

---

# Medicina di Precisione

## *... e altro*

---



# **New terms for new (?) areas of action in Clinical Medicine**

---

**MEDICINE OF COMPLEXITY**

**BIOLOGY AND MEDICINE OF SYSTEMS**

**PRECISION MEDICINE**

**NARRATIVE MEDICINE**

**NON-COMMUNICABLE DISEASES**



---

# *MEDICINE OF COMPLEXITY*

# Sistema Complesso

---

*“Un Sistema Complesso rappresenta un livello di organizzazione formato da parti diverse che cooperano per formare un’entità organizzativa con funzioni specifiche – funzioni che non possono essere svolte dalle singole parti in modo autonomo”.*

*von Bertalanffy, 1968*

Coaccioli S.

## *Medicine of Complexity: the Modern Internal Medicine*

Clin Ter 2010; 161(1):9-11

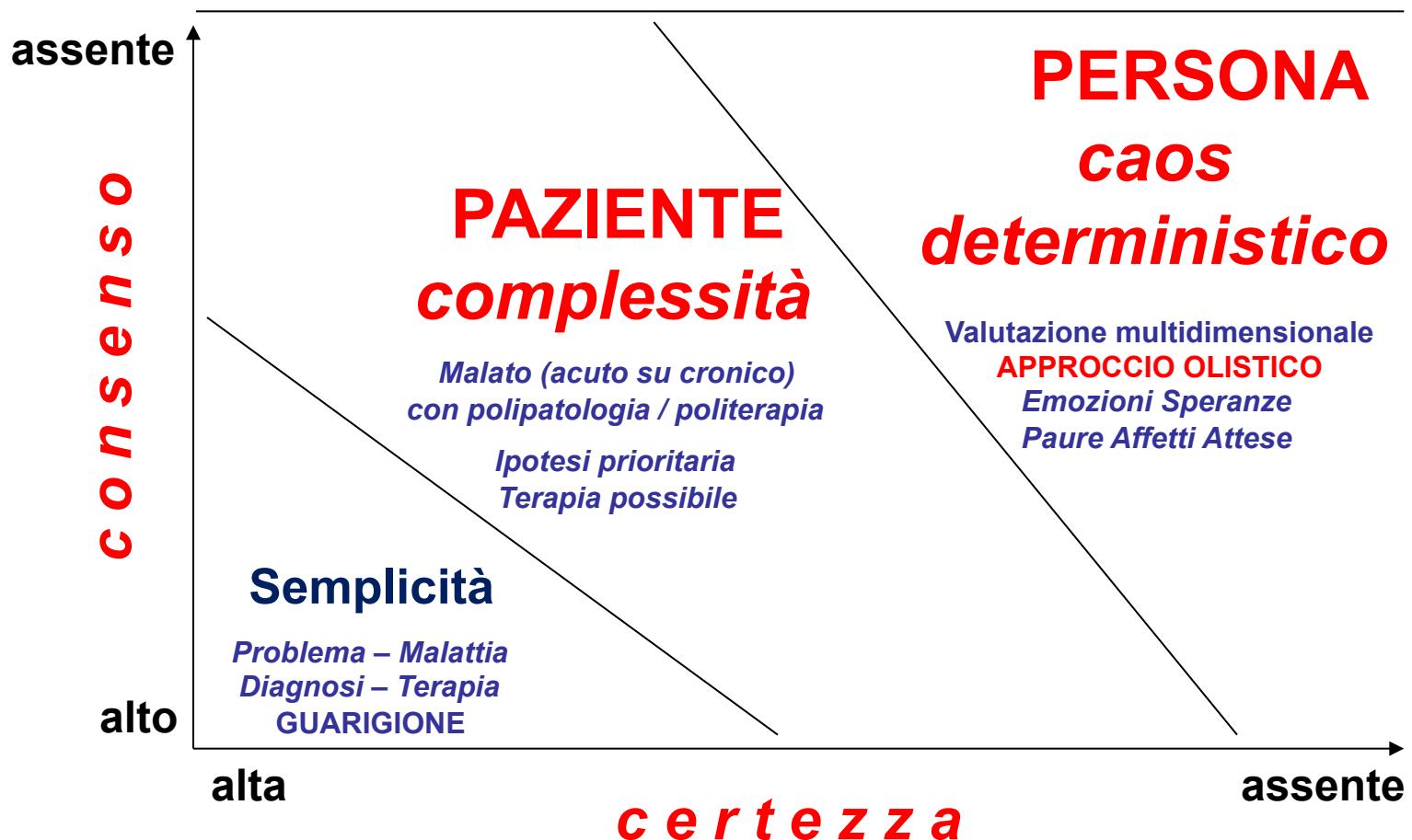
---

*Complexity bears its methodological and doctrinal contribution to the general health and medical assistance management, as well as to the clinical context and medical training.*

*The science of complexity has suggested as alternative model in which the disease as well as the patient's general well-being are the result of a complex interaction between various elements of the entire system, dynamic and unique, of the individual.*



# ***La Complessità in Medicina Interna***



---

# *BIOLOGY AND MEDICINE OF SYSTEMS*

# Biologia dei Sistemi = *Systems Biology*

---

**Systems biology** is the **computational** and **mathematical modeling** for the study of **complex biological systems**.

An emerging **engineering approach** applied to biomedical and biological scientific research, systems biology is a biology-based inter-disciplinary field of study that focuses on **complex interactions within biological systems**, using a **holistic approach** (holism instead of the more traditional reductionism) to biological and biomedical research.

One of the outreaching aims of systems biology is to model and discover emergent properties: ***properties of cells tissues and organisms functioning as a system whose theoretical description is only possible using techniques which fall under the remit of systems biology.***

***"Systems biology ... is about putting together rather than taking apart, integration rather than reduction. It requires that we develop ways of thinking about integration that are as rigorous as our reductionist programs, but different ... It means changing our philosophy, in the full sense of the term."*** (Denis Noble, 2006)



# Why Systems Biology?

---

- From the late 80's and throughout the 90's a large influx of biological data largely driven by the human genome project
- While significant, the human genome by itself does not tell us how the human body (or at least parts of it) behaves.
- The need to interpret the human genome spawned or reinvigorated various directly and indirectly related fields including: Bioinformatics (Computational Biology), data mining, biotechnology, molecular biology... systems biology
- Brings understanding of biology to a higher level.

# Why systems biology?

---

- Allows insight as to what each part plays in the whole system
- Models from different species can be used to predict behaviour of similar systems in humans which in turn can be applied to develop new medical remedies.

# The “-omics”

---

- The lowest levels of a biological system: genome, transcriptome, proteome and metabolome.
- **Genomics** Study of a whole genome
- **Transcriptomics**: study of the expression of genes at any given time.
- **Proteomics**: study of proteins.
- **Metabolomics**: study of metabolic interactions within a cell.
- Other -omics

# Terminologia: -oma e -omica (-omics)

---

Nel campo della biologia molecolare, il termine **-omics**, indica l'ampio numero di discipline biomolecolari che presentano il suffisso **-omica**, mentre il suffisso **-oma** indica invece l'oggetto di studio di una disciplina.

**Genoma**

**disciplina**

**Genomica**

**oggetto di studio**

---

Nuove -oma appaiono dal 1995 (bioinformatici di Cambridge, Stanford, Yale, Harvard)

**Enzimi** Enzimoma / Enzimomica

Spliceoma / Spliceomica

**Splicing**

**Trascr.ne** Trascrittoma / Trascrittomica

Kinoma / Kinomica

**Kinasi**

**Metaboliti** Metaboloma / Metabolomica

Glicosiloma /Glicosilomica

**Glicosilzione**

**Lipidi** Lipidoma / Lipidomica

Interattoma / Interattomica

**Inter.molecolari**



# Modelling and Simulation

---

- Initiative directed towards modelling and simulation of biological processes.
- Modelling focussed on increasing the depth of understanding.
- Simulation focussed on predicting.
- Development of tools to aid modelling can aid in understanding of processes.
- Development of simulations can allow “dry experiments” to be used as a form of validation which can save time and resources.
- A unified method for modelling will encourage interoperability between different biological systems with a view to “understand the whole picture”

# SBML and CellML

---

- Systems Biology Markup Language and Cell Markup Language
- A step towards standardising modelling.
- Attempts to develop a method to share models between the multitude of modelling applications currently available.
- Both are XML based.
- Both are generally supported by most applications, but the purpose of a standardise language is defeated as most applications store important data in application specific annotations.

# SBML

---

- Appears to be favoured in community over CellML
- Hierarchical structure as opposed to the modular structure of CellML. However, developments are underway to modularize the language in the next revision
- SBML.org claims that over 110 software systems support SBML. These include BioUML, JDesigner and CellDesigner

# The Future

---

- Still a maturing field, lots of potential.
- While there had been an influx of data, most of that has been at the genomic level.
- The field complements the development of other fields in the lower levels such as the “omics” and molecular biology. As these fields grow so will this.

## Nel 1854 Mendel inizia i suoi esperimenti

All'epoca le conoscenze riguardo alla trasmissione dei caratteri ereditari erano scarse e confuse. Si sapeva tuttavia che:

- entrambi i genitori contribuiscono a determinare i caratteri della prole;
- tali contributi vengono portati attraverso i gameti

Mendel scelse come pianta da esperimento *Pisum sativum*, il comune pisello degli orti, perché:

- È facilmente reperibile e facile da coltivare
- Cresce e si riproduce rapidamente
- La struttura del fiore, ermafrodita, con gonadi racchiuse da petali, che normalmente si autoimpollina, si presta bene alla manipolazione
- Le differenti varietà hanno alcune caratteristiche distinctive che si conservano nei discendenti

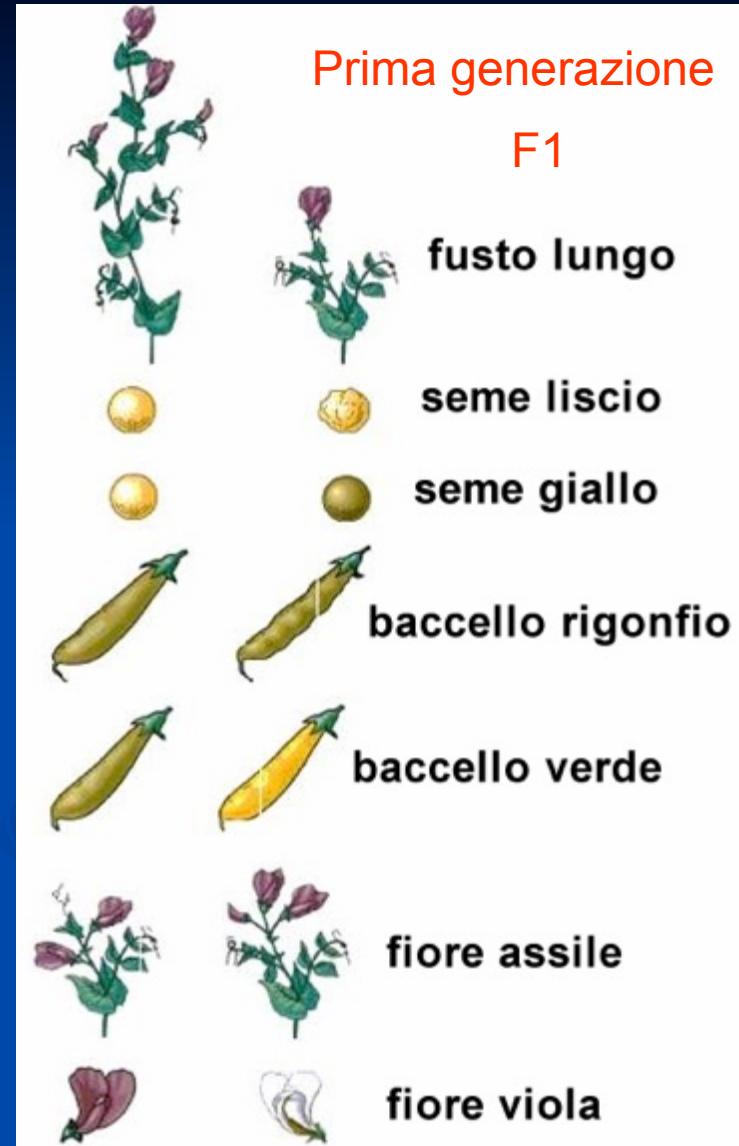


Nella prima generazione filiale (F1), per ogni carattere, tutti i piselli mostravano solo una delle due varianti

Le due forme alternative non si mescolavano

Mendel chiamò **dominanti** le forme che comparivano nella F1, mentre chiamò **recessive** quelle che apparentemente erano scomparse. Che fine avevano fatto?

Lasciò quindi che le piante della F1 si autoimpollinassero, originando le piante della seconda generazione filiale F2.



Utilizzando la terminologia moderna (introdotta nei primi anni del '900), oggi chiamiamo **geni** i fattori di Mendel, mentre le forme alternative con cui un gene può presentarsi vengono dette **alleli**.

L'insieme delle caratteristiche (interne, esterne o comportamentali) di un individuo prende il nome di **fenotipo** dell'individuo, mentre l'insieme dei geni che determinano quelle caratteristiche prende il nome di **genotipo** dell'individuo stesso

Individui che per un dato carattere hanno due alleli uguali sono detti **omozigoti** per quel carattere; individui che per un dato carattere hanno invece alleli differenti sono detti **eterozigoti** per quel carattere

Le possibili combinazioni sono quindi tre:

- AA omozigote dominante (con fenotipo dominante)
- aa omozigote recessivo (con fenotipo recessivo)
- Aa eterozigote (con fenotipo dominate)

# Estensione dell'analisi genetica mendeliana *(correlazioni fra genotipo e fenotipo)*

Corrispondenza 1 gene (allele) → carattere

- Ampliamento del concetto: **non solo**



2 alleli,  
ma più alleli



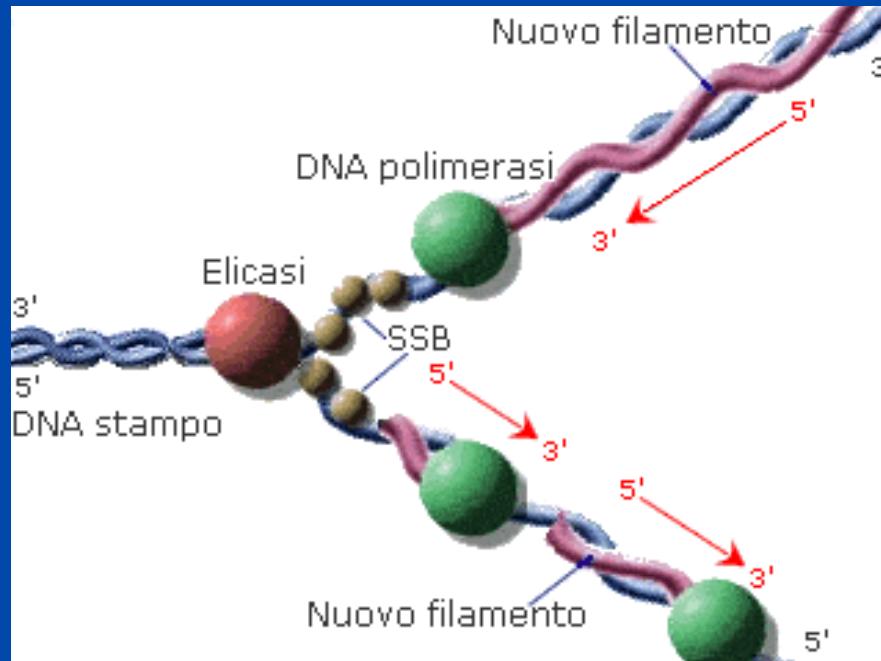
1 gene  
ma più geni



**non solo genoma  
ma ambiente**

# Duplicazione del DNA

La duplicazione del DNA è un meccanismo che richiede energia. La reazione di polimerizzazione dei nucleotidi trifosfati ha luogo con una precisa polarità ed è catalizzata da enzimi chiamati DNAPolimerasi. Nell'intero processo di duplicazione sono coinvolte almeno 10 attività enzimatiche differenti.



