

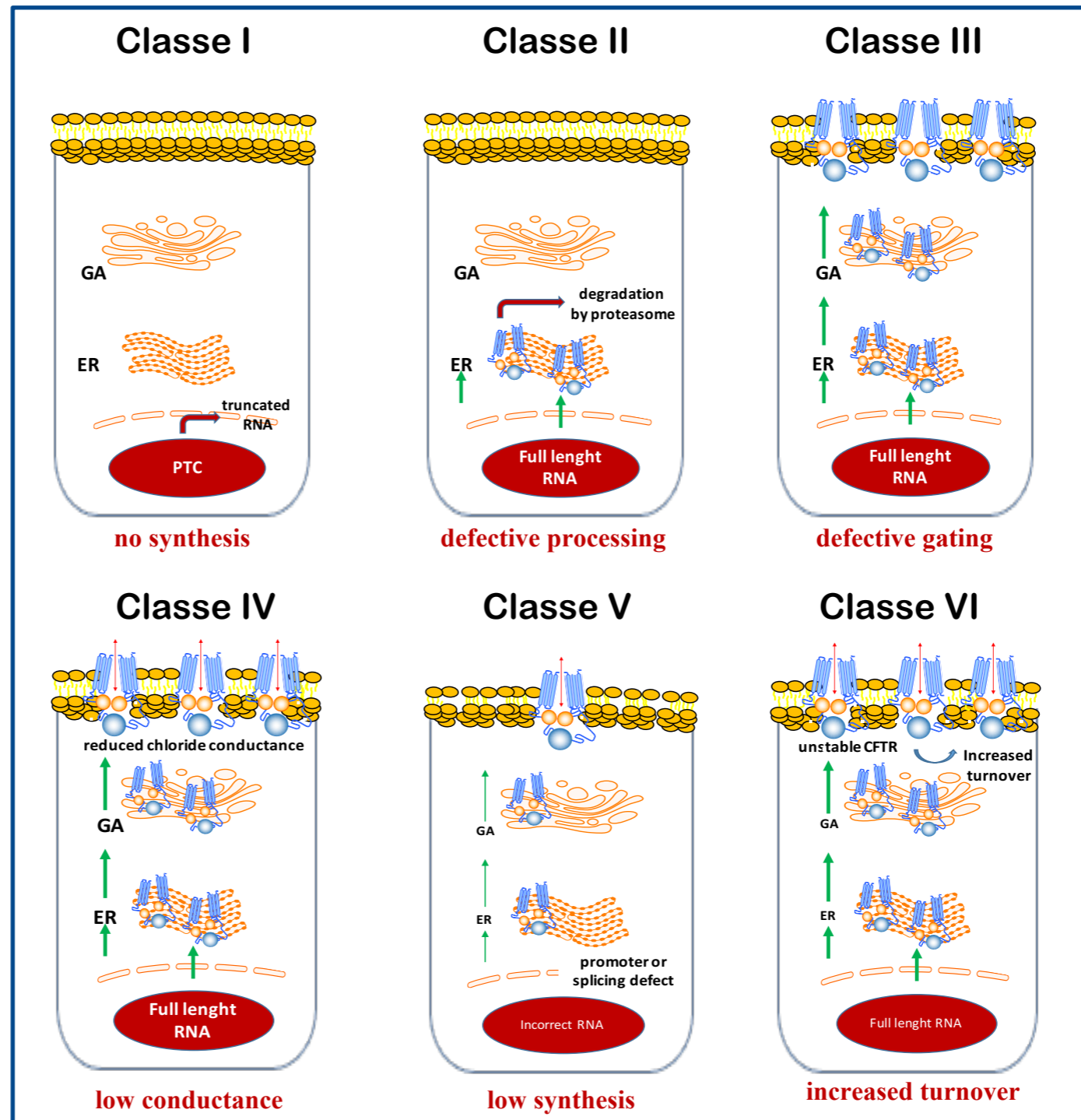
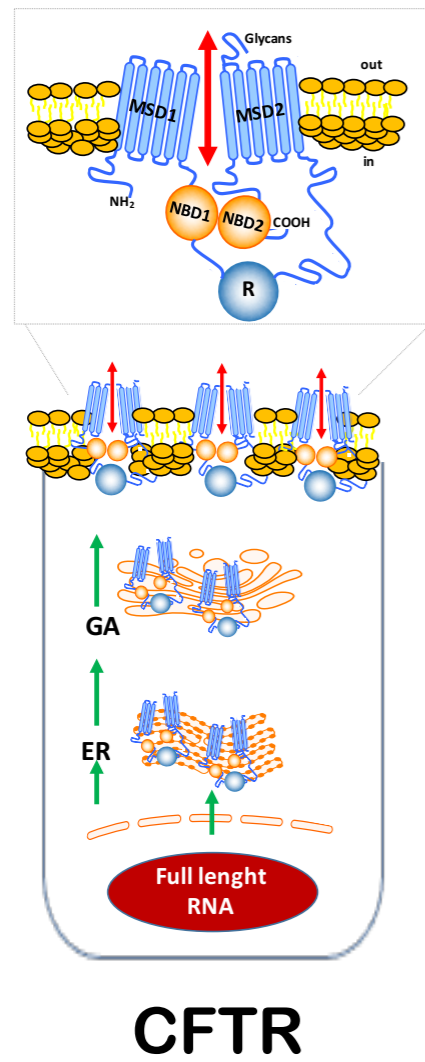


