

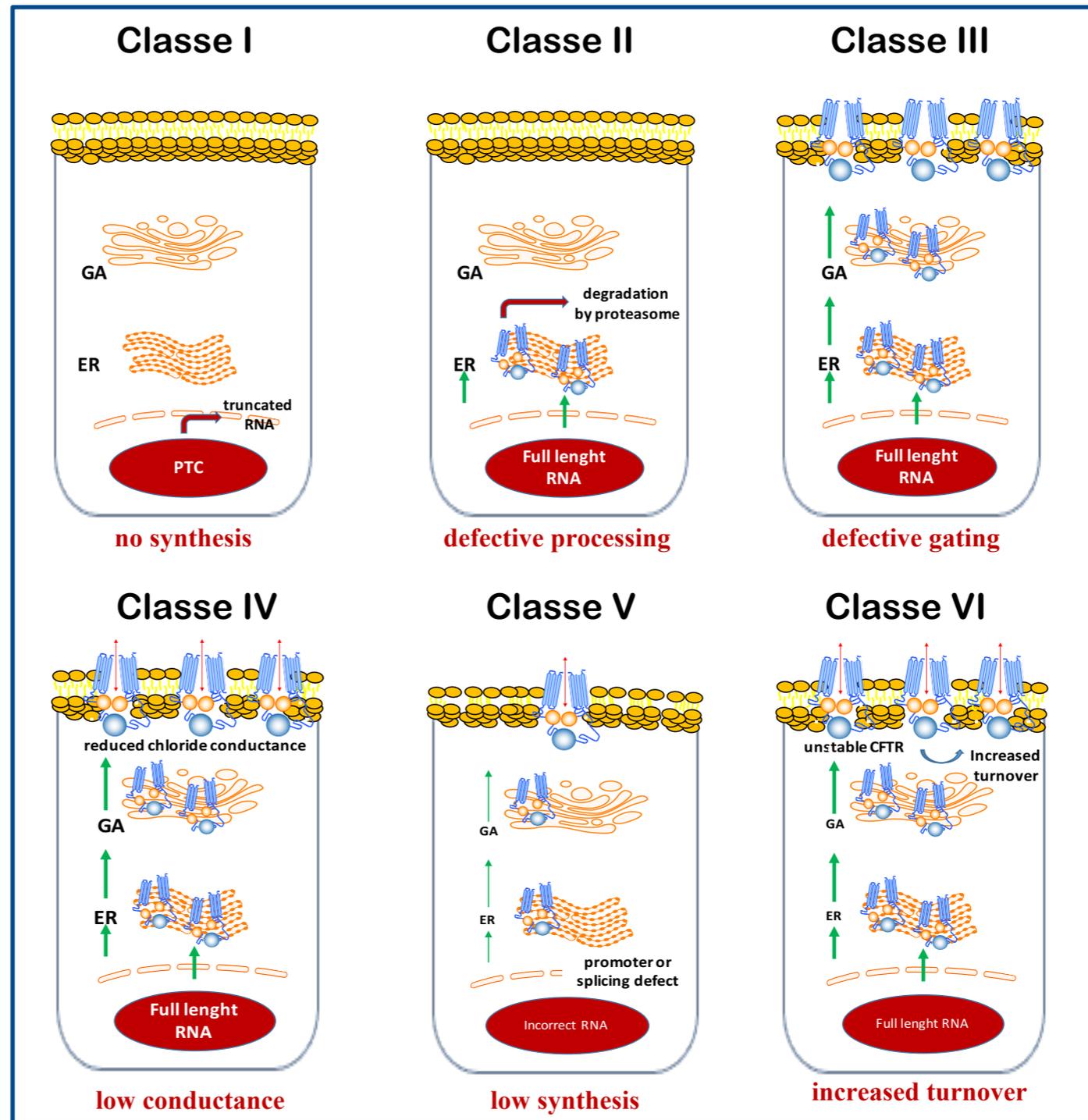
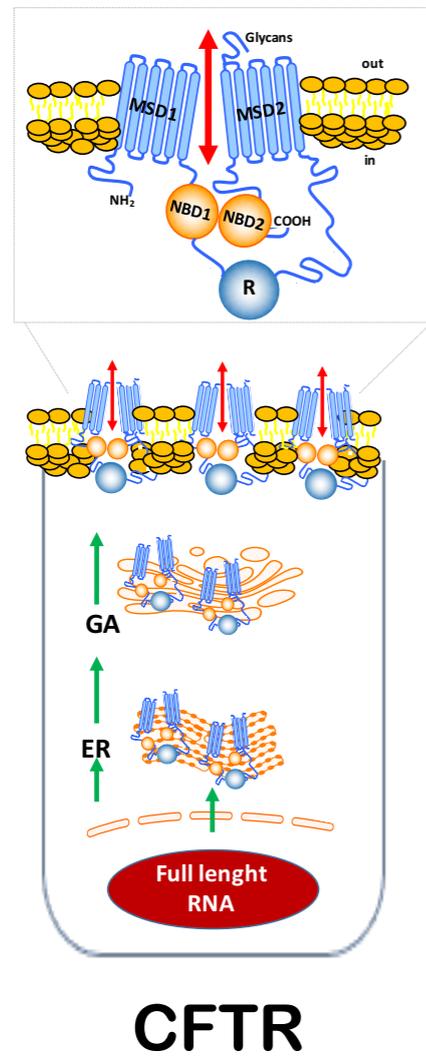