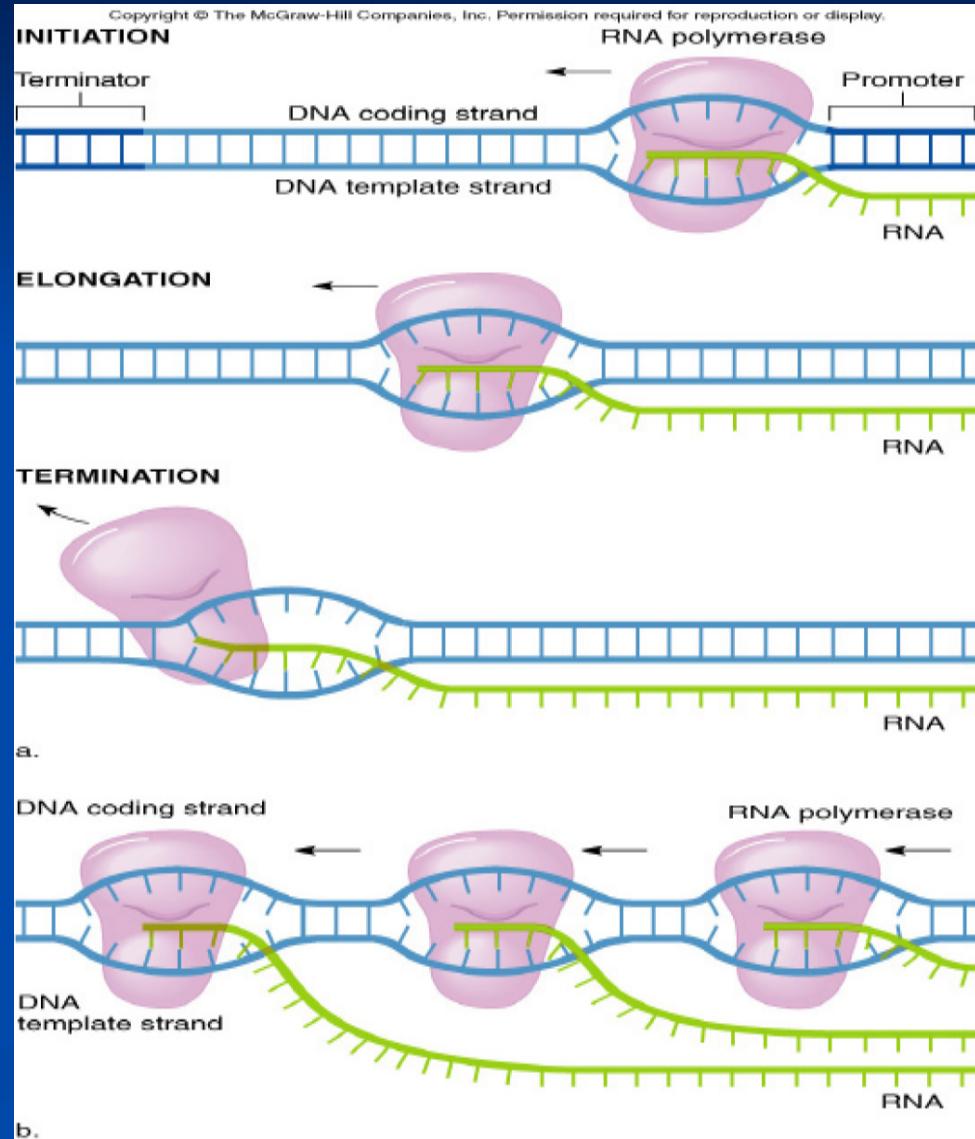
# Trascrizione: dal DNA al mRNA

Avviene in tre step:

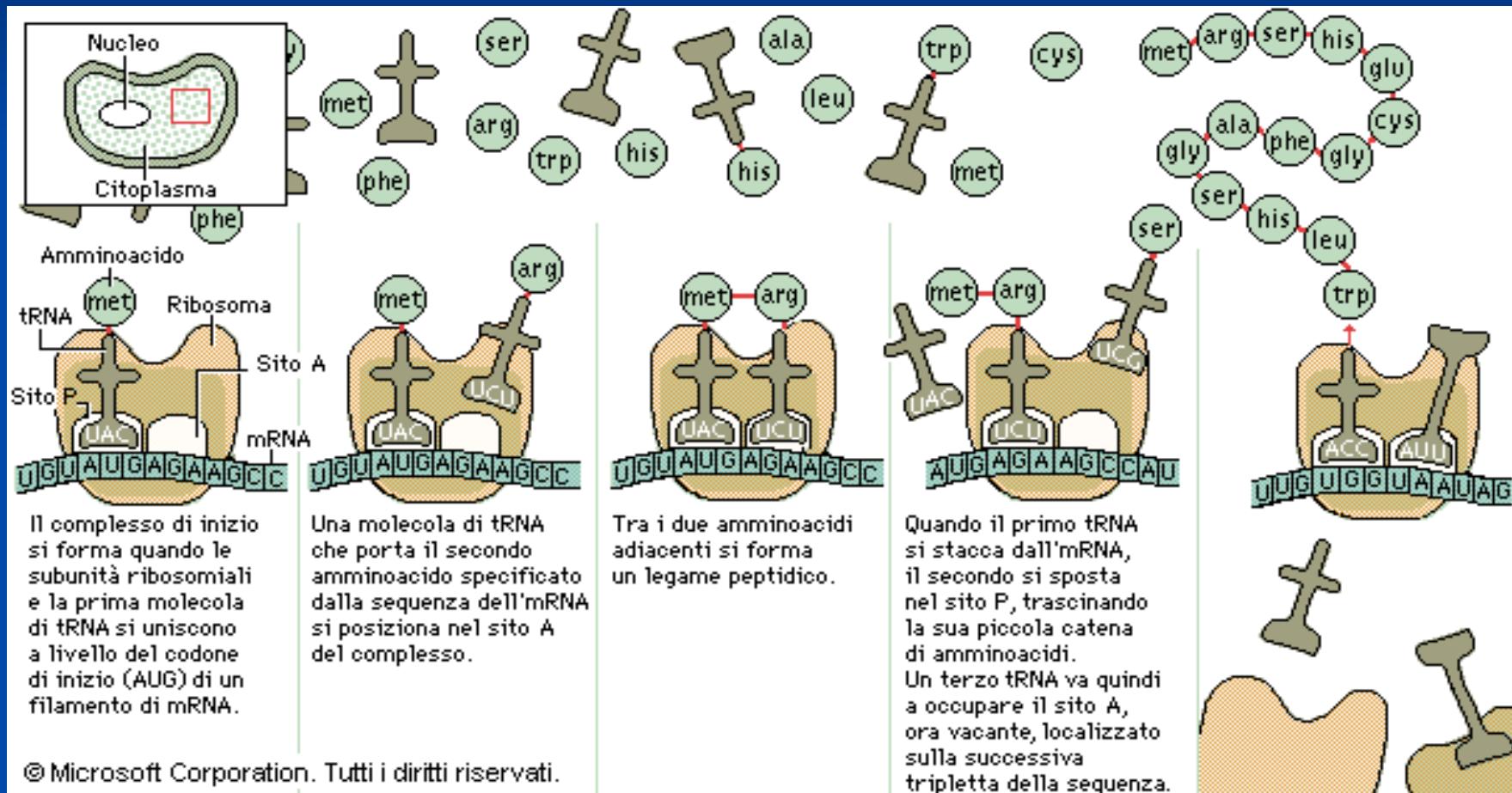
inizio

allungamento

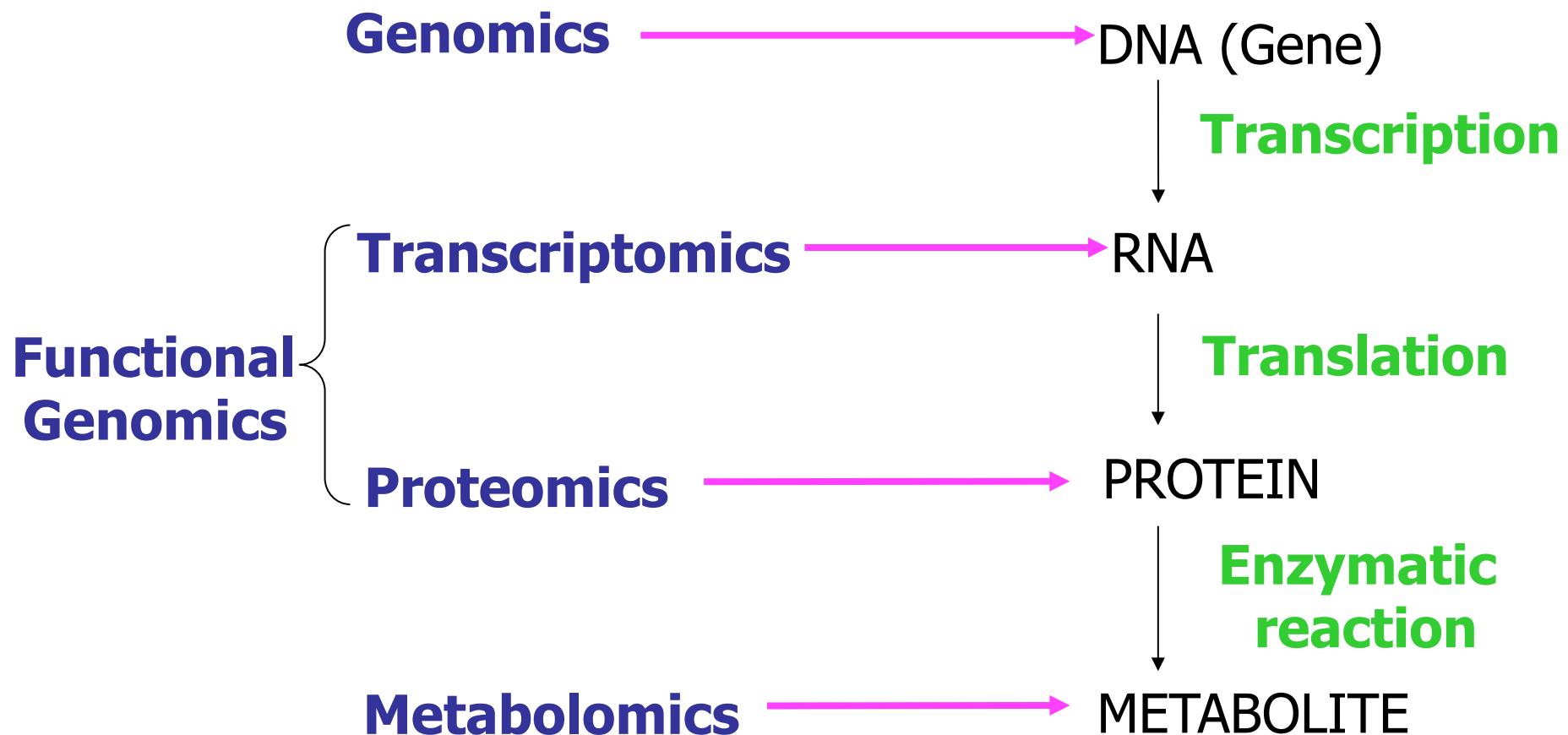
terminazione



# Traduzione: dalla sequenza nucleotidica alla catena polipeptidica. La sintesi di una proteina



# What about the other “omics”?



# Determining protein location

② The primary method used to **determine** the subcellular location of a protein is to “tag” it with a fluorescent probe and then image its distribution within cells using fluorescence microscopy

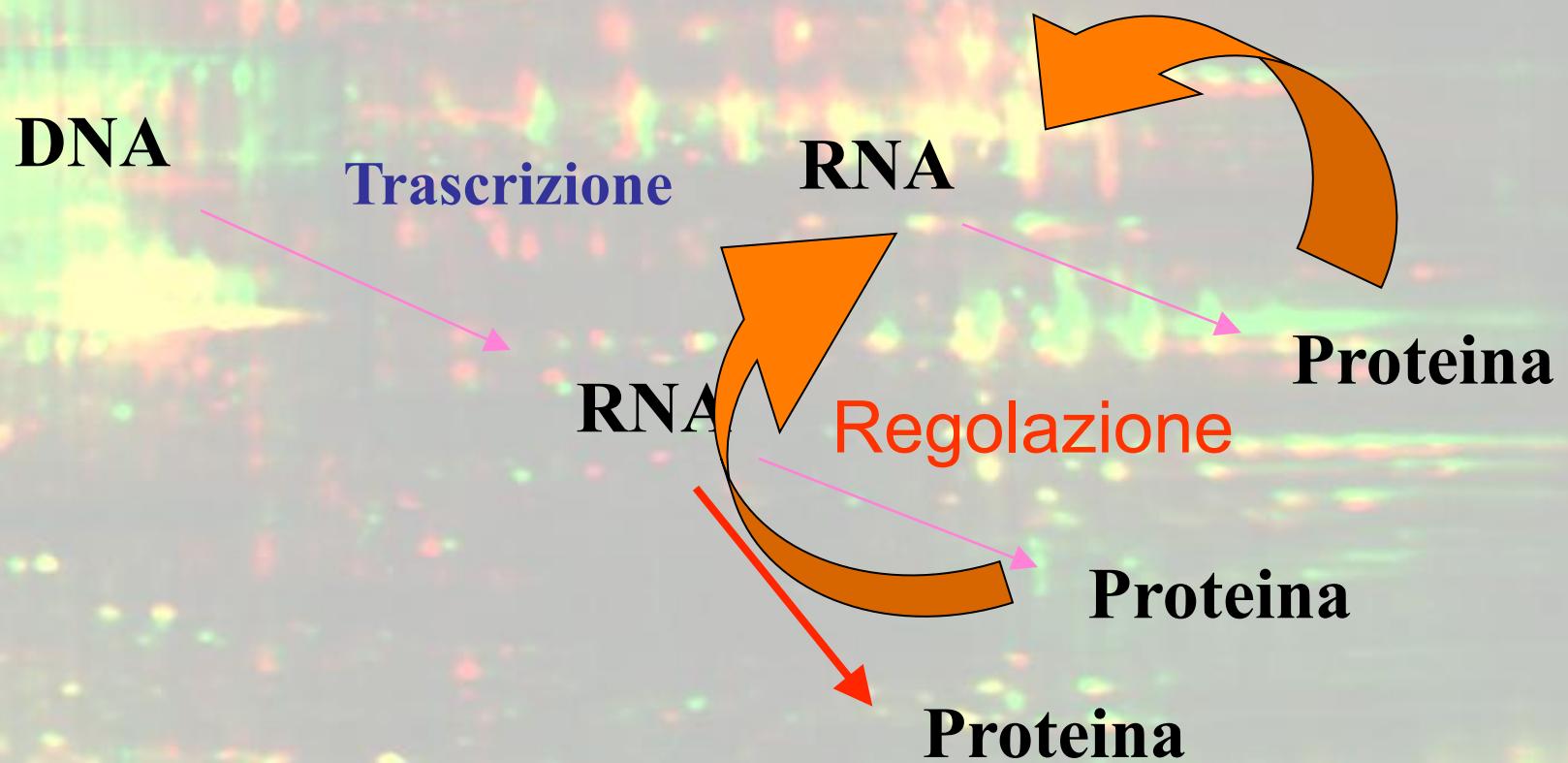
# Il dogma centrale

(Un gene = Un enzima)



# Il dogma centrale

(Un gene = Un enzima)



# Proteoma

Si definisce proteoma il complemento **tempo-** e **cellulo-** specifico del genoma.