Tavola Rotonda:

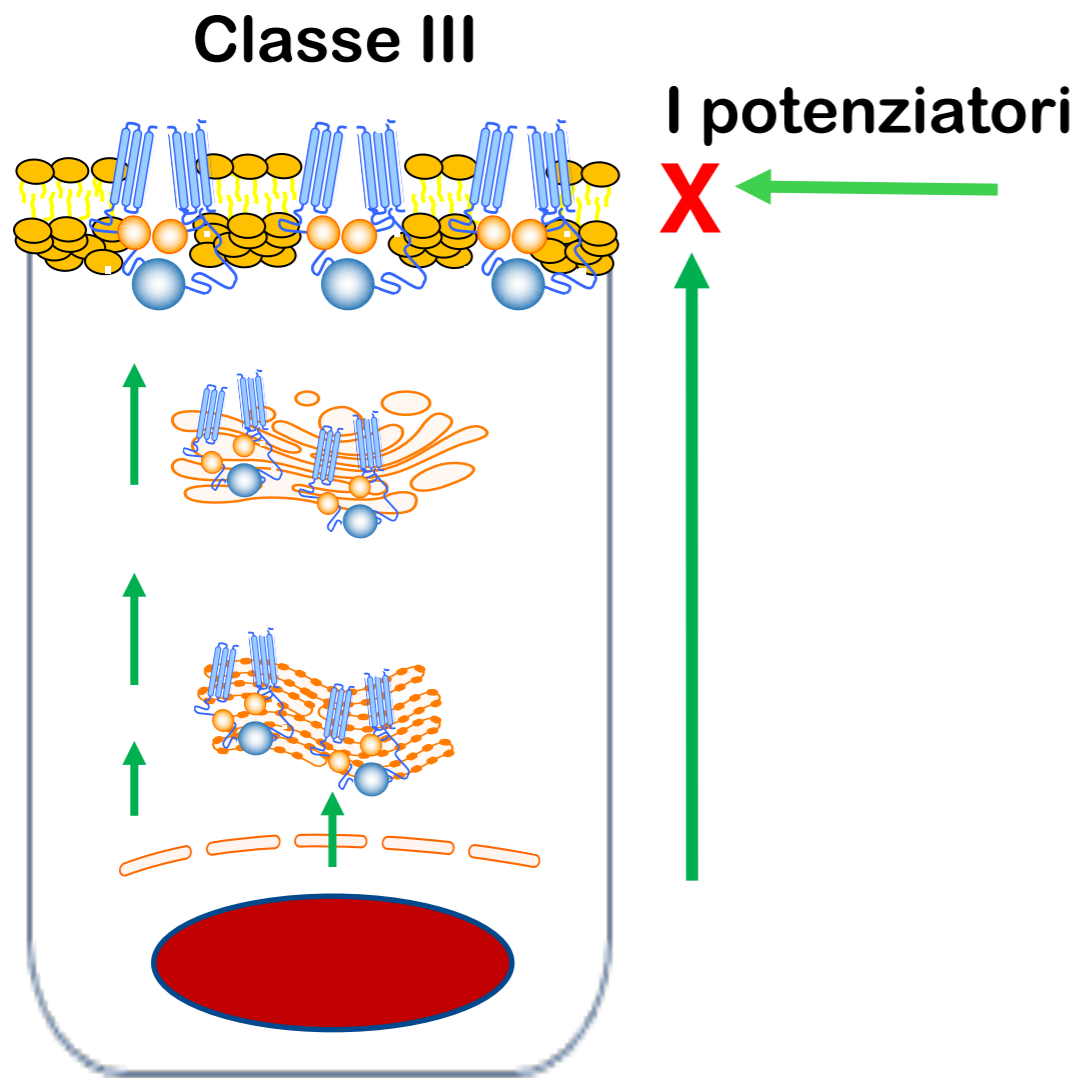
## **Le nuove frontiere della ricerca**

**Luigi Maiuri, Luigina Romani**

# Classi di mutazioni