Tavola Rotonda:

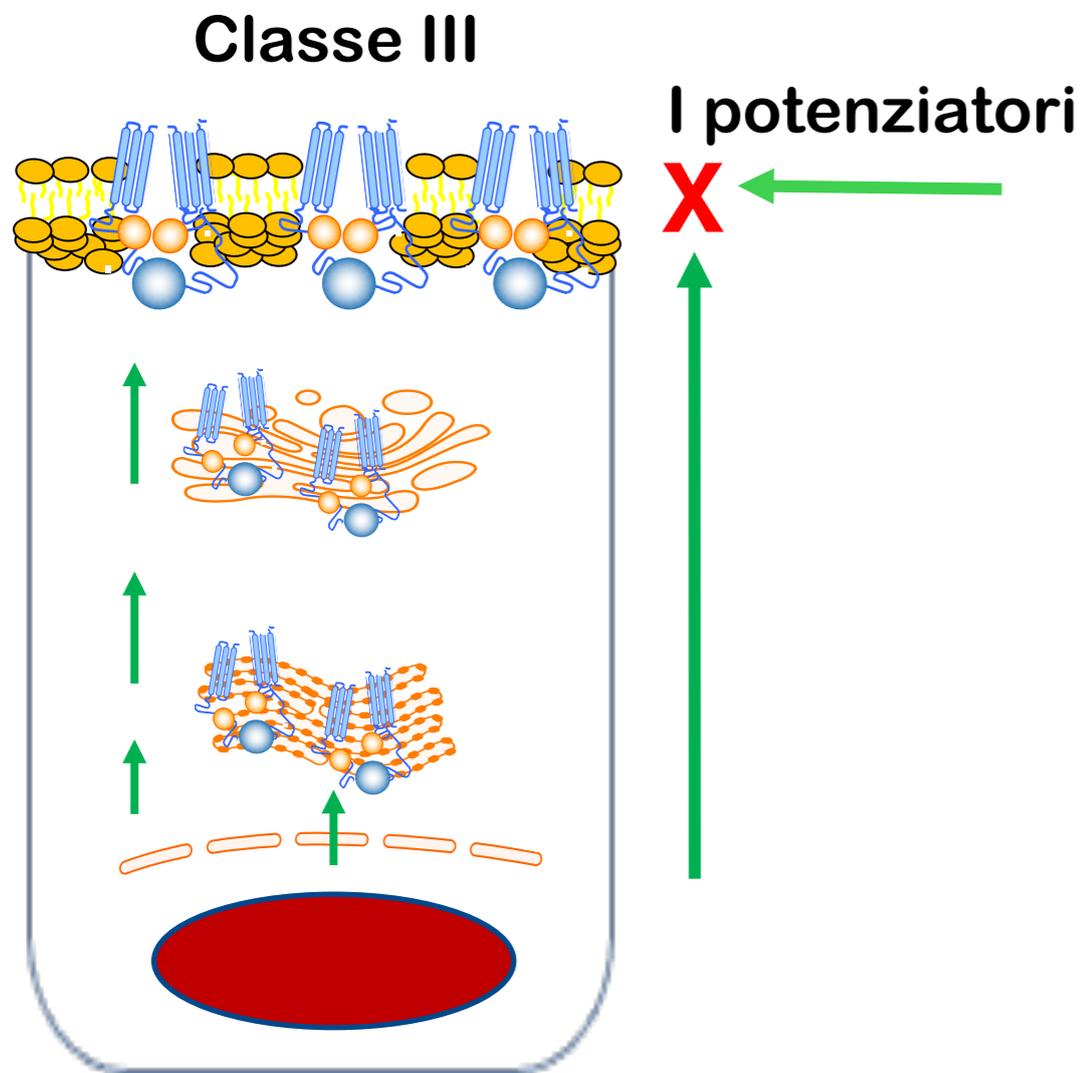
Le nuove frontiere della ricerca

Luigi Maiuri, Luigina Romani