Proteome = Proteins encoded by the genome

Il proteoma comprende tutte le proteine espresse nello stesso momento in una cellula allo stesso tempo, incluse tutte le isoforme e le modificazioni post-traduzionali.

Mentre il genoma è costante per una data cellula ed identico per tutte le cellule di un organismo, e non cambia molto all'interno della specie, il proteoma è molto dinamico nel tempo e in risposta a fattori esterni, e differisce in maniera sostanziale tra i diversi tipi cellulari.

# Proteoma

- L'insieme di proteine codificate dal genoma
- Tutte le isoforme, modificazioni, interazioni delle proteine
- Come sopra, ma in funzione di un certo stato (malattia, trattamento, tempo, ecc.)

***40000 Geni → 1 Milione di Proteine***

# Perché identificare il pattern di espressione proteica ?

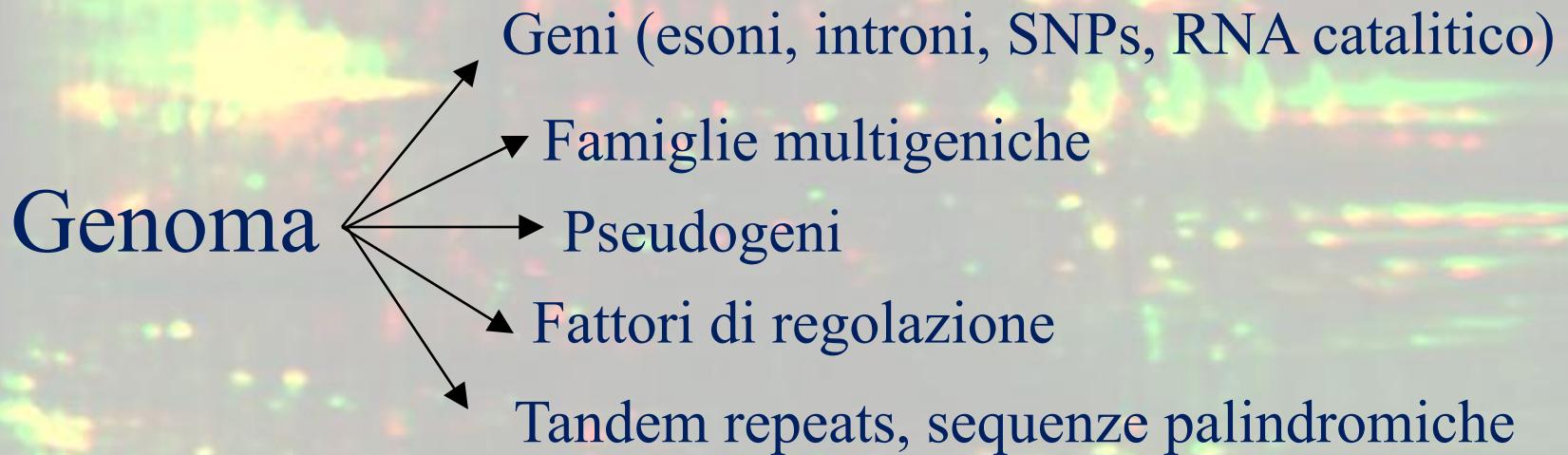
- Non c'è correlazione tra quantità di mRNA e quantità di proteina (Gygi et al., 1999)
- Il proteoma è un'istantanea del fenotipo a livello biochimico
- Il proteoma tiene conto del processing delle proteine

S.P.Gygi et al., *Mol. Cell. Biol.* **19**, 1720 (1999)

Homo sapiens: 6.000.000 kbp

E. coli: 4700 kbp

Se tutto il DNA umano codificasse la sintesi di proteine, ci sarebbero 10 milioni di proteine, contro le 3000 note



# Multigenicità

L'espressione di una singola proteina  
dipende da più geni

- Fattori di trascrizione
- Enhancers in trans
- Sequenze di controllo
- Cromatina
- Metilazione del DNA
- Proteine regolatrici
- Modificazioni post-traduzionali
- Chaperonine
- Trasporto e secrezione
- Degradazione

# Pleiotropia

**Un singolo gene influenza  
il destino di più proteine**

**La trascrizione e la traduzione del gene avvengono  
attraverso il coinvolgimento di proteine che a loro volta  
influenzano la trascrizione e la traduzione di altri geni**

# Variazioni somaclonali

**Variazioni indesiderate del  
genoma che vengono trasmesse  
alle generazioni successive**

- Instabilità genomica
- Variazione dinamica del fenotipo

# Modificazioni post-traduzionali

- Acetilazione, metilazione
- Fosforilazione
- Glicosilazione (enzimatica)
- Glicazione (non enzimatica)
- Nitrazione/denitrazione
- Cleavage
- Protein splicing
- Tagging

# Applications of Proteomics

- ***Mining:*** identification of proteins (catalog the proteins)
- ***Protein-expression profile:*** identification of proteins in a particular state of the organism
- ***Protein-network mapping:*** protein interactions in living systems
- ***Mapping of protein modifications:*** how and where proteins are modified.

# Overview on Metabolomics



“Science is built up with facts, as a house is with stones. But a collection of facts is no more a science than a heap of stones is a house.” - Jules Henri Poincaré

# Definitions

## ■ Metabolomics

- Newly emerging field of 'omics' research
- Comprehensive and simultaneous systematic determination of metabolite levels in the metabolome and their changes over time as a consequence of stimuli

## ■ Metabolome

- Refers to the complete set of small-molecule metabolites
- Dynamic

## ■ Metabolites

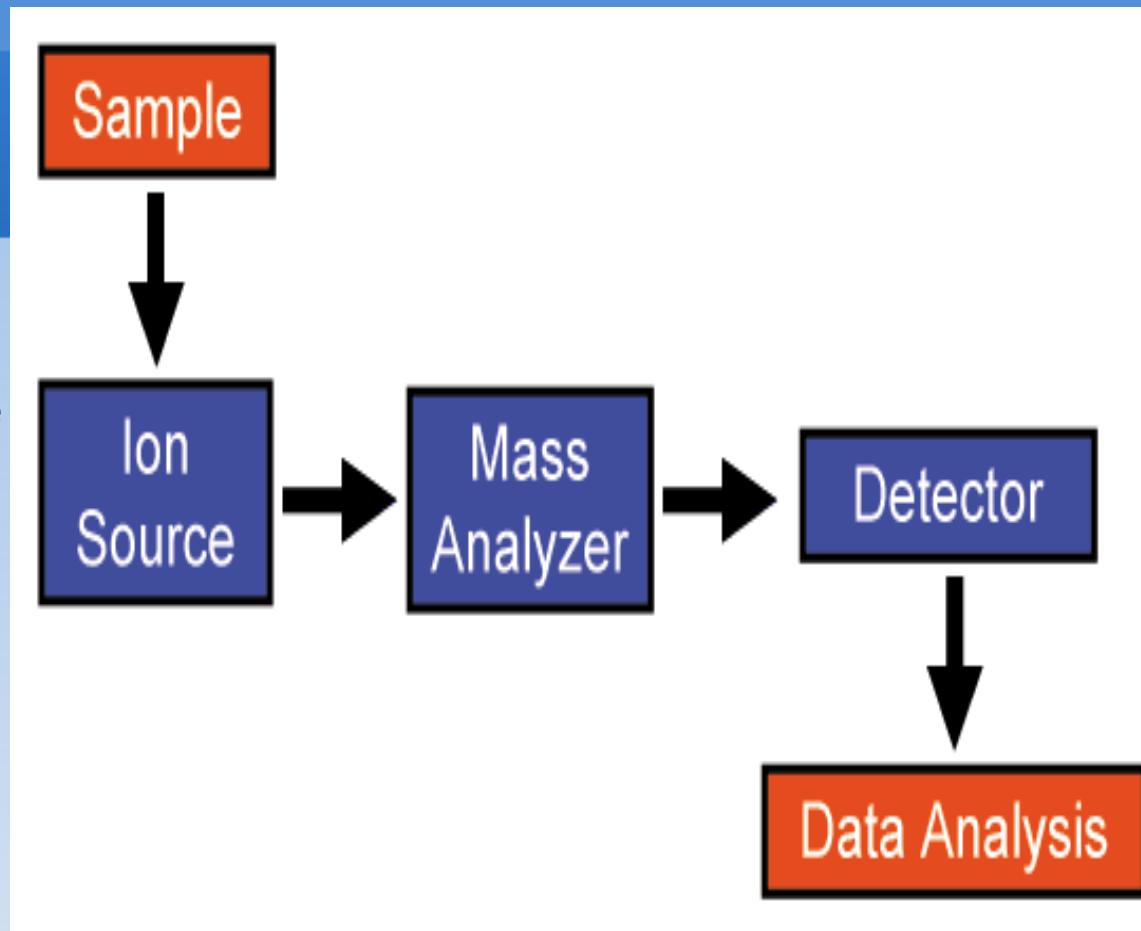
- Intermediates and products of metabolism
- Examples include antibiotics, pigments, carbohydrates, fatty acids and amino acids
- Primary and secondary metabolites

# History

- The first paper was titled, “Quantitative Analysis of Urine Vapor and Breath by Gas-Liquid Partition Chromatography”, by Robinson and Pauling in 1971.
- The name metabolomics was coined in the late 1990s (the first paper using the word metabolome is Oliver, S. G., Winson, M. K., Kell, D. B. & Baganz, F. (1998). Systematic functional analysis of the yeast genome.
- Many of the bioanalytical methods used for metabolomics have been adapted (or in some cases simply adopted) from existing biochemical techniques.
- Human Metabolome project – first draft of human metabolome in 2007

# Detection Technique - MS

- To identify and to quantify metabolites
- Serves to both separate and to detect
- Mass to charge ratios
- Using electron beam
- Ion source, mass analyzer and detector



# Integration of metabolomics with other ‘omics’ fields

- Integrating genomics and metabolomics for engineering plant metabolic pathways - Kirsi-Marja Oksman-Caldentey and Kazuki Saito (2005)
- Proteomic and metabolomic analysis of cardioprotection: Interplay between protein kinase C epsilon and delta in regulating glucose metabolism of murine hearts
- Recent studies (2005) to integrate transcriptomics, proteomics and metabolomics in an effort to enhance production efficiency under stressful conditions of grapes.
- Nutrigenomics is a generalised term which links genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics to human nutrition.