della CFTR

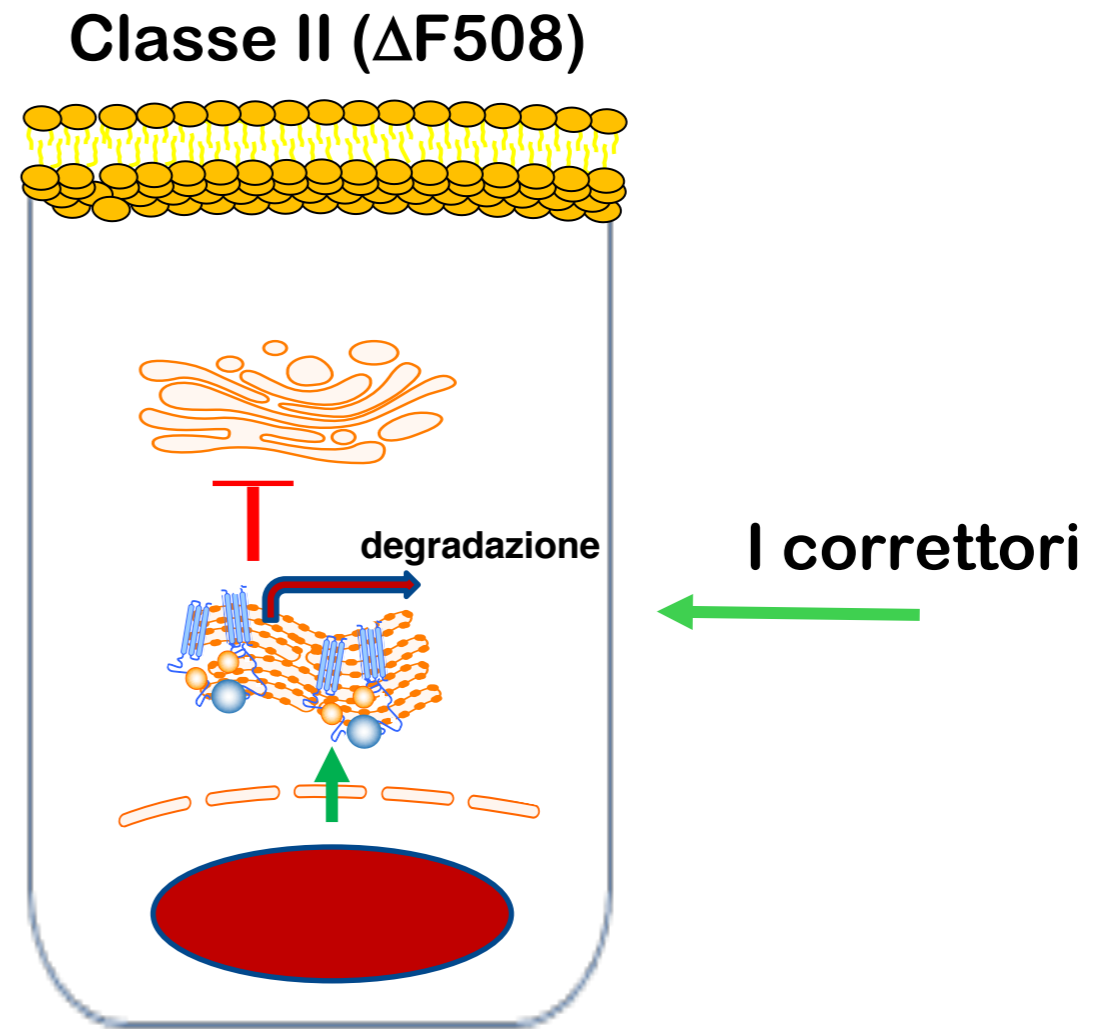


# L'era delle nuove terapie: i potenziatori e i correttori



E' sufficiente "potenziare" ?