Classi di mutazioni della CFTR

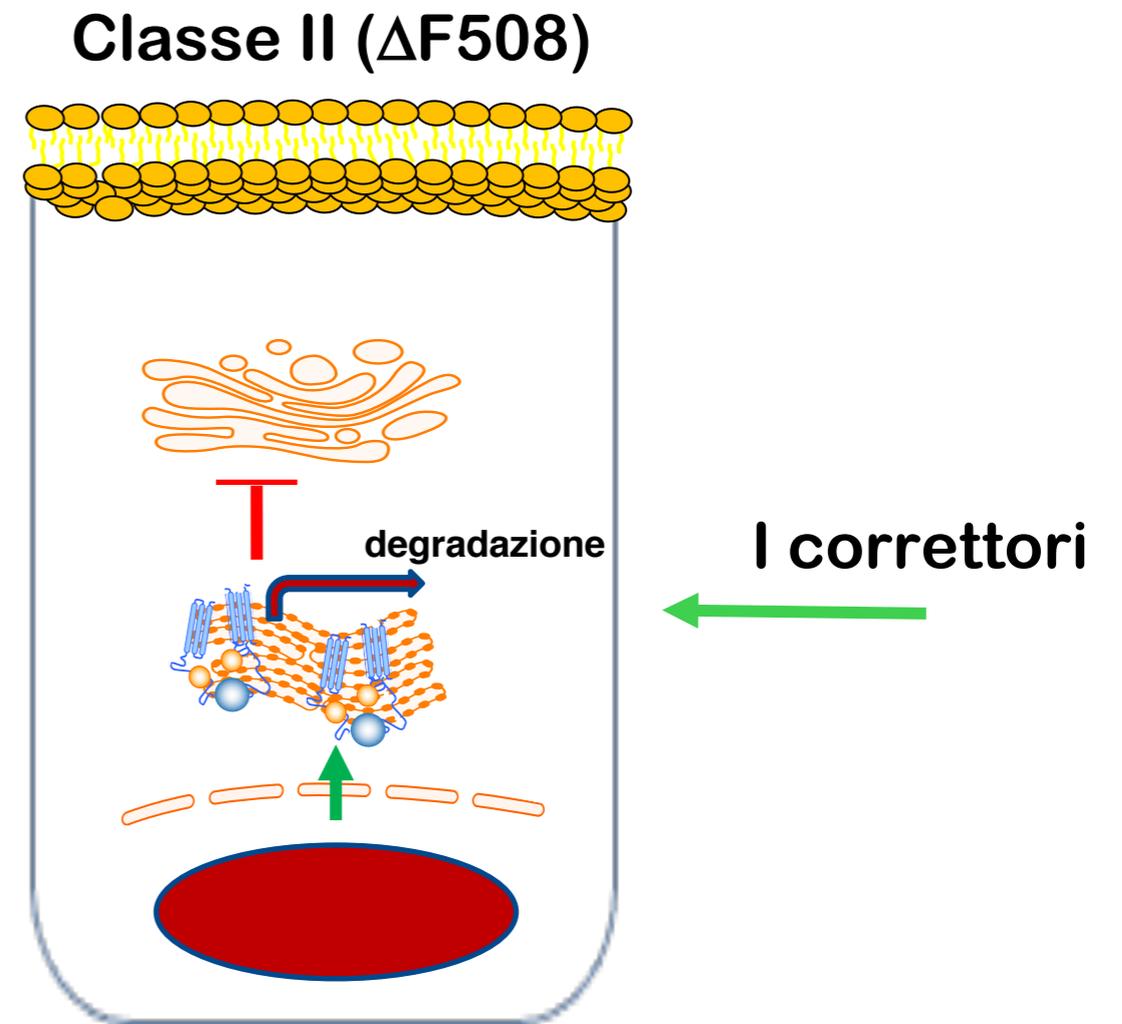


L'era delle nuove terapie: i potenziatori e i correttori