# Main Applications

- Drug assessment
- Clinical toxicology
- Nutrigenomics
- Functional genomics

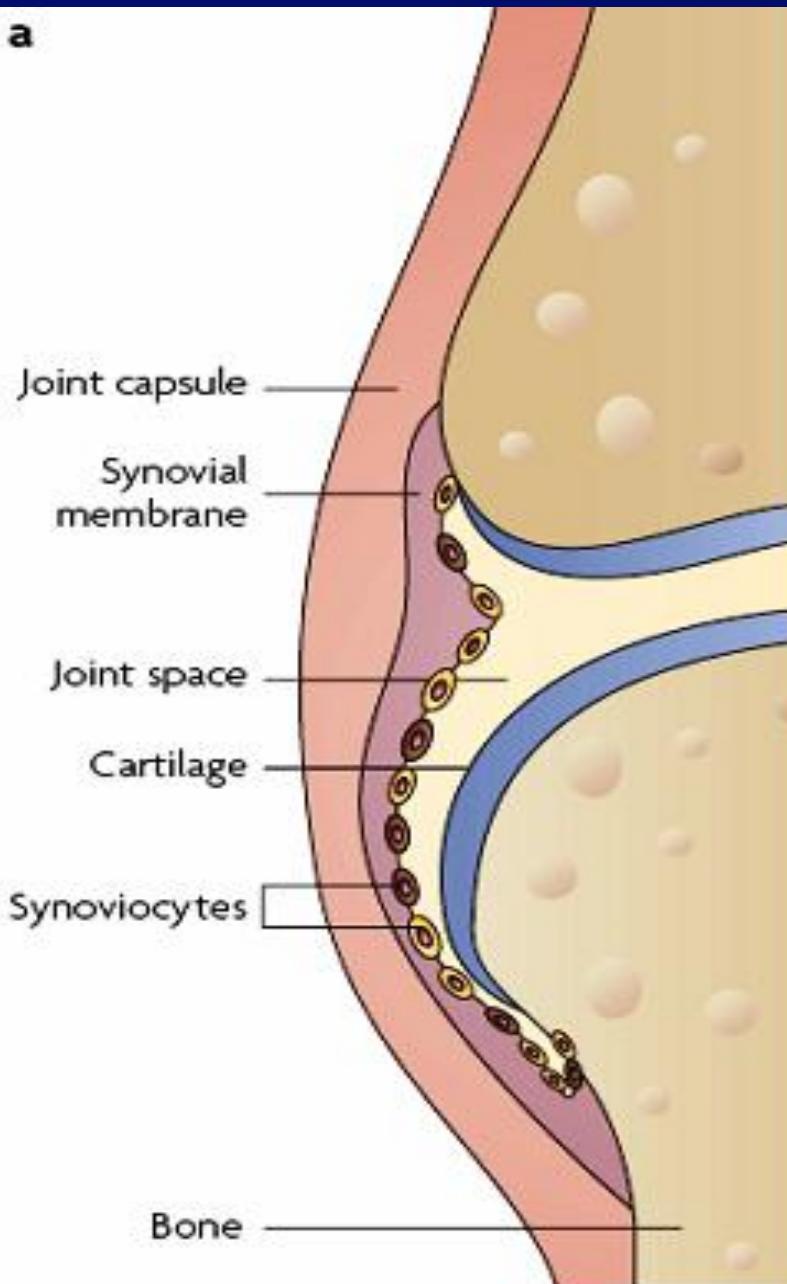
---

# *THE PRECISION MEDICINE*

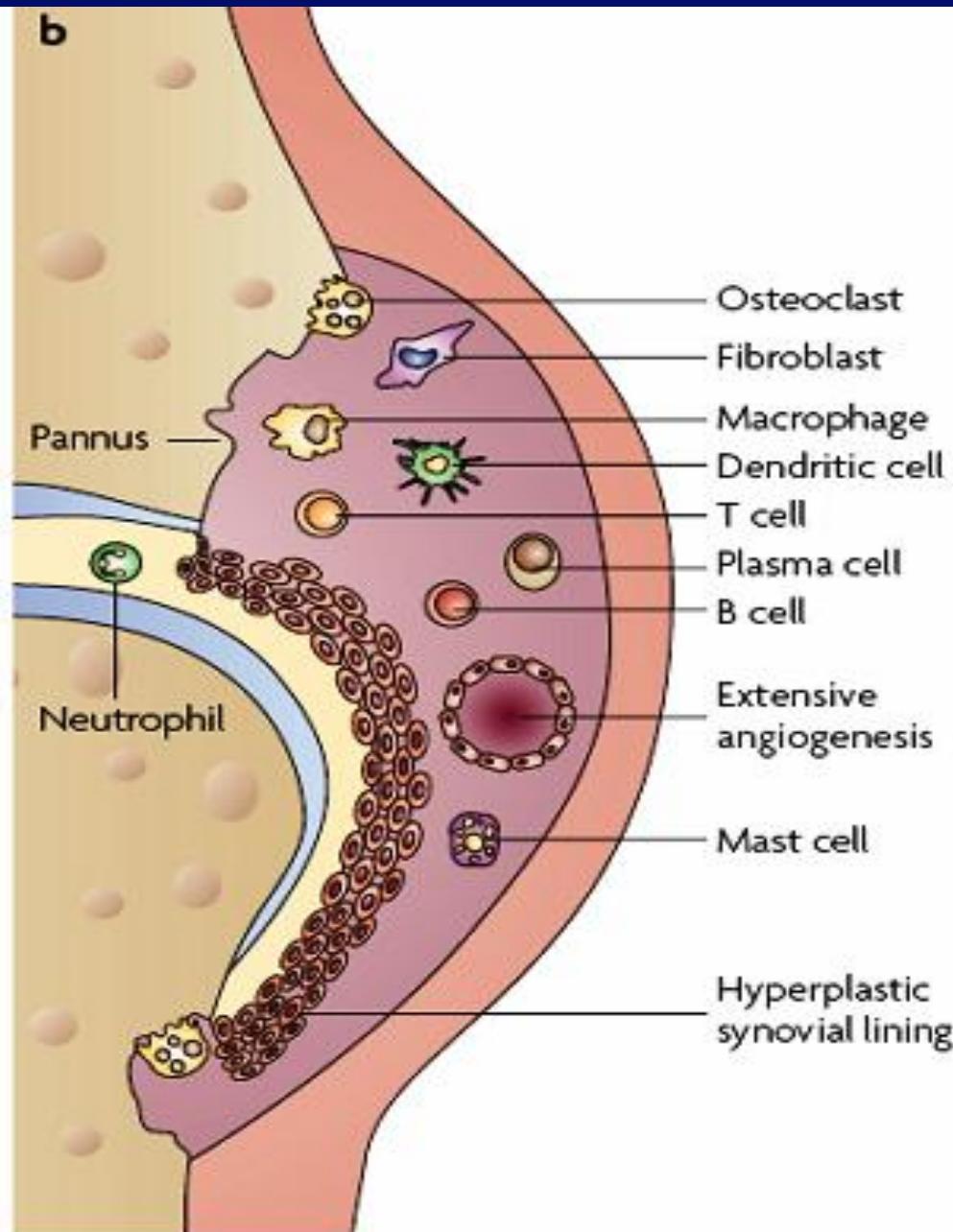
## Normale

## Artrite Reumatoide

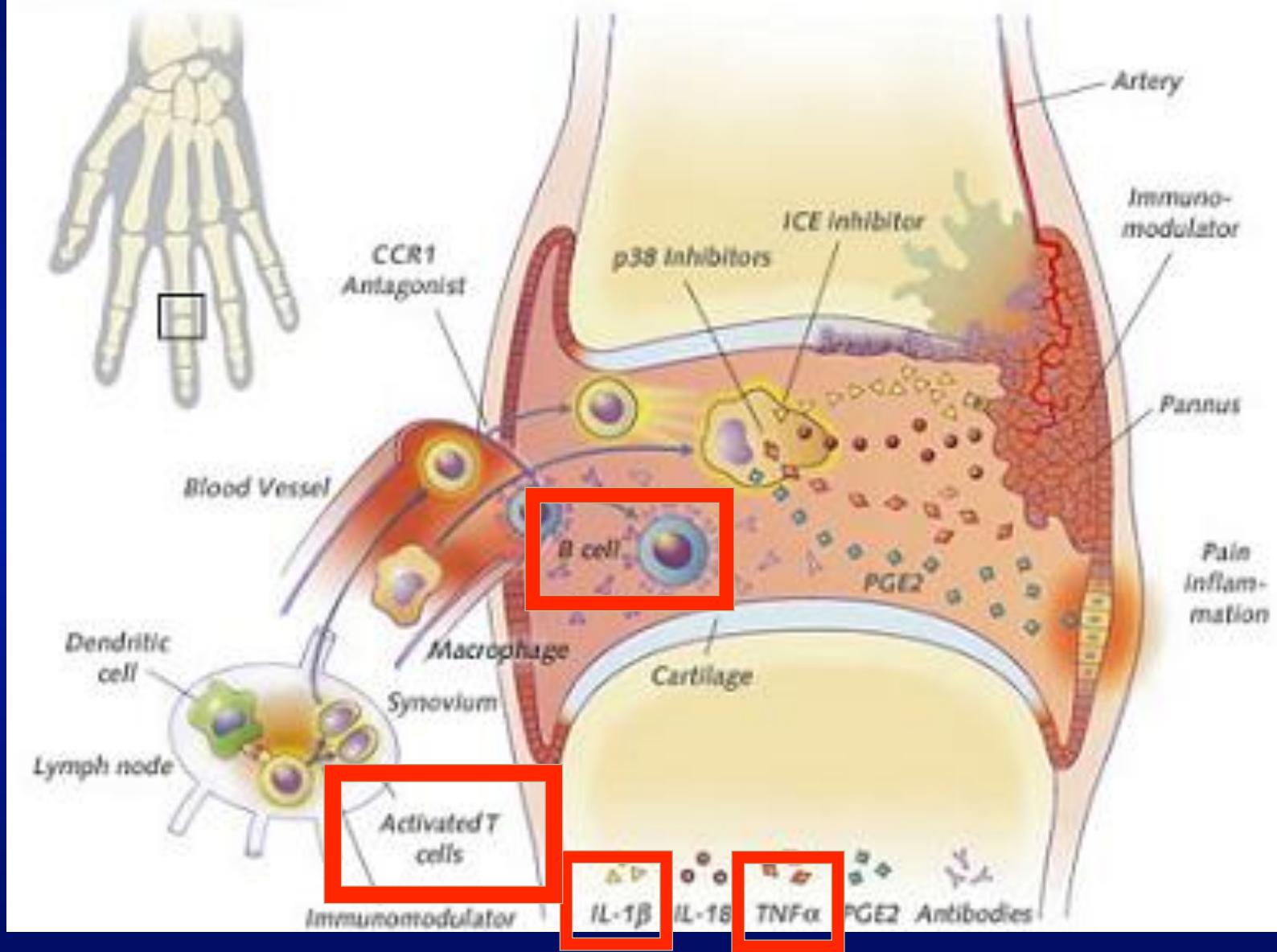
a



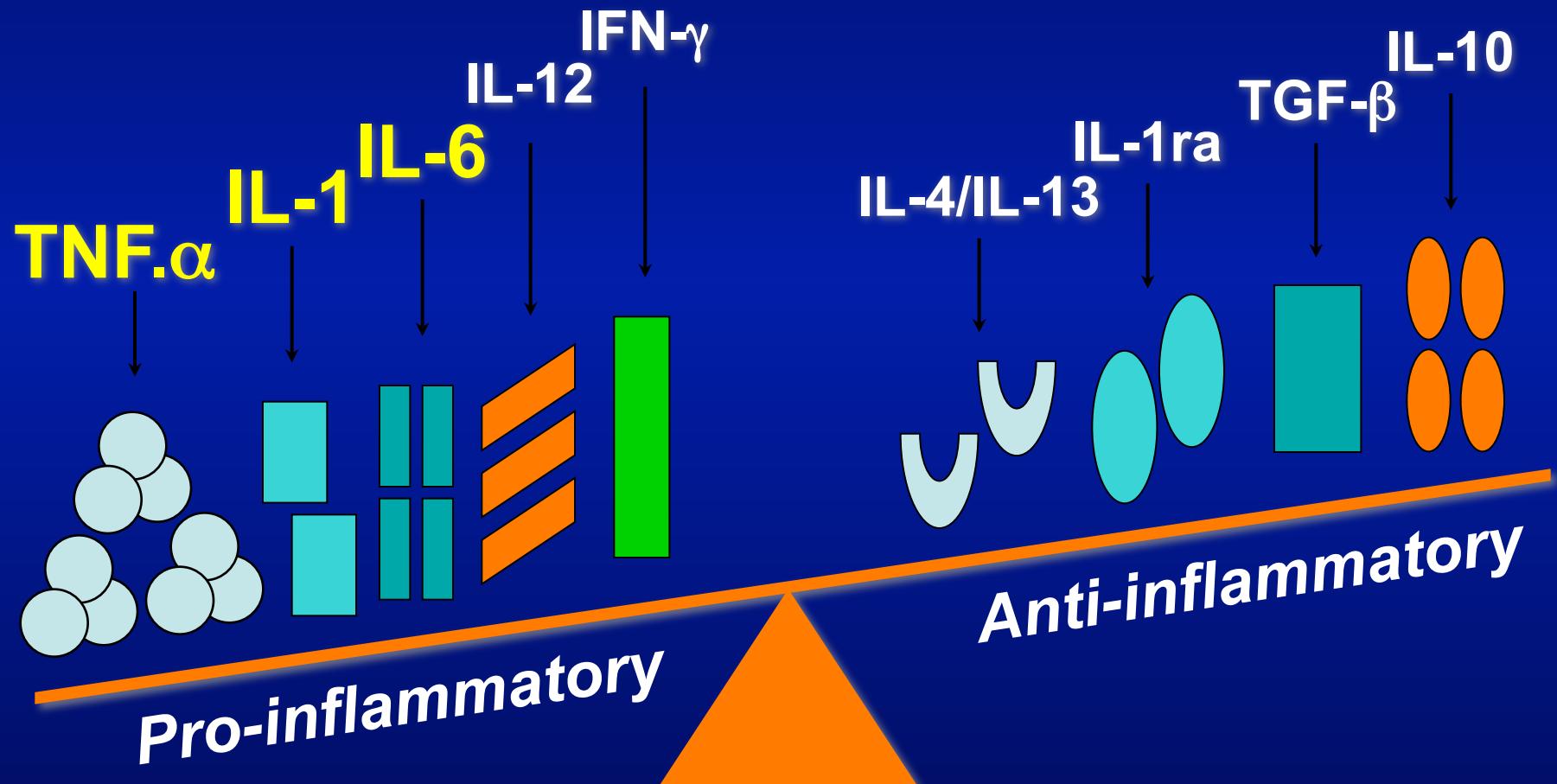
b