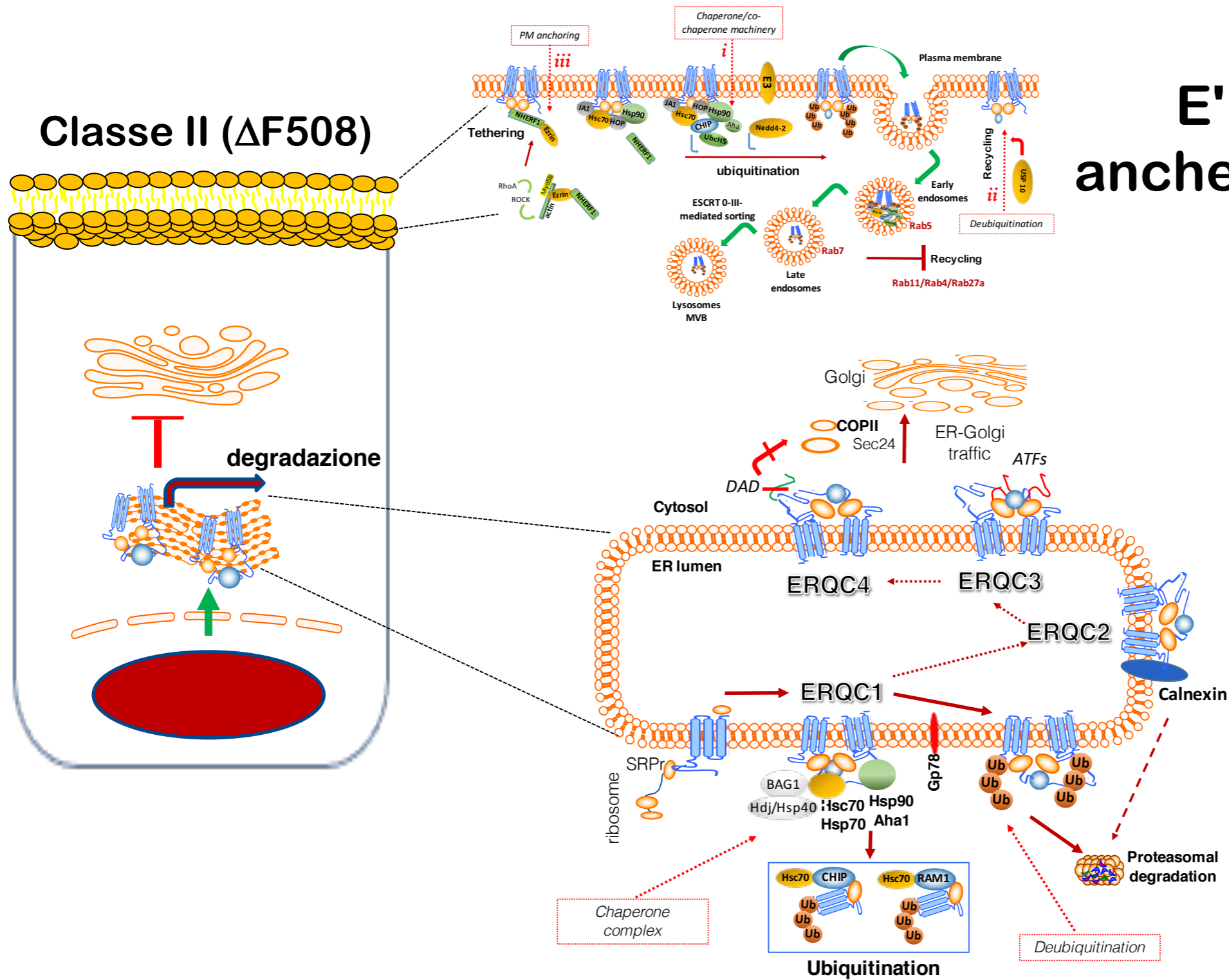
**SI**



E' sufficiente "correggere" ?

**NO**

# L'era delle nuove terapie: i correttori e i potenziatori



Classe II ( $\Delta F508$ )

degradazione

E' necessario anche "potenziare" ?

