moderna, sfidandone i valori basilari ed il pensiero tradizionale.

La *ricerca traslazionale in medicina* (RTM) si è storicamente riferita al trasferimento dei risultati della ricerca di base in utili impieghi clinici. Un costrutto analogo è stato definito come ricerca preclinica e di base o di modeling. In alcuni casi, ben guidata dalle esigenze cliniche (vedi il caso dell'AIDS) è stata una ricerca efficace e promettente, in molti altri, i più, si è dispersa nei rivoli di molte conoscenze scientifiche, importanti per la comprensione dei meccanismi sperimentali ma di scarsa ricaduta in tempi ragionevoli nella terapia delle malattie dell'uomo.

Tale approccio ha promosso in genere trattamenti per varie malattie attraverso il modello *dal laboratorio al paziente*. Questo paradigma ha però sottovalutato quello complementare ovvero *dal paziente al laboratorio*. Il primo approccio sarebbe adeguato se i modelli sperimentali fossero rappresentativi della patologia umana. Per questo molti preferiscono "disegnare" dei modelli animali che somiglino a quelli delle malattie dell'uomo per permettere la predittività degli esiti di un dato trattamento. Tuttavia tali modelli di laboratorio non rappresentano l'essenza delle malattie nell'uomo, ma piuttosto un tentativo di porre l'obiettivo da centrare proprio sulla "traiettoria del proiettile",

senza di fatto costruire un arma capace di colpire un obiettivo in movimento.

La RTM dovrebbe essere una "strada a doppio senso", dove lo sviluppo della cura dovrebbe essere completato dalla ricerca della comprensione delle malattie e della loro complessità<sup>2,3</sup>.

Per questi motivi recentemente sono state proposte nuove definizioni basate su una comprensione bi- o multi-direzionale della RTM, nonché strategie innovative per implementarne con successo gli scopi<sup>4,5</sup>. Finora i concetti della RTM sono stati descritti e discussi nel contesto più ampio della ricerca medica in aree come l'ostetricia, la ginecologia, la radioterapia e la radiobiologia, la terapia del cancro, la ricerca sul dolore<sup>6</sup>, la gastroenterologia e la psichiatria.

La RTM può essere definita come una disciplina che comprende:

1. studi scientifici di base che definiscano gli effetti biologici dei trattamenti nell'uomo;
2. indagini nell'uomo che delineino la biologia del disturbo e forniscano il fondamento scientifico per lo sviluppo o il miglioramento di nuove terapie;
3. studi non clinici o animali condotti con lo scopo di migliorare le terapie nella clinica;
4. infine la RTM può essere definita come un adeguato sviluppo di un prodotto ad uso clinico nelle varie fasi del processo di studio.

Il concetto di RTM ha inoltre implicazioni regolatorie e commerciali poiché un ampio settore dell'industria biofarmaceutica è rivolta allo sviluppo di nuove modalità terapeutiche.

Esistono però tre principali ostacoli per una medicina traslazionale efficace: il *primo* è il tentativo di tradurre le innovazioni della scienza di base in studi clinici, il *secondo* la traduzione degli studi clinici nella pratica medica e nella politica del servizio sanitario, il *terzo* è chiaramente epistemologico. Negli ultimi 30 anni la ricerca preclinica in psichiatria, anche nella più recente versione di RTM, solo con rarissime eccezioni ha consentito signifi-

cativi cambi di rotta nella terapia dei disturbi del comportamento, rispetto ai farmaci disponibili alla fine degli anni '50 e inizio '60. Paradossalmente proprio i farmaci psicotropi, sviluppati a partire da osservazioni nell'uomo assolutamente serendipiche, hanno guidato la ricerca preclinica nello sviluppo di strategie di individuazione dei possibili meccanismi recettoriali.

Un problema di non facile soluzione nella traslazione delle informazioni dal laboratorio alla pratica clinica in psichiatria non è solo costituito dalla mancanza di modelli animali di disturbi mentali ma anche – e non secondariamente – dalla mancanza di una definizione “valida” ed accurata del disturbo, ovvero la diagnosi, sul quale misurare l'impatto dei trattamenti. In un recente Editoriale comparso su *Molecular Psychiatry*<sup>7</sup>, Licinio arriva a “sostituire” il modello classico di ricerca guidata da un'ipotesi, proponendo esattamente quello che nel passato veniva con enfasi negativa chiamata “fishing expedition” proponendo di testare contemporaneamente più ipotesi indagando genoma, proteoma, metaboloma e valutare modificazioni che possano generare ipotesi ed identificare nuovi ed inattesi target terapeutici. Andranno adeguatamente ricercati i fondi necessari per tale complesso sviluppo clinico.