E' sufficiente "potenziare" ?

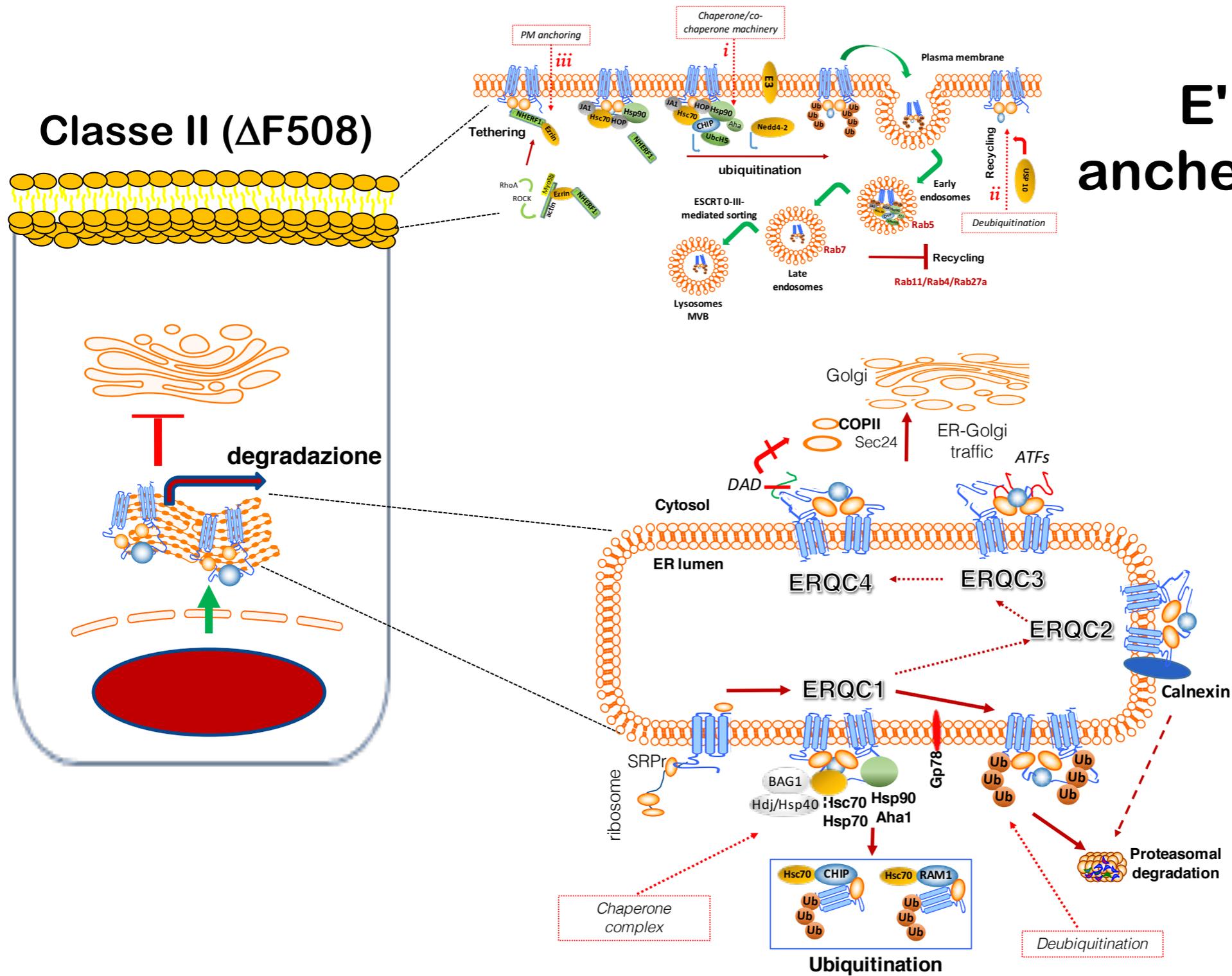
SI



E' sufficiente "correggere" ?