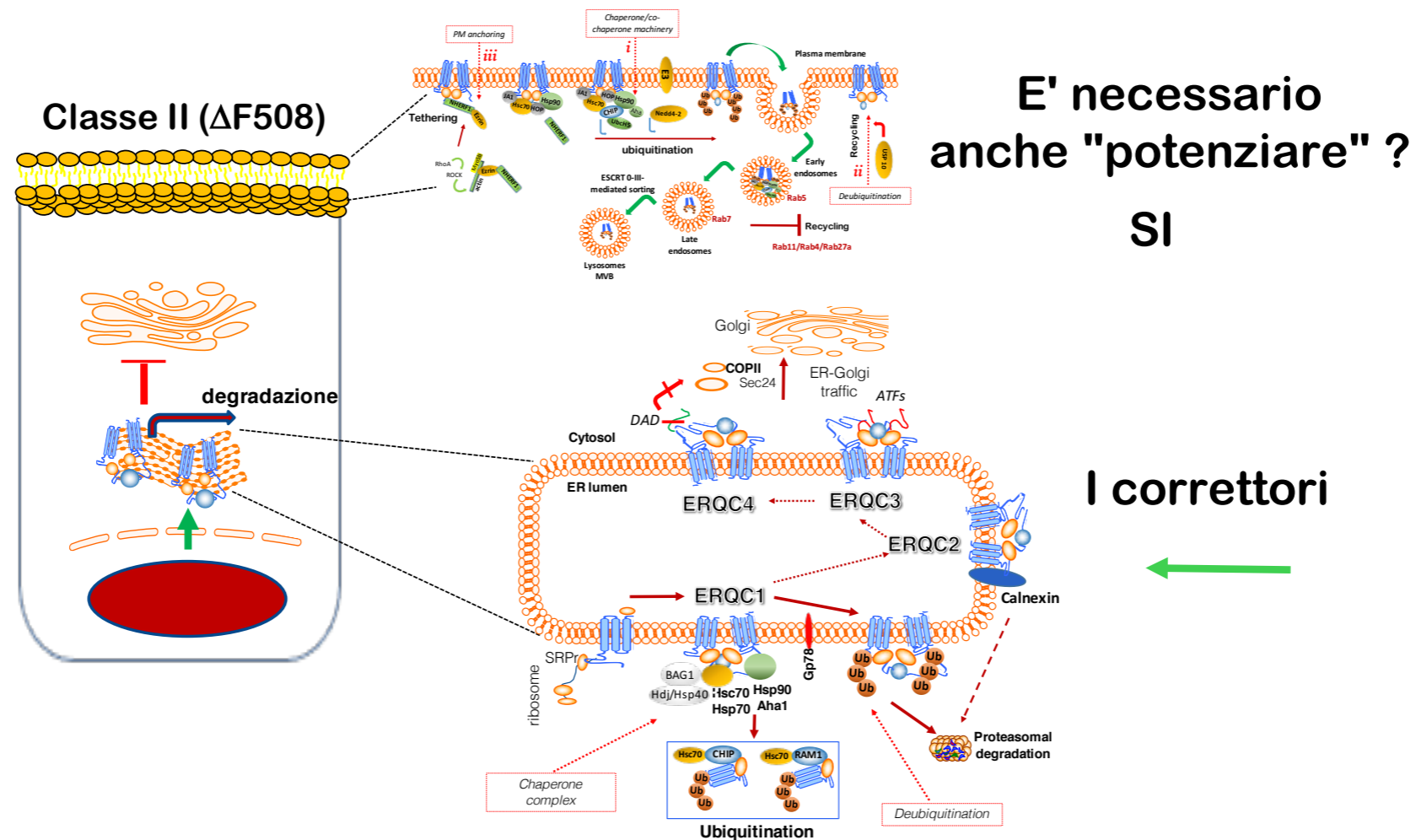
SI

I correttori



Ma è' necessario anche "fare altro" ? Forse SI  
 .... le nuove "combinazioni di molecole"

# L'era delle nuove terapie: i correttori e i potenziatori



Ma è' necessario anche "fare altro" ? Forse SI  
..... le nuove "combinazioni di molecole"

## Perchè ?

Questi mutanti hanno piu' di un  
singolo "difetto"