Se il primo ostacolo della RTM dovrà essere superato in centri di alta ricerca il secondo aspetto quello della traduzione degli studi clinici nella pratica medica e della valutazione degli esiti, trova lo psichiatra più attento coinvolto in prima persona. Ovvero nell'attesa di conoscere l'impatto degli studi sulla genetica dei disturbi mentali nella pratica clinica, un'attenta valutazione clinica e psicosociale degli esiti e dei fattori di rischio potrà consentire raggruppamenti omogenei di persone affette dal disturbo per le quali ipotizzare differenti strategie di “switch” farmacoterapico o di riabilitazione psicosociale.

Recentemente negli Stati Uniti l'Istituto Nazionale per la Salute ha proposto una “tabella di marcia” per la ricerca medica (*NIH Roadmap for Medical Research - Patient-Reported Outcomes Measurement – PROMIS* – <http://www.nihpromis.org/default.aspx>) attraverso un'iniziativa volta a misurare gli esiti riportati dai pazienti affetti da un'ampia gamma di malattie croniche in aree come il dolore, il distress emotivo, il funzionamento fisico, la partecipazione al ruolo sociale. Gli esiti di malattie croniche valutati come risultati di esami

di laboratorio non descrivono adeguatamente il funzionamento quotidiano dei pazienti affetti e la medicina ha ben compreso che anche altri parametri devono essere considerati. Lo psichiatria ha forse qualcosa da insegnare, più vicino alla ricetta del “vecchio” dottor Kildare e meno a quella del cinico dottor House.

Le due vie maestre della ricerca biomedica quelle che vanno dalla malattia al paziente (*top-down*) e dal paziente alla malattia (*bottom-up*) devono necessariamente incontrarsi. La prima dovrà prendere atto che ad un eccessivo ottimismo per il quale all'identificazione della natura del disturbo segua automaticamente la sua cura, possa seguire una bruciante delusione. La seconda, partendo dalla spesso non semplice realtà clinica, dovrà utilizzare con attenta consapevolezza i prodotti della “scienza”, non solo farmaci e procedure diagnostiche, ma valutazione di esiti e qualità della vita per risalire alle traiettorie bio-psico-sociali della malattia. Bisognerà quindi disegnare meglio e più accuratamente studi clinici prospettici per rispondere a quesiti di ordine biologico e clinico, raccogliendo materiale biologico ed esami strumentali pertinenti alla storia naturale del disturbo.

In questo contesto la traslazione dei risultati della ricerca dovrà essere condotta senza dispersione di energie preziose. Le informazioni pubblicate su una rivista (es. prodotto della ricerca), la loro lettura da parte di ricercatori e clinici (esito iniziale della ricerca), l'incentivazione di un cambiamento nella pratica (esito intermedio della ricerca) ed il cambiamento nella pratica che conduce ad un miglioramento di vita dei pazienti (esito a lungo termine della ricerca) dovranno costituire rapidi passaggi di un processo di conoscenza e pratica clinica, senza perdere in qualità e senza scadimento etico. Forse la psichiatria considerata scienza “debole” perché cura malattie che non si vedono sembra in questo inizio di secolo accogliere invece le riflessioni critiche della scienza medica<sup>8-10</sup> dove la sintesi tra etica e tecnologia è sempre più necessaria.

Le agenzie sanitarie e regolatorie dovranno costruire la cornice di un sistema di assistenza sanitaria equilibrata ed efficiente<sup>2</sup> all'interno della quale il processo di traslazione avvenga con il minor costo possibile.

Alessandro Rossi  
Dipartimento di Medicina Sperimentale,  
Università dell'Aquila

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Weiss AP. *Measuring the impact of medical research: moving from outputs to outcome*. Am J Psychiatry 2007;164:206-14.
- <sup>2</sup> Kai-Christian Sonntag. *Implementation of translational medicine*. J Transl Med 2005;3:33.
- <sup>3</sup> Mankoff SP, Brander C, Ferrone S, Marincola FM. *Lost in translation: obstacles to Translational Medicine*. J Transl Med 2004;2:14.
- <sup>4</sup> Horig H, Marincola FM. *Obstacles and opportunities in translational research*. Nat Med 2005;11:705-8.
- <sup>5</sup> Marincola FM. *Translational Medicine: a two way road*. J Transl Med 2003;1:1.
- <sup>6</sup> Mao J. *Translational pain research: bridging the gap between basic and clinical research*. Pain 2002;97:183-7.
- <sup>7</sup> Licinio J, Wong ML. *Translational research in psychiatry: pitfalls and opportunities for career development*. Mol Psychiatry 2004;9:117.
- <sup>8</sup> Gray M. *Postmodern medicine*. The Lancet 1999;354:1550-53.
- <sup>9</sup> Bracken P, Thomas P. *Postpsychiatry: a new direction for mental health*. BMJ 2001;322:724-7.
- <sup>10</sup> Kendell RE. *The distinction between mental and physical illness*. Br J Psychiatry 2001;178:490-3.