NO

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



E' necessario anche "potenziare" ?

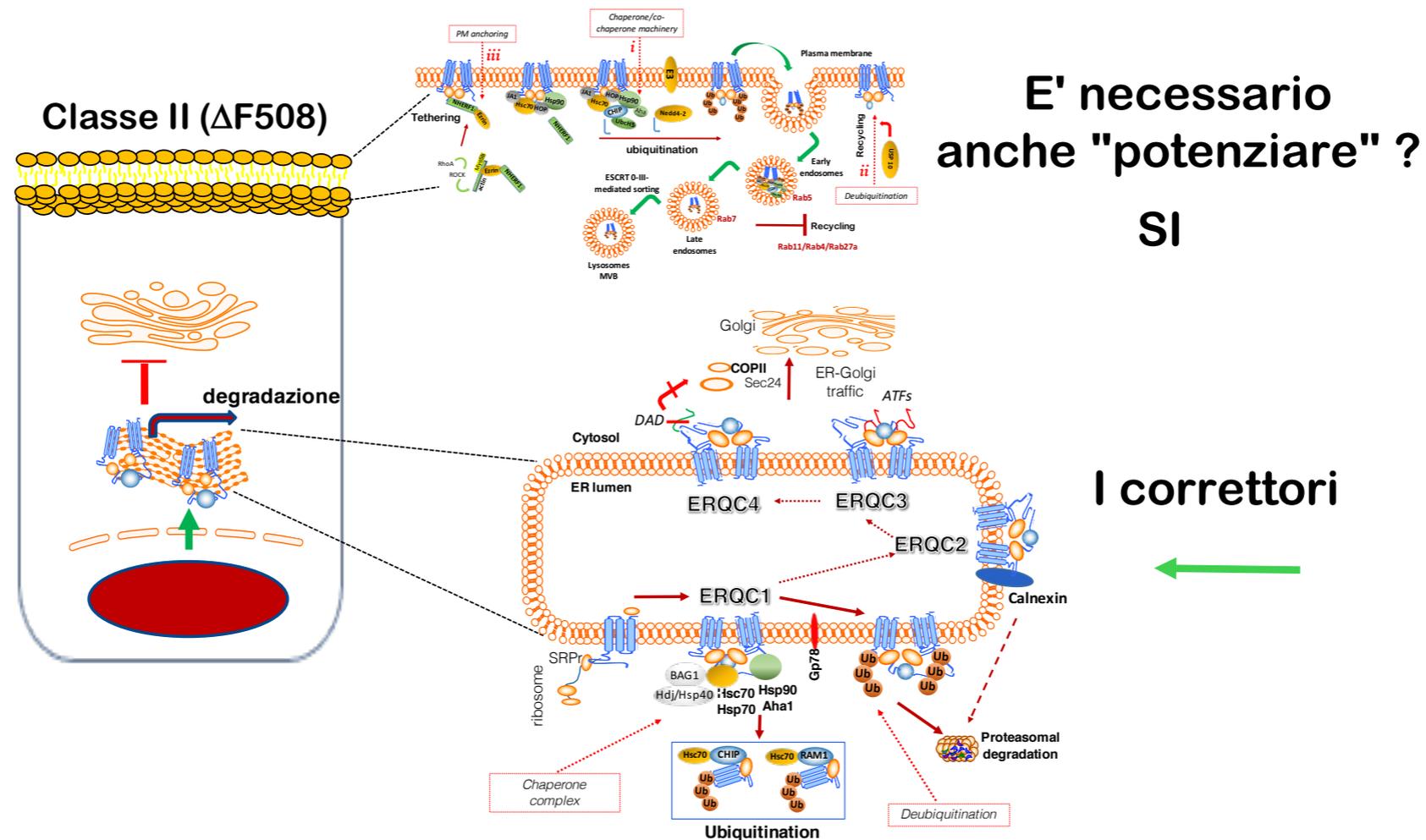
SI

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

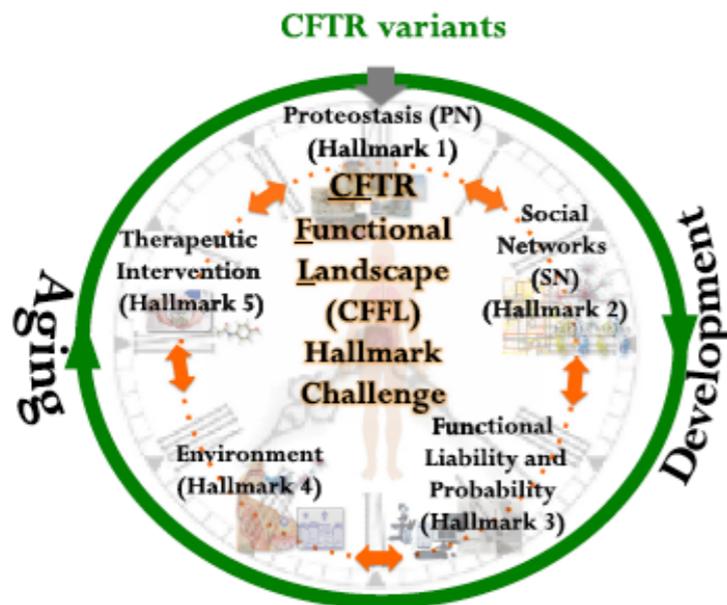
Hallmarks of therapeutic management of the cystic fibrosis functional landscape