## Rheumatoid arthritis

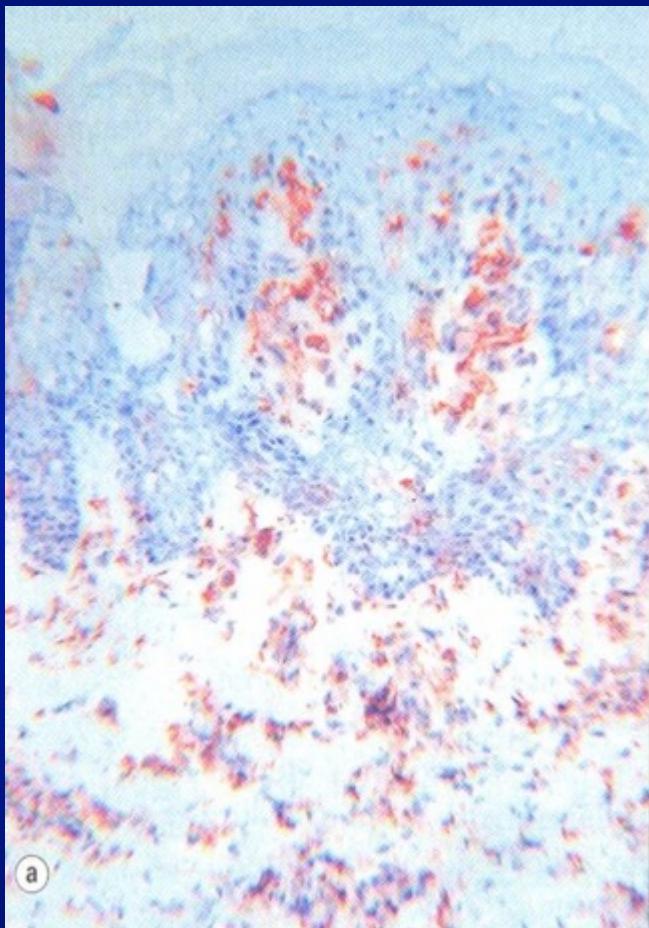


# Malattie Croniche Infiammatorie : *disequilibrio tra i diversi mediatori*

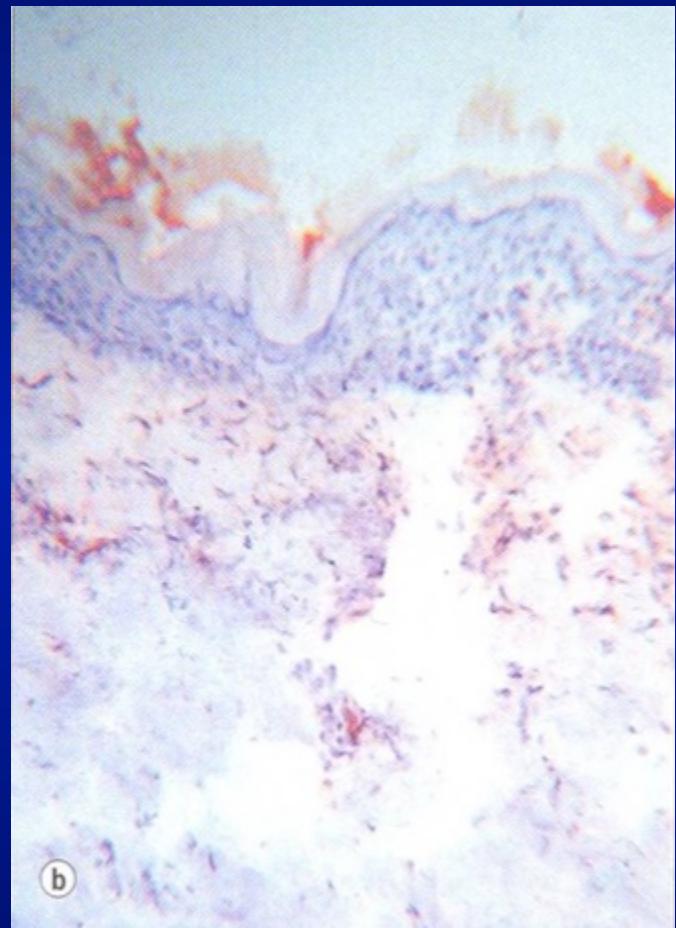


# Iper-espressione HLA

---

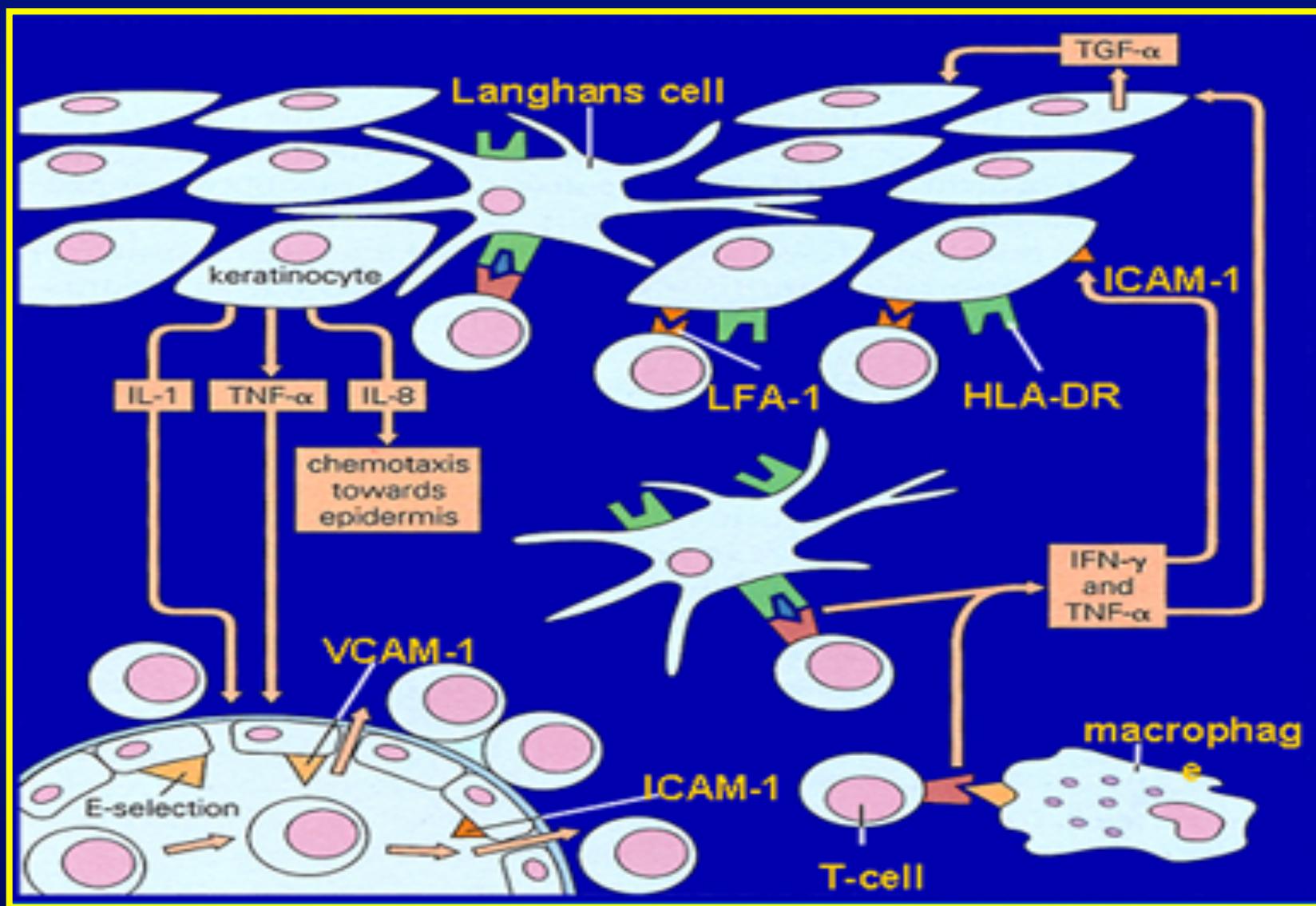


Up-regulated HLA expression  
before anti-TNF therapy



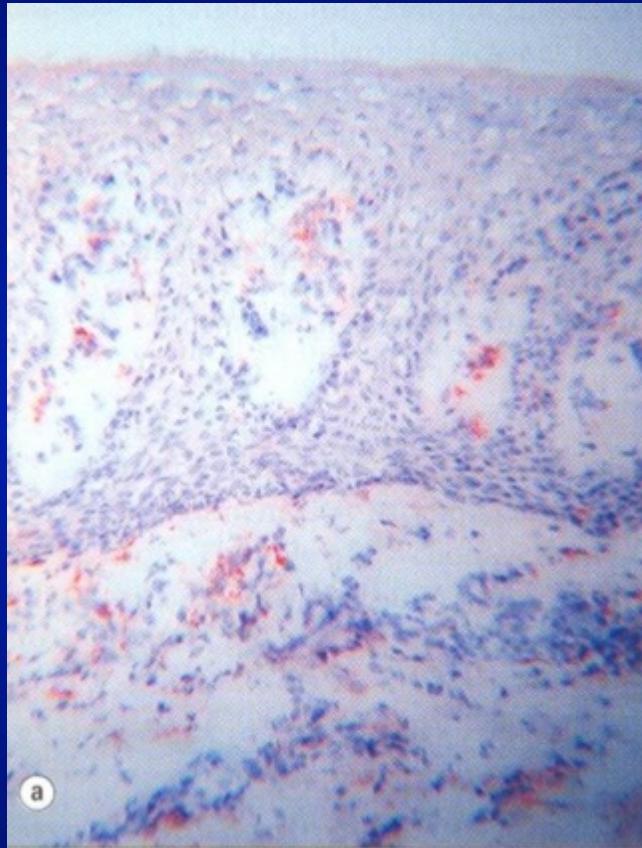
Normalized HLA expression  
after anti-TNF therapy