# I CONTATTI E LE INTERAZIONI "SOCIALI" DELLA CFTR



Journal of Cystic Fibrosis xx (2015) xxx–xxx



Review

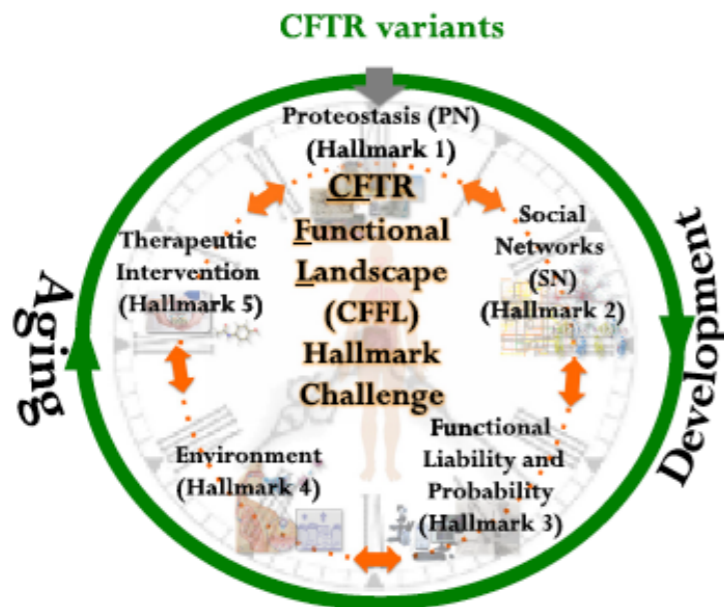
## Hallmarks of therapeutic management of the cystic fibrosis functional landscape

Margarida D. Amaral <sup>a,\*</sup>, William E. Balch <sup>b,\*\*</sup>

<sup>a</sup> University of Lisboa, Faculty of Sciences, BioISI — Biosystems & Integrative Sciences Institute, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Department of Chemical Physiology, Department of Cell and Molecular Biology, The Skaggs Institute of Chemical Biology, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA

Received 7 July 2015; revised 16 September 2015; accepted 16 September 2015



**La CFTR fa "network" con i suoi "vicini"  
(Proteostasis Network)**

**ma lo fa nel rispetto delle regole del  
contesto sociale in cui opera  
(Social Network)**

# I CONTATTI E LE INTERAZIONI "SOCIALI" DELLA CFTR

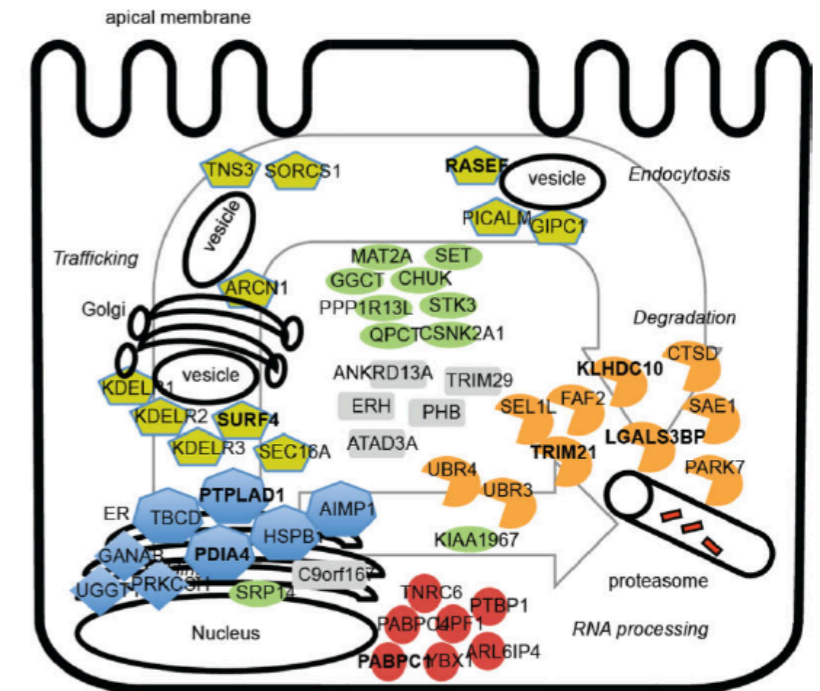
*Nature*. 2015 December 24; 528(7583): 510–516. doi:10.1038/nature15729.

## $\Delta$ F508 CFTR interactome remodeling promotes rescue of Cystic Fibrosis

Sandra Pankow<sup>1,\*</sup>, Casimir Bamberger<sup>1,\*</sup>, Diego Calzolari<sup>1</sup>, Salvador Martínez-Bartolomé<sup>1</sup>, Mathieu Lavallée-Adam<sup>1</sup>, William E. Balch<sup>2</sup>, and John R. Yates III<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemical Physiology, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA

<sup>2</sup>Department of Cell Biology, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA



Quando le interazioni sono molto complesse...