Margarida D. Amaral ^{a,*}, William E. Balch ^{b,**}

^a University of Lisboa, Faculty of Sciences, BioISI — Biosystems & Integrative Sciences Institute, Lisboa, Portugal

^b 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

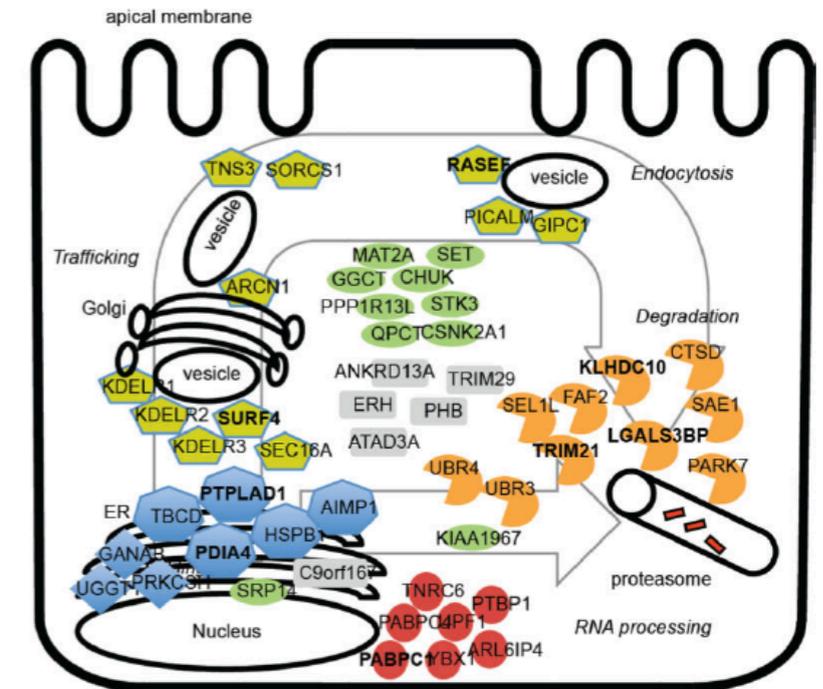
Nature. 2015 December 24; 528(7583): 510–516. doi:10.1038/nature15729.