# Role of T cell activation in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

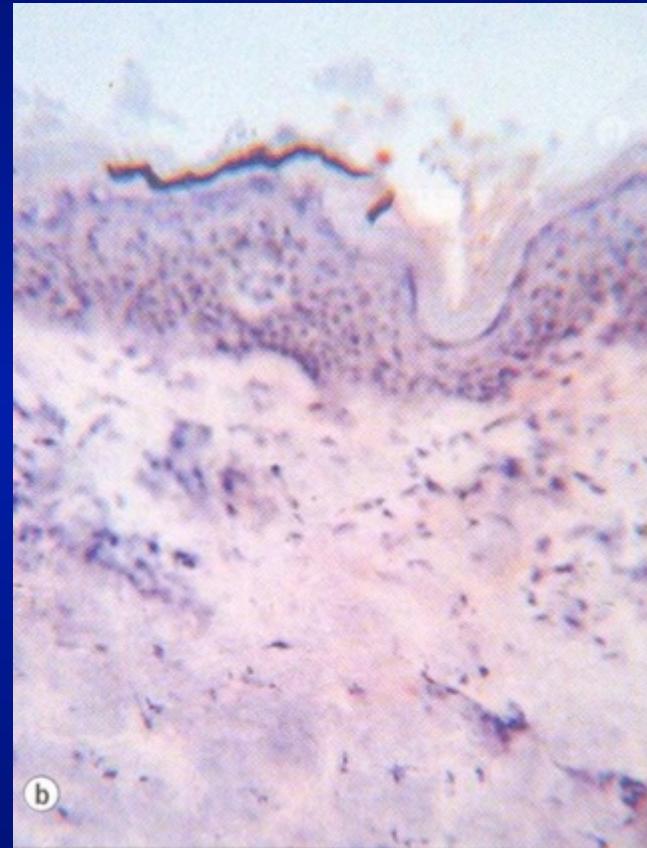


## Infiltrato cellulare ed espressione TNF

---

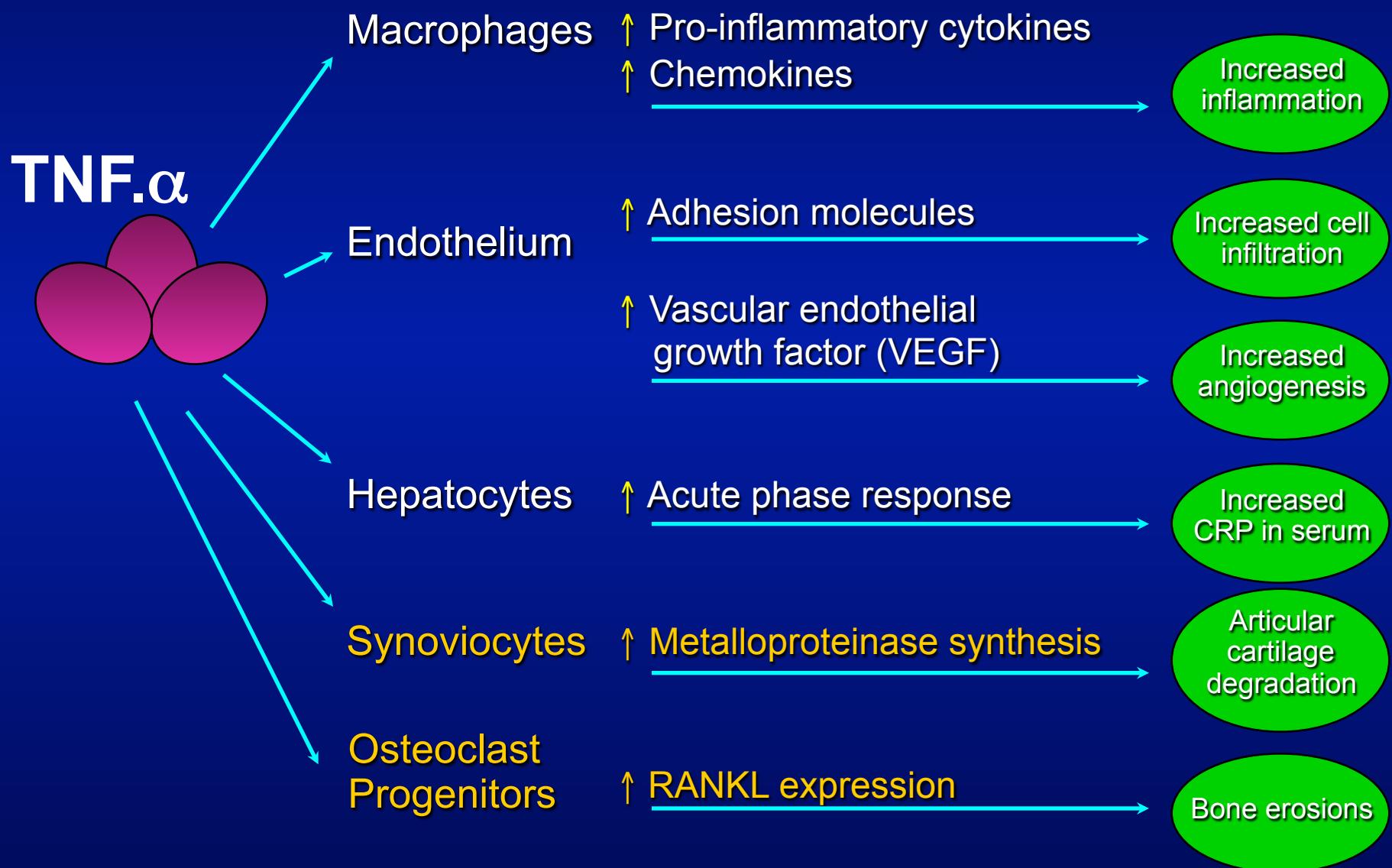


Before IFX

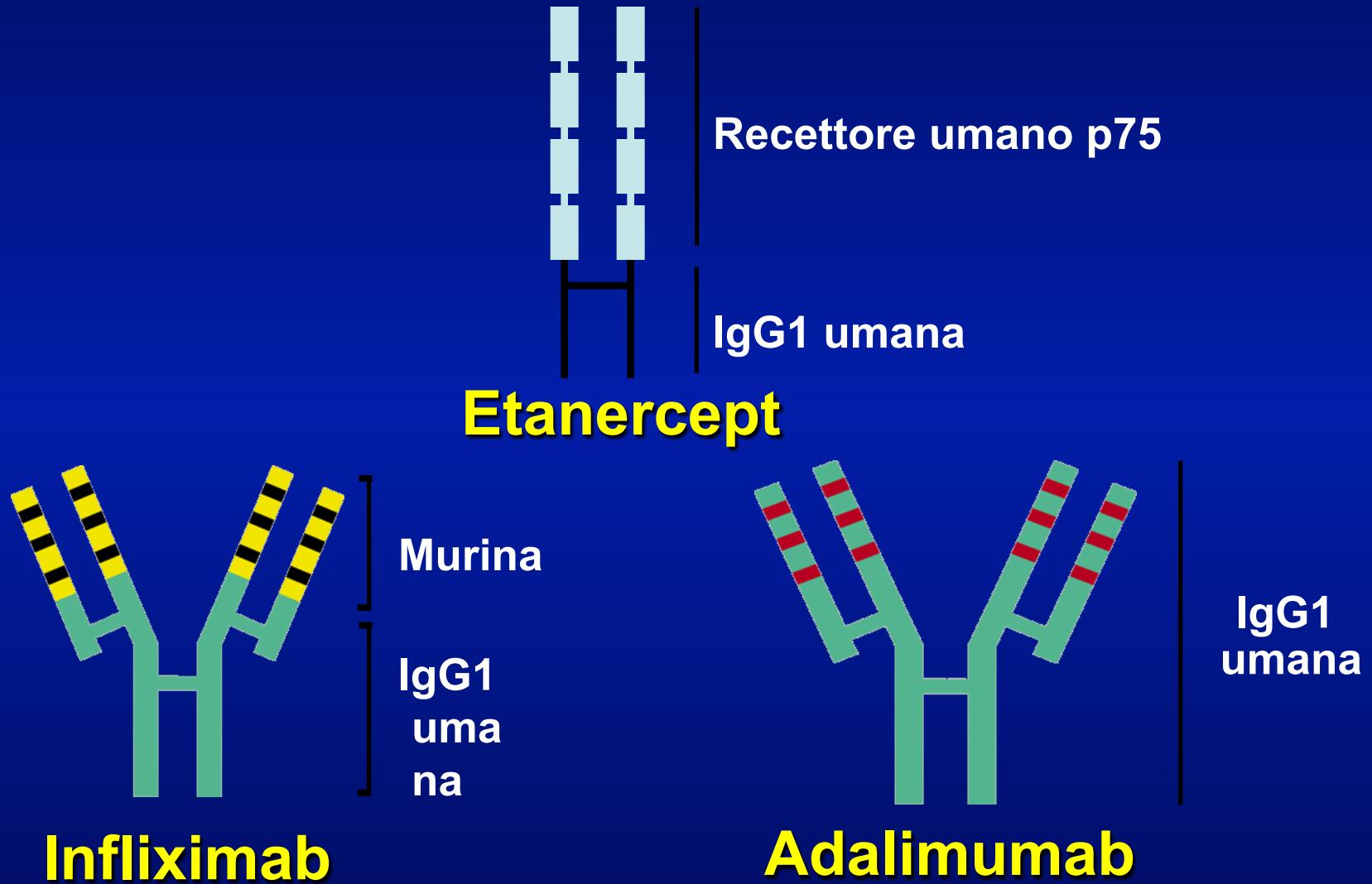


After IFX

# The Role of TNF. $\alpha$ in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis



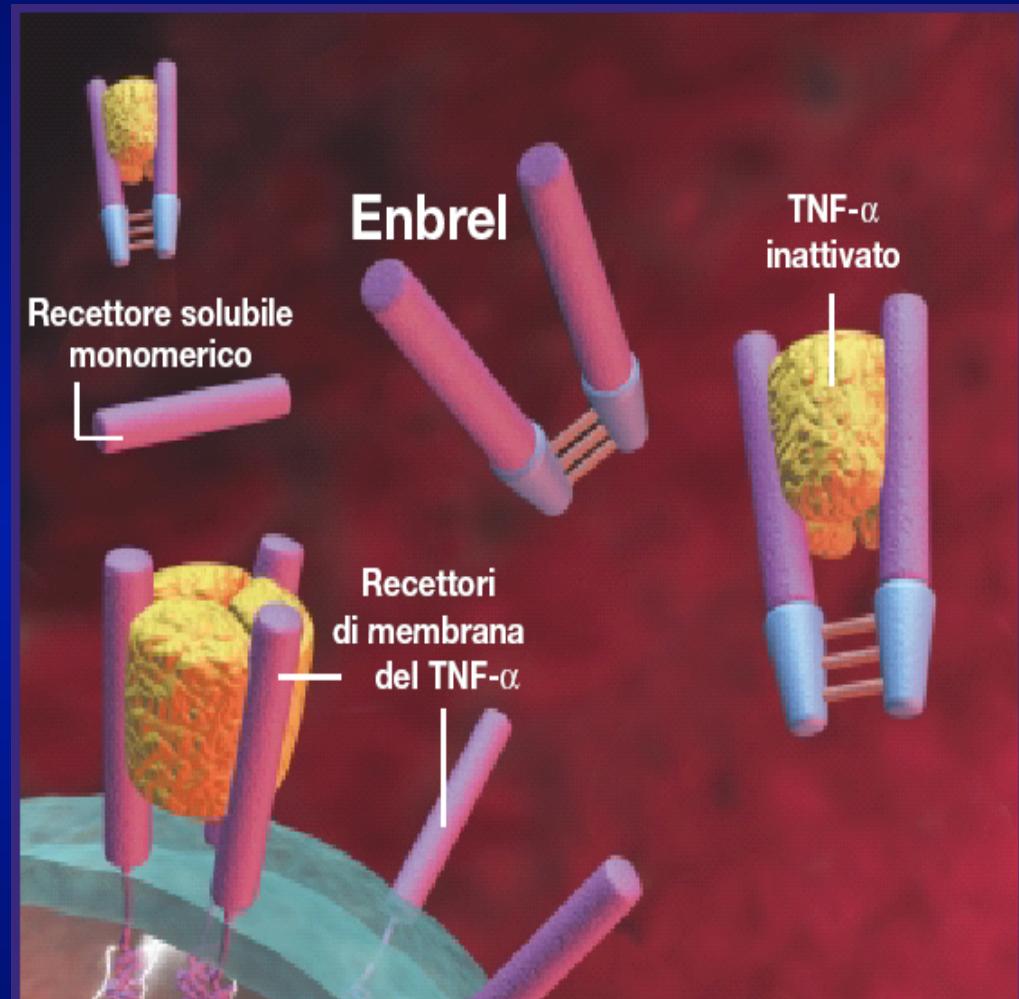
# I primi anti-TNF $\alpha$



# **Etanercept**

## meccanismo d'azione

- Etanercept potenzia il naturale processo di regolazione del TNF, evitando che il TNF si leghi al recettore di membrana con successiva attivazione cellulare
- Neutralizza il TNF senza causare lisi cellulare



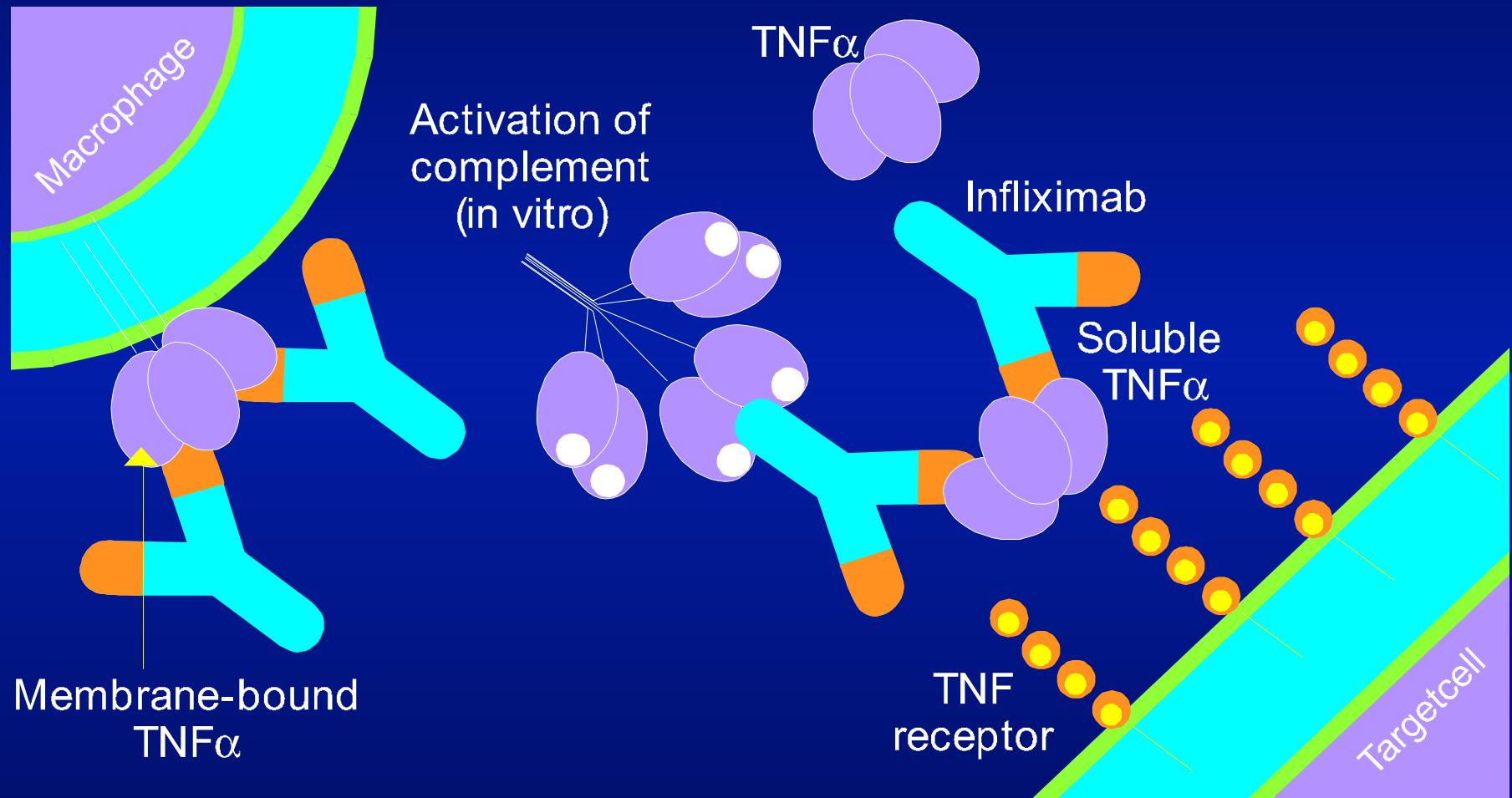
1 Moreland LW. Cleve Clin J Med. 1999;66:367-374.

2. Choy EHS, Panayi GS. N Engl J Med. 2001;344:907-916.

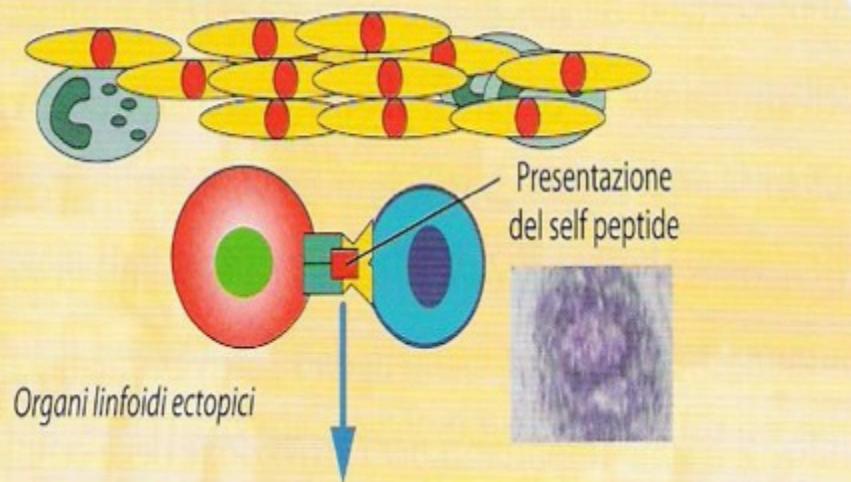
3. ENBREL Prescribing Information.

# Infliximab

## meccanismo d'azione



# Artrite Reumatoide: attivazione B-infocitaria



## Attivazione policlonale di linfociti B e T

Produzione di citochine infiammatorie

Invasione sinoviale

Formazione dei centri germinativi

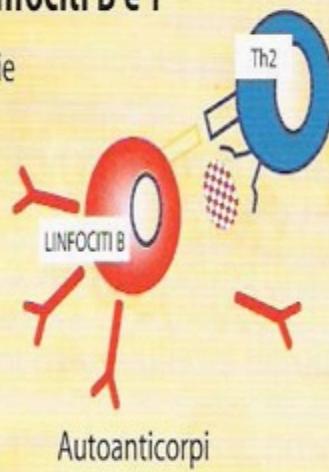
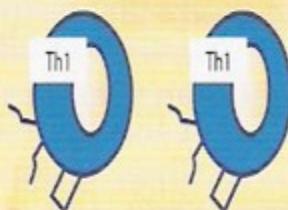


FIGURA 3.

Steps dello sviluppo dell'artrite:  
attivazione dei linfociti B.



# Autoantigeni nell'Artrite Reumatoide

IMMUNITÀ UMORALE	IMMUNITÀ CELLULO-MEDIATA
IgG=FR	Complessi IgG
Proteine citrullinate (fibrina, vimentina, fillagrina)	BiP
RA33/hnRNP A2	CH65
Collagено II	p39
Catepsina	Fibrina citrullinata
Calpastatina	Collageno II
Calreticulina	
BiP	
CH65	



# Potential Roles of B Cells in the Immunopathogenesis of RA

- Secretion of proinflammatory cytokines



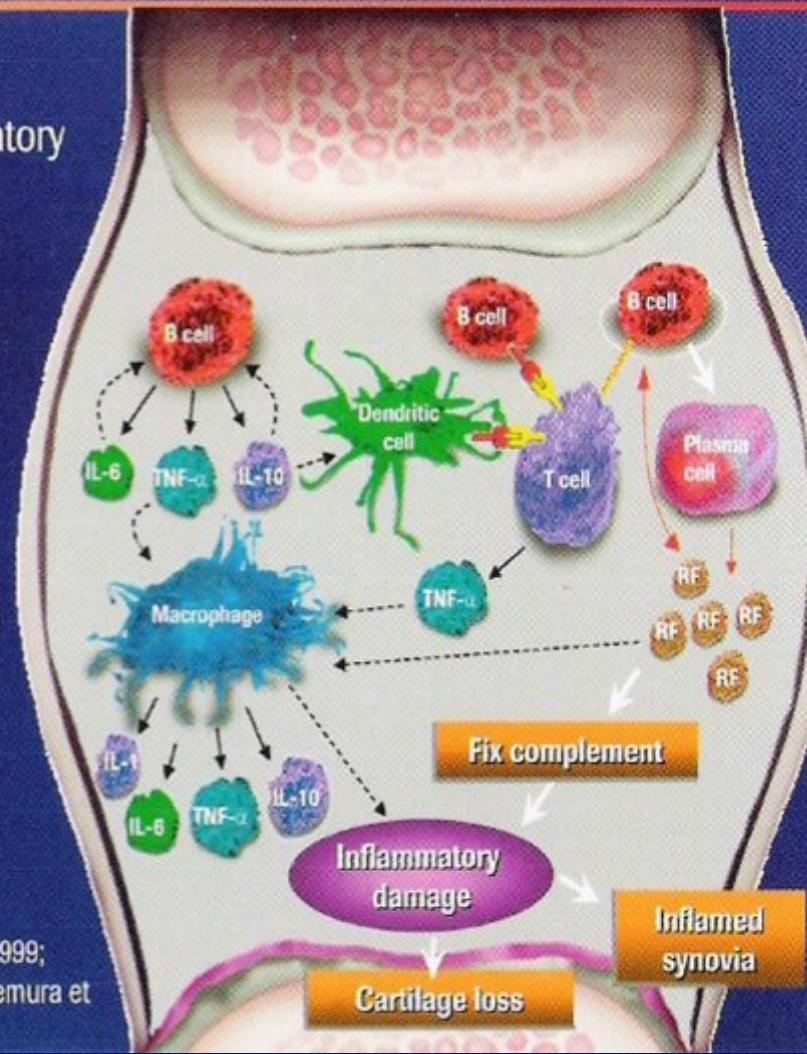
- Antigen presentation



- T-cell activation



- Autoantibody production and self-perpetuation



(Dörner & Burmester, 2003; Edwards et al, 1999;  
Gause & Berek, 2001; Shaw et al, 2003; Takemura et  
al, 2001; Zhang & Bridges, 1986)



# COMMENT

A call to police the whole data-analysis pipeline, not just *P* values p.512

Does Nicholas Stern's global vision admit ground truth? p.514

Metaphor pile-up obscures the meaning of junk DNA p.515



Grind, politics and dirty tricks in life of polio-vaccine pioneer p.520

30 APRIL 2015 | VOL 520 | NATURE | 609

© 2015 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

## 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**.



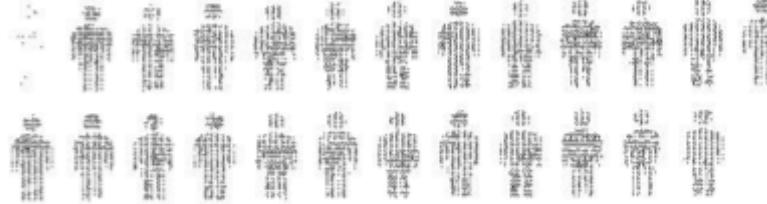
# IMPRECISION MEDICINE

For every person they help (blue), the ten highest-grossing drugs in the United States fail to improve the conditions of between 3 and 24 people (red).