.... i regolatori delle interazioni "sociali" della F508del-CFTR

# Quando l'ambiente è difficile



I regolatori delle interazioni  
"sociali"  
della  $\Delta F508$

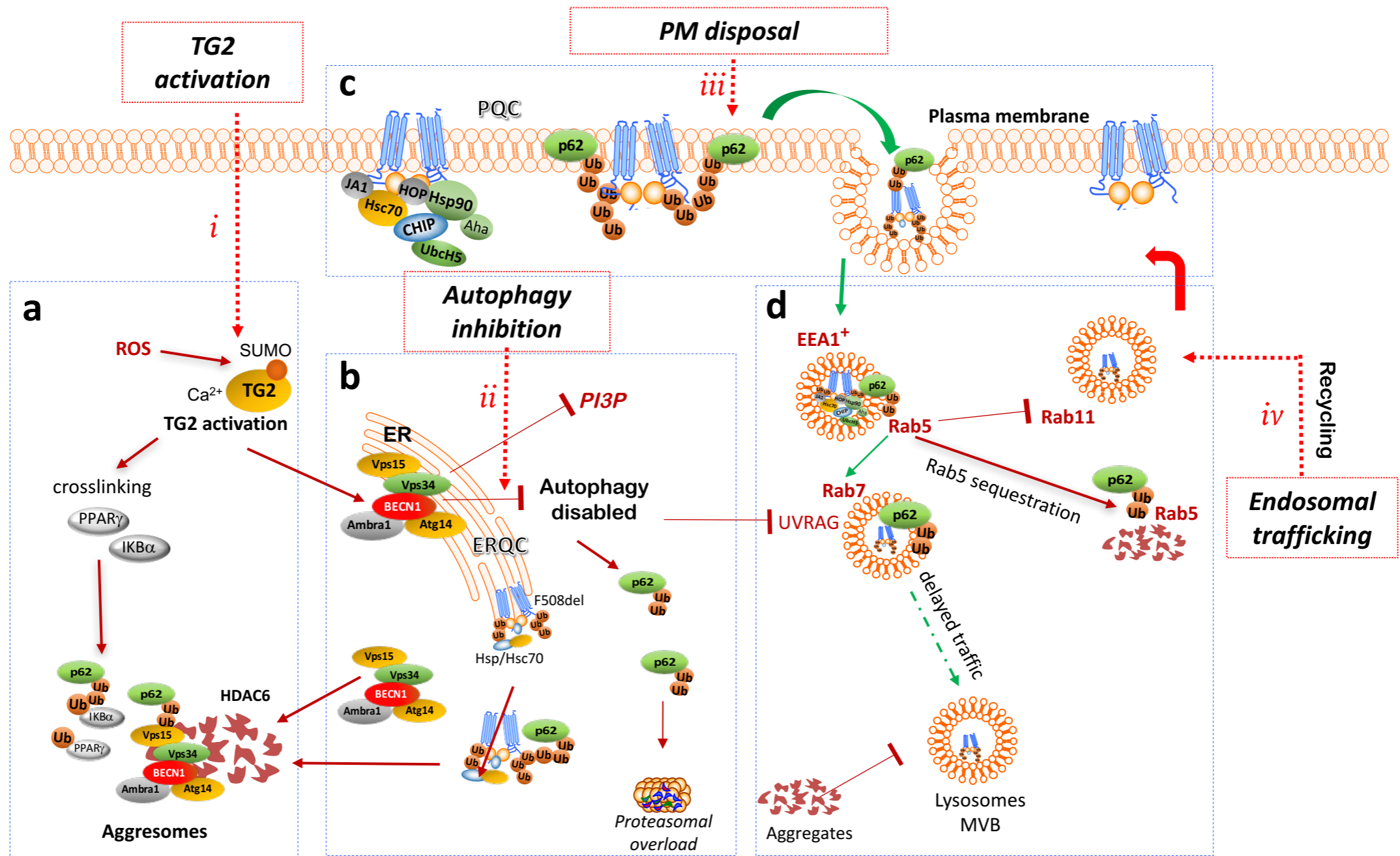


Spianare la strada al  
viaggio della CFTR





# Autofagia, Transglutaminasi 2, $\Delta F508$ -CFTR: I controlli di qualità



*a,b: ERQC*

*c: PMQC*

*d: endosomal trafficking*

# Il riposizionamento dei farmaci : vecchi farmaci per nuove soluzioni



**Spianare la strada al  
viaggio della CFTR**



**"Facilitare" l'azione  
dei correttori**

**I regolatori delle interazioni  
"sociali"  
della  $\Delta F508$**



# La medicina "imprecisa"

## La discordanza nella risposta individuale alle terapie...

### COMMENT

**STATISTICS** A call to police the whole data-analysis pipeline, not just P values p.612

**SPRING BOOKS** Does Nicholas Stern's global vision admit ground truth? p.614

**SPRING BOOKS** Metaphor pile-up obscures the meaning of junk DNA p.615



**SPRING BOOKS** Grind, politics and dirty tricks in life of polio-vaccine pioneer p.620



### Time for one-person trials

Precision medicine requires a different type of clinical trial that focuses on individual, not average, responses to therapy, says **Nicholas J. Schork**.