Δ F508 CFTR interactome remodeling promotes rescue of Cystic Fibrosis

Sandra Pankow^{1,*}, Casimir Bamberger^{1,*}, Diego Calzolari¹, Salvador Martínez-Bartolomé¹, Mathieu Lavallée-Adam¹, William E. Balch², and John R. Yates III¹

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

²Department 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



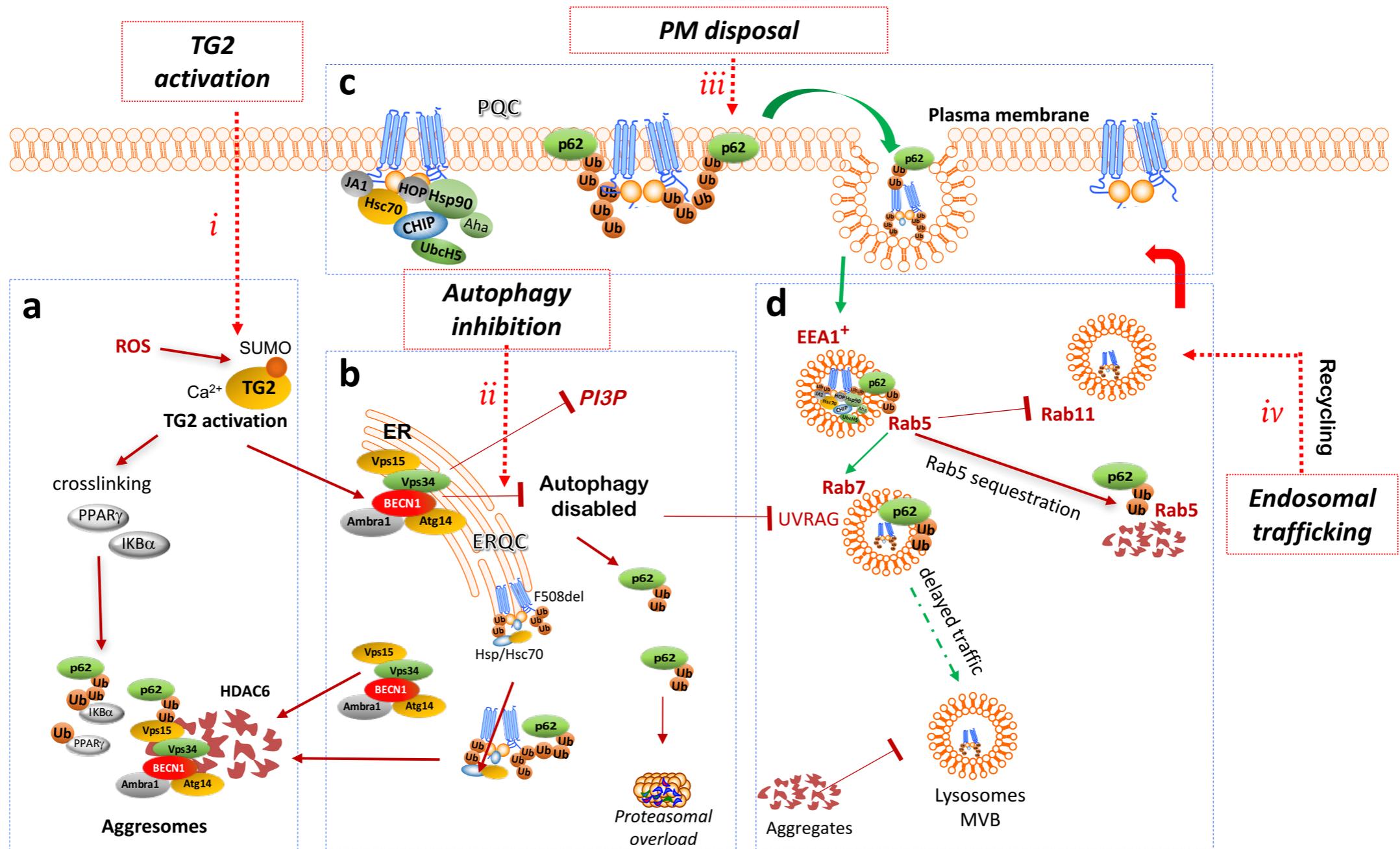
**I regolatori delle interazioni
"sociali"
della $\Delta F508$**



**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