**1. ABILIFY** (aripiprazole)  
Schizophrenia



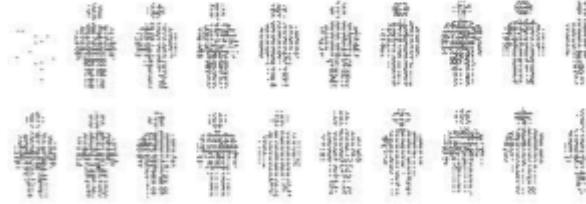
**2. NEXIUM** (esomeprazole)  
Heartburn



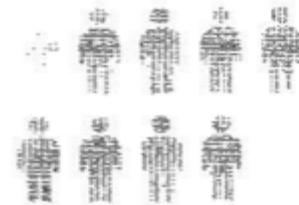
**3. HUMIRA** (adalimumab)  
Arthritis



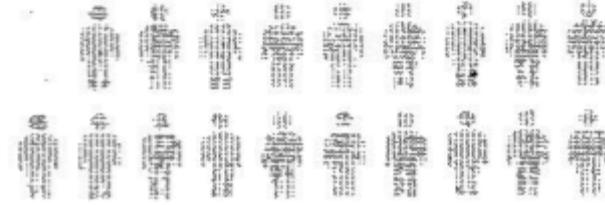
**4. CRESTOR** (rosuvastatin)  
High cholesterol



**5. CYMBALTA** (duloxetine)  
Depression



**6. ADVAIR DISKUS** (fluticasone propionate)  
Asthma



**7. ENBREL** (etanercept)  
Psoriasis



## Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine



CrossMark

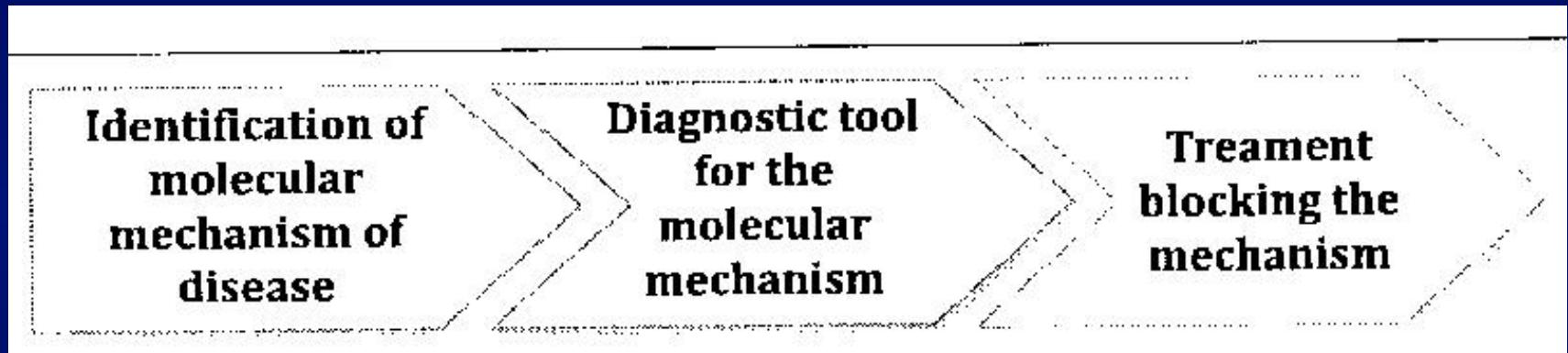
GW Canonica<sup>1\*</sup>, C. Bachert<sup>2</sup>, P. Hellings<sup>3,4</sup>, D. Ryan<sup>5</sup>, E. Valovirta<sup>6</sup>, M. Wickman<sup>7</sup>, O. De Beaumont<sup>8</sup> and J. Bousquet<sup>9,10,11</sup>

### Abstract

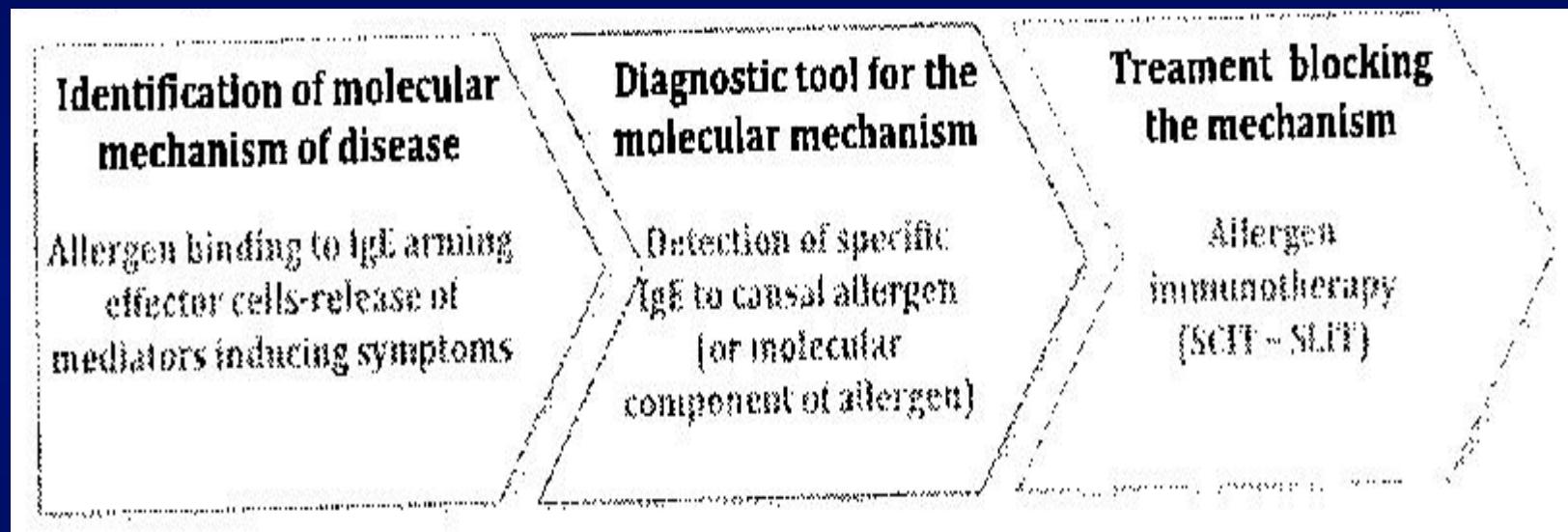
Precision medicine is a medical model aiming to deliver customised healthcare - with medical decisions, practices, and/or products tailored to the individual patient informed but not directed by guidelines. Allergen immunotherapy has unique immunological rationale, since the approach is tailored to the specific IgE spectrum of an individual and modifies the natural course of the disease as it has a persistent efficacy after completion of treatment. In this perspective Allergen Immunotherapy - AIT has to be presently considered a prototype of Precision Medicine.

Precise information and biomarkers provided by systems medicine and network medicine will address the discovery of Allergen immunotherapy biomarkers for (i) identification of the causes, (ii) stratification of eligible patients for AIT and (iii) the assessment of AIT efficacy.

# The three steps of personalized (precision) medicine (1)



# The three steps of personalized (precision) medicine



# Major Achievements of Precisione Medicine

---

- Improve clinical outcome and predictability
- Avoid side effects caused by inappropriate therapy
- Increase quality of life
- Encourage patients adherence due to better results
- Optimize use of healthcare resources

Mod. from:

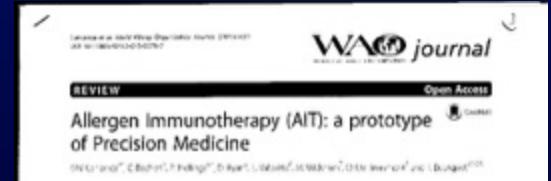


# Current Precision Medicine

---

- Precise history
- Accurate diagnosis
- Proven indications
- Patient stratification
- Doctor-Patient alliance and Patient's adherence
- Innovative treatments

Mod. from:



# Steps for the Evaluation Framework of Biomarkers

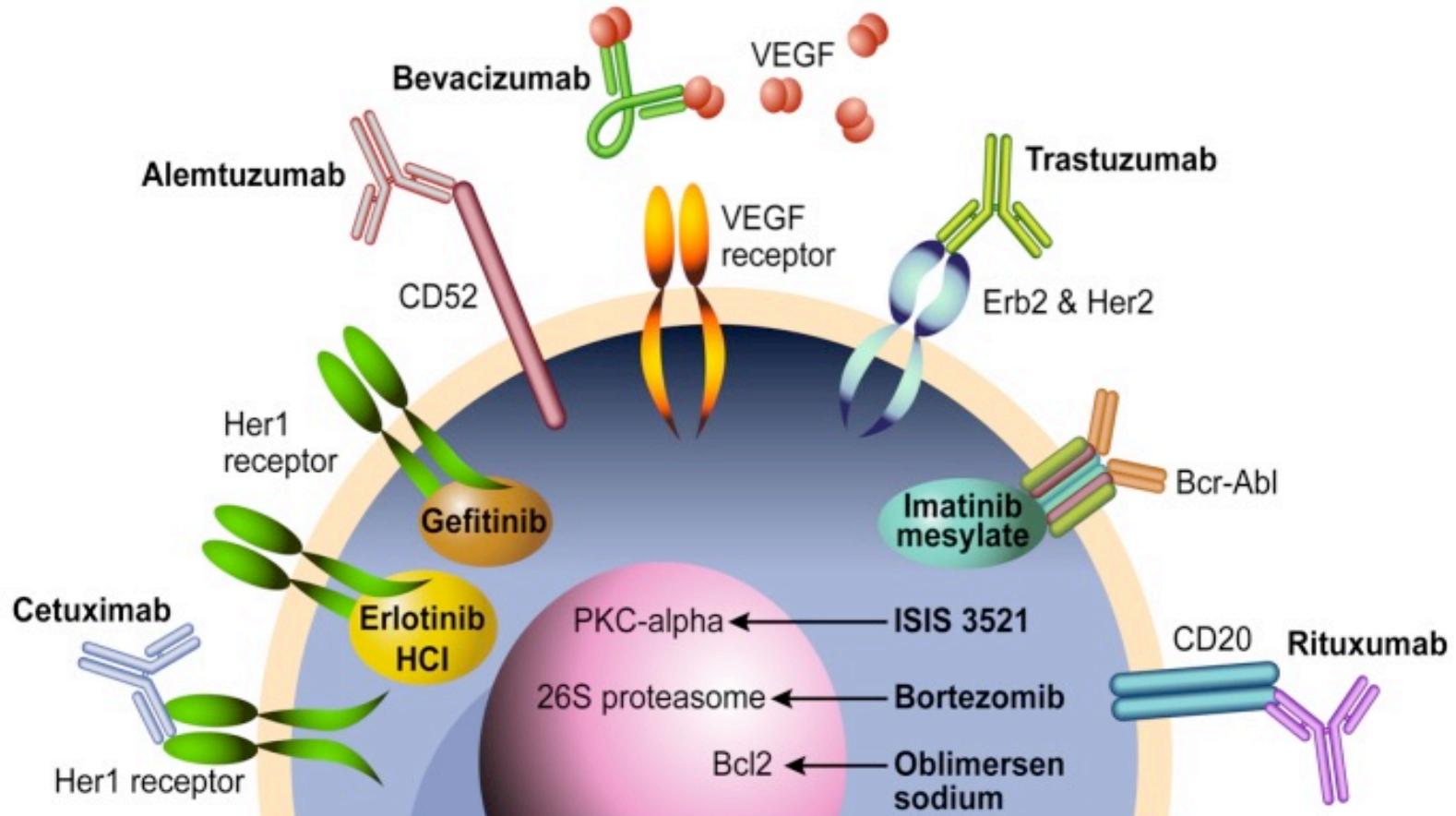
---

- Analytical validation of reliability and reproducibility
- Analytical validation of adequate sensitivity and specificity
- Qualification to ensure that the biomarker is associated with the clinical outcome including prognosis
- Utilization analysis to determine that the biomarker is appropriate for the proposed use



Mod. from:

# Targeted Therapies

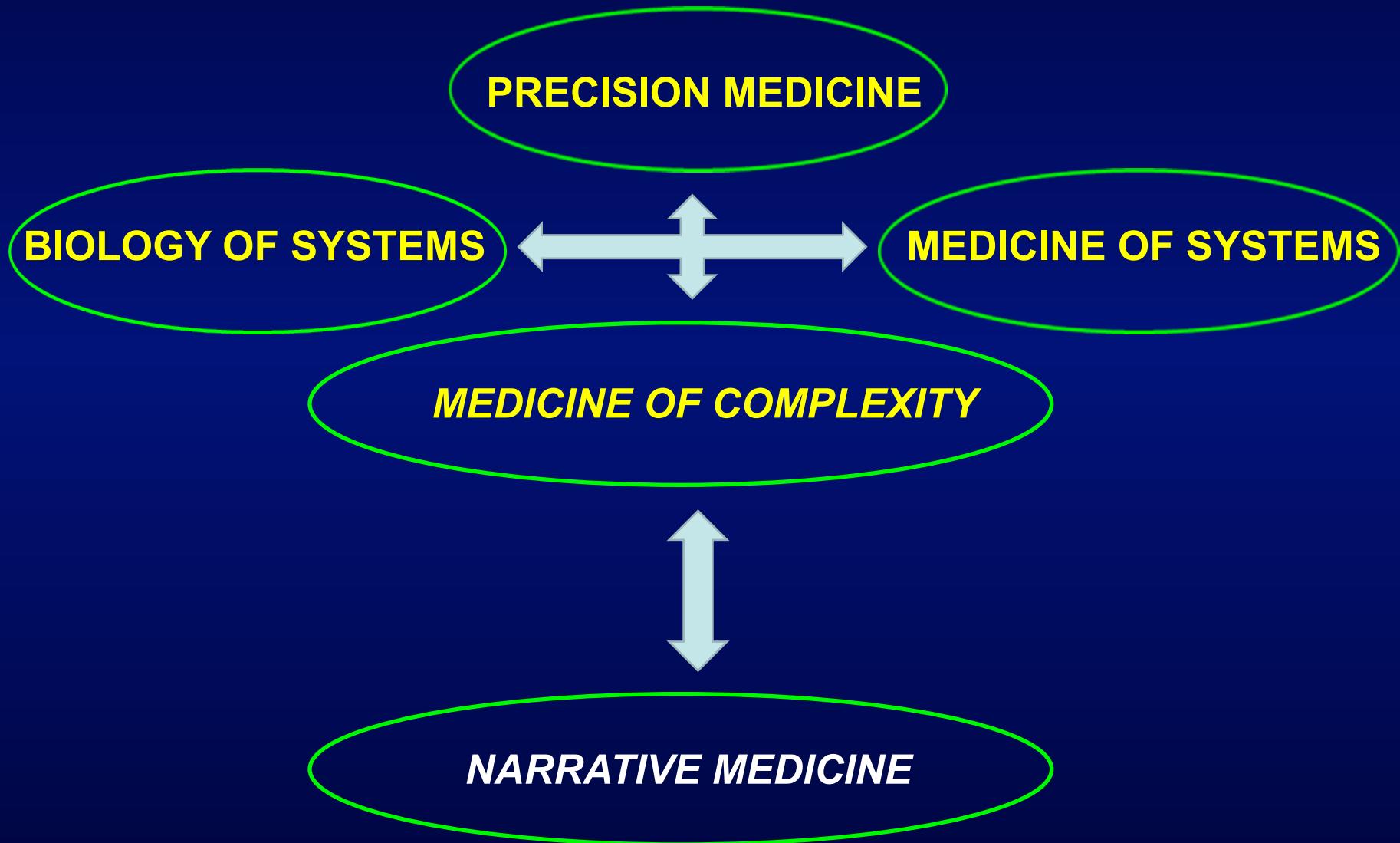


---

# *THE NARRATIVE MEDICINE*

# *The current Medicine*

Stefano Coaccioli – unipg.it



Coaccioli S.

## *The Narrative Medicine: modern communication between Patient and Doctor*

Clin Ter 2011;162(1)

---

*In the Modern Medicine the ability to communicate represents a true and unique operative methodology which is the basis of Narrative Medicine.*

*This type of approach does not represent an alternative to the traditional model, but rather expands its boundaries while preserving its scientific base: where the feelings, expectations, and desires of the Patients and his interpretation of the disease, more or less obvious, are read in the broad context in which the Patient himself exhibits.*

*The Modern Narrative Medicine is a holistic approach to the complexity of the method known as the most effective and most efficient – not only in the patient-centred medicine, but also in the improvement of services rendered to the human being as well as the society at large.*



Good B.J.

## **Narrare la Malattia**

Edizioni di Comunità, 1999

---

*... mai come in questo periodo la medicina ha esibito la sua potenza tecnologica e mai come ora ha mostrato una crisi profonda di credibilità da parte dei pazienti.*

*Il medico non deve e non può correre il rischio di imporre la sua razionalità e di catalogare le opinioni del paziente come "superstizioni" ovvero "credenze o miti", perché così facendo impedisce a se stesso di comprendere la narrazione del paziente, le sue ragioni più profonde, le sue paure, le sue speranze.*



Zannini L.

# **Medical Humanities e Medicina Narrativa**

Raffaello Cortina Ed., 2008

---

*Indispensabile*

*integrazione fra medicina narrative-based medicina evidence-based.*

*A cosa servono le medical humanities ?*

- imparare a **comprendere il paziente**
- imparare a **capire il contesto**
- imparare a costruire il **significato dell'esperienza di malattia**

*Come si insegnano le medical humanities ?*

- **approccio etico**
- **approccio estetico**
- **approccio empatico**

*capacità di riflessione morale*

*literary skills (capacità di lettura / interpretazione)*

*capacità di comprensione delle esperienze, delle emozioni e dei valori di altre persone*



Balint M. (Budapest, 1886 – Londra, 1970)

## ***Medico, Paziente e Malattia***

Feltrinelli, 1976

---

*La Medicina centrata sul paziente: obiettivi*

- *diagnosi*
- *vissuto del paziente*
- *terapia*

*... il Medico, se da un lato è portato ad avere interessi sempre più specifici, è chiamato – nell'interesse stesso del paziente – a non perderne di vista l'unità psicosomatica ... la quale, se in alcune forme morbose assume la prevalenza nel quadro clinico, in ogni caso fa sentire il suo peso come modo di reagire del paziente alla situazione di malattia con tutta la sua personalità.*



Moja E.A., Vegni E.

## ***La Visita Medica Centrata sul Paziente***

R.Cortina Ed., 2000

---

*Modello non alternativo a quello tradizionale, ma – del modello tradizionale – ne allarga i confini, conservandone la scientificità.*

*Il vissuto del paziente:*

- *sentimenti*
- *interpretazione della malattia*
- *aspettative*
- *desideri*
- *contesto*



Watzlawick P., Weakland J.H., Fisch R.

## **Change**

Astrolabio, 1974

---

### ***Il cambiamento***

- come chiave di volta per un nuovo tipo di analisi della realtà
  - come modalità per qualificare il rapporto fra persone
  - come strumento per ottimizzare la comunicazione fra persone
- 

*Trenta raggi s'incontrano in un mozzo – e in quel che è il suo vuoto  
sta l'uso del carro*

*Si tratta l'argilla e se ne foggia un vaso – e in quel che è il suo vuoto  
sta l'uso del vaso*

*Si forano porte e finestre per fare una casa – e in quel che è il loro vuoto  
sta l'uso della casa*

*Perciò, dall'essere viene il possesso – dal non essere viene l'utilità.*

**(Lao Tse)**



# LA COMUNICAZIONE MEDICO-PAZIENTE

---

*Nella Medicina moderna, dove la Complessità è l'ambito all'interno del quale si realizza l'alleanza fra Medico e Paziente, la capacità di comunicare si leva a rappresentare una vera e propria metodologia operativa che si compendia nella Medicina Narrativa, a sua volta esito e cifra delle Medical Humanities.*



# LA COMUNICAZIONE

---

*Il rapporto fra il Medico e il Paziente costituisce, qualifica, rappresenta ed esalta uno dei momenti più alti nella comunicazione fra esseri umani.*

*Fin dai tempi della Medicina Ippocratica, l'atto comunicativo fra colui che soffre ed il proprio curante è parte fondamentale non solo dell'operato del Medico e del risultato terapeutico, ma concretizza e disegna il momento etico più significante dell'intera storia clinica di un Malato.*



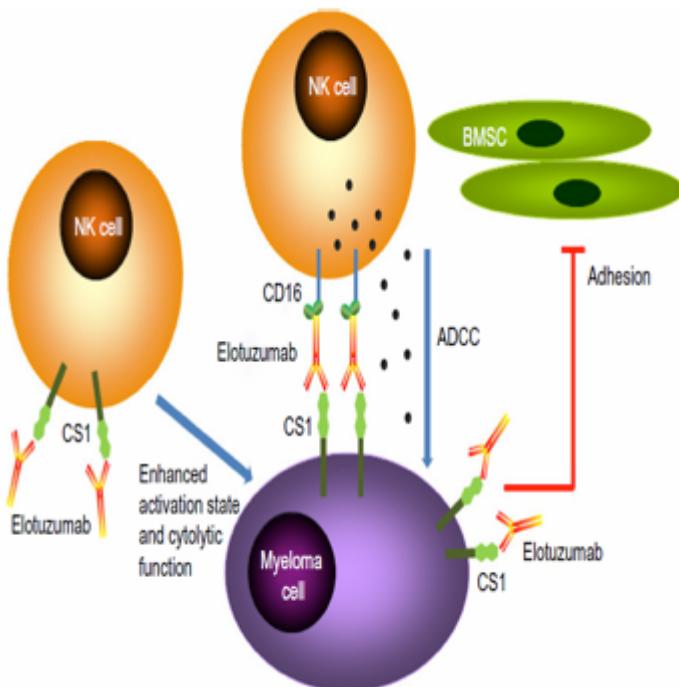
# MIELOMA MULTIPLO

## terapia di salvataggio: farmaci biomolecolari

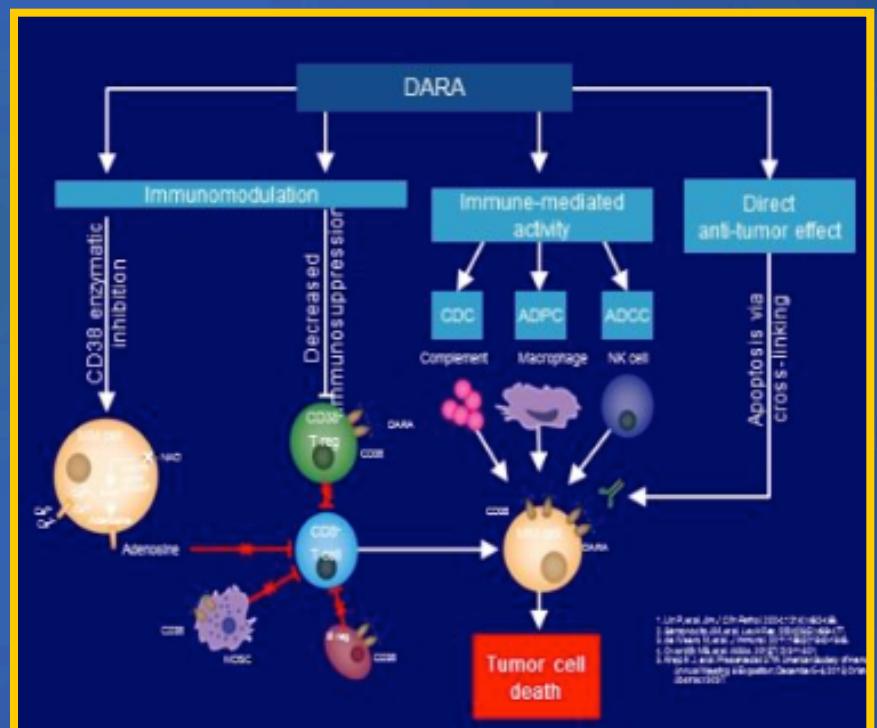
FARMACO	EFFETTO
INIBITORI PROTEASOMA  BORTEZOMIB (reversibile) CARLFIZOMIB (irreversibile) IXAZOMIB (orale)	<ul style="list-style-type: none"><li>Inibizione del proteasoma</li><li>Regolazione negativa di NF-kB</li></ul>
AGENTI IMMUNOMODULANTI  TALIDOMIDE (1°gen) LENALIDOMIDE (2° gen) POMALIDOMIDE (3° gen)	<ul style="list-style-type: none"><li>Inibizione della neoangiogenesi</li><li>Induzione apoptosi</li><li>Interruzione dell'interazione tra cellule mielomatoso e cellule midollari (modulazione negativa densità molecole di adesione sulla superficie midolare)</li></ul>
ANTICORPI MONOCLONALI  DARATUMUMAB (anti CD38) ELOTUZUMAB (anti CS1)	<ul style="list-style-type: none"><li>Inibizione della proliferazione della cellula mielomatosa ed induzione dell'apoptosi</li><li>Riattivazione del sistema immunitario</li></ul>

# IMMUNO ONCOLOGY AGENTS

ELOTUZUMAB: mechanism of action



DARATUMUMAB: mechanism of action



---

# ***NON-COMMUNICABLE DISEASES***

# Non-Communicable Diseases (NCDs)

---

NCDs are medical conditions or diseases that are *non-infectious* or *non-transmissible*. NCDs can refer to chronic diseases which last for long periods of time and progress slowly. Sometimes, NCDs result in rapid deaths such as seen in certain diseases such as autoimmune diseases, heart diseases, stroke, cancers, diabetes, chronic kidney disease, osteoporosis, Alzheimer's disease, cataracts, and others. While sometimes (incorrectly) referred to as synonymous with "chronic diseases", NCDs are distinguished only by their non-infectious cause, not necessarily by their duration. Some chronic diseases of long duration, such as HIV/AIDS, are caused by infections. Chronic diseases require chronic care management as do all diseases that are slow to develop and of long duration.



# Non-Communicable Diseases (NCDs)

---

- |   |              |
|---|--------------|
| <b>1. Cardiovascular Diseases</b>               | <b>CVDs</b>  |
| <b>2. Cancers</b>                               | <b>ETPs</b>  |
| <b>3. Chronic Respiratory Diseases</b>          | <b>CRDs</b>  |
| <b>4. Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity*</b> | <b>DM/Ob</b> |
| <b>5. Chronic Pain (C.LBP)</b>                  | <b>CP</b>    |
| <b>6. Autoimmune diseases</b>                   | <b>AIDs</b>  |
| <b>7. Osteoporosis</b>                          | <b>OP</b>    |
| <b>8. Chronic Kidney Diseases</b>               | <b>CKDs</b>  |

\*the so-called and known as Metabolic Syndrome



# Non-Communicable Diseases (NCDs)

---

- NCDs kill 38 mln people each year
- Three-quarters of NCDs deaths (28 mln) occur in middle-income countries
- Sixteen mln NCDs deaths occur before the age of 70
- CVDs, CRDs, ETPs, DM account for 82% of all NCDs deaths
- CP provokes physiologic and pathologic consequences that can be lead to a worsening of pre-existent chronic diseases as well as a premature death if CP is not measured and treated



# **Non-Communicable Diseases (NCDs)**

---

Risk factors are strictly linked to person's background:

- **Lifestyle**
- **Environment**
- **Age, gender**
- **Genetics**
- **Exposure to pollution**
- **Smoking**
- **Unhealthy diet and physical inactivity**



# **Global NCDs Network (NCDnet)**

---

Long term aims of such Alliance include:

- **NCDs national plans for all**
- **A tobacco-free world**
- **Improved lifestyle**
- **Strengthened health systems**
- **Global access to affordable and good quality medicines and technologies**
- **Human rights for people with NCDs**





# THE PURPOSE IN MEDICINE

---

*physiopathology  
therapy  
outcome*