- "Every day, millions of people are taking medications that will not help them ("**Imprecision medicine**")."
- "Researchers often get disappointing results with a drug in costly large population-based trials."

(N.J. Schork, *Nature* 2015)

# La medicina "di precisione"

## La personalizzazione delle terapie...

30 APRIL 2015 | VOL 520 | NATURE | 609

### COMMENT

**STATISTICS** A call to police the whole data-analysis pipeline, not just P values p.612

**SPRING BOOKS** Does Nicholas Stern's global vision admit ground truth? p.614

**SPRING BOOKS** Metaphor pile-up obscures the meaning of junk DNA p.615

**SPRING BOOKS** Grind, politics and dirty tricks in life of polio-vaccine pioneer p.620



### Time for one-person trials

Precision medicine requires a different type of clinical trial that focuses on individual, not average, responses to therapy, says **Nicholas J. Schork**.

- ✓ **Precision medicine** requires different ways of testing interventions in clinical trials that focus on individual — *N-of-1 trials* —, not average, responses to therapy.
- ✓ The trial participant can be confidently classified **as a responder or non-responder** to a treatment.

(N.J. Schork, *Nature* 2015)

# Cosa richiede la medicina "di precisione" per la personalizzazione delle terapie

## REVIEW

CFTR biomarkers: time for promotion to surrogate end-point?

K. De Boeck, L. Kent, J. Davies, N. Derichs, M. Amaral, S.M. Rowe, P. Middleton, H. de Jonge, I. Bronsveld, M. Wilschanski, P. Melotti, I. Danner-Boucher, S. Boerner, I. Fajac, K. Southern, R.A. de Nooijer, A. Bot, Y. de Rijke, E. de Wachter, T. Leal, F. Vermeulen, M.J. Hug, G. Rault, T. Nguyen-Khoa, C. Barreto, M. Proesmans and I. Sermet-Gaudelus on behalf of the European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network Standardisation Committee

**per "predire" se il paziente PUO' rispondere ad una terapia**

e quindi decidere se INIZIARE un trattamento  
con probabilità di successo

# Cosa richiede la medicina "di precisione" per la personalizzazione delle terapie

## REVIEW

CFTR biomarkers: time for promotion to surrogate end-point?

K. De Boeck, L. Kent, J. Davies, N. Derichs, M. Amaral, S.M. Rowe, P. Middleton, H. de Jonge, I. Bronsveld, M. Wilschanski, P. Melotti, I. Danner-Boucher, S. Boerner, I. Fajac, K. Southern, R.A. de Nooijer, A. Bot, Y. de Rijke, E. de Wachter, T. Leal, F. Vermeulen, M.J. Hug, G. Rault, T. Nguyen-Khoa, C. Barreto, M. Proesmans and I. Sermet-Gaudelus on behalf of the European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network Standardisation Committee

**per "monitorare" precocemente l'efficacia del trattamento prima che il miglioramento "clinico" si manifesti**

e quindi decidere se CONTINUARE un trattamento con probabilità di successo

# ***Il modello della medicina traslazionale***

***cosa è richiesto?***

## ***Dalla ricerca di base alle applicazioni cliniche***

- scoprire un meccanismo (target) e la/le molecole che lo modulano
- individuare i "biomarcatori" appropriati
- validare l'efficacia delle molecole in vivo in modelli animali di malattia
- trasferire la sperimentazione a cellule primarie del paziente da trattare
- iniziare la sperimentazione clinica

**Fasi della traslazione**



**La traslazione inversa**



### **REVIEW**

CFTR biomarkers: time for promotion to surrogate end-point?

K. De Boeck, L. Kent, J. Davies, N. Derichs, M. Amaral, S.M. Rowe, P. Middleton, H. de Jonge, I. Bronsveld, M. Wilschanski, P. Melotti, I. Danner-Boucher, S. Boerner, I. Fajac, K. Southern, R.A. de Nooijer, A. Bot, Y. de Rijke, E. de Wachter, T. Leal, F. Vermeulen, M.J. Hug, G. Rault, T. Nguyen-Khoa, C. Barreto, M. Proesmans and I. Sermet-Gaudelus on behalf of the European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network Standardisation Committee