



*Fondazione per la Ricerca  
sulla Fibrosi Cistica - Onlus  
italian cystic fibrosis research foundation*

# XIX CONVENTION OF INVESTIGATORS IN CYSTIC FIBROSIS

25 – 26 novembre 2021

# Enrico Millo

Dipartimento di Medicina Sperimentale-UNIGE

**Lead optimization of MKT-077 analogues as HSP70 allosteric inhibitors combined with F508del CFTR correctors: a multi-drug approach to contrast cystic fibrosis”  
CODICE PROGETTO: FFC#09/2021**

# OBIETTIVI SCHEMATICI DEL PROGETTO:

- Il recupero efficace della funzionalità del canale CFTR può essere raggiunto con correttori in presenza di inibitori allosterici di HSP70 come MKT-077.
- Disegno di nuovi inibitori allosterici dell'HSP70 (analoghi di MKT-077) mediante approcci di modellistica molecolare su HSP70 e di chimica farmaceutica.
- Sintesi di nuovi inibitori allosterici dell'HSP70 con struttura simile all'MKT-077
- Utilizzo di tali derivati in sinergia con correttori classici o di nuova concezione.
- Valutazione funzionale del recupero di CFTR in linee cellulari primarie bronchiali.
- Per i composti più efficaci, verrà confermato il meccanismo di azione via HSP70 mediante saggi specifici.



# DATI PRELIMINARI:

1. Disegno e valutazione in «silico» di MKT-077 e numerosi suoi analoghi per individuare possibili variazioni chimiche da apportare al fine di ottimizzarne le pose di docking rispetto ad HSP70 (figura 1).

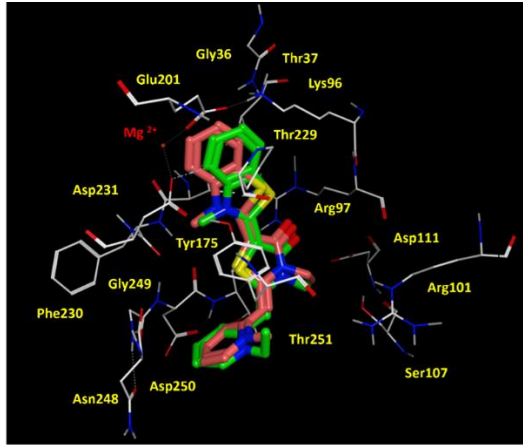


Figura 1 Posa di docking entro la proteina umana HSP70 di MKT-077 (atomo C; verde) e del suo analogo privo di carica YM-01 (atomo C; corallo)

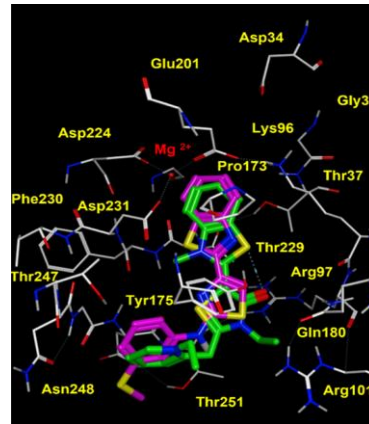
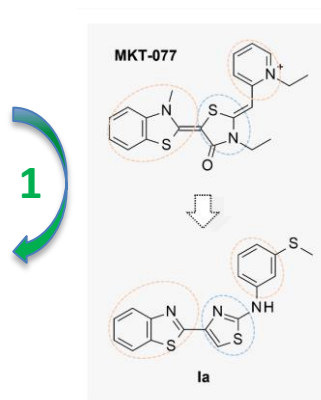


Figura 2 Posa di docking entro la proteina umana HSP70 di MKT-077 (atomo C; verde) e del modulatore F508del CFTR IA (atomo C; magenta).

2. Al computer è stato selezionato un analogo di MKT-077 di tipo benzotiazolico, in grado di simulare il docking mode osservato per MKT-077 (figura 2).

3. Studi cellulari relativi al composto IA in combinazione con VX-809 e al correttore 7m hanno evidenziato un incremento della funzionalità del canale (figura 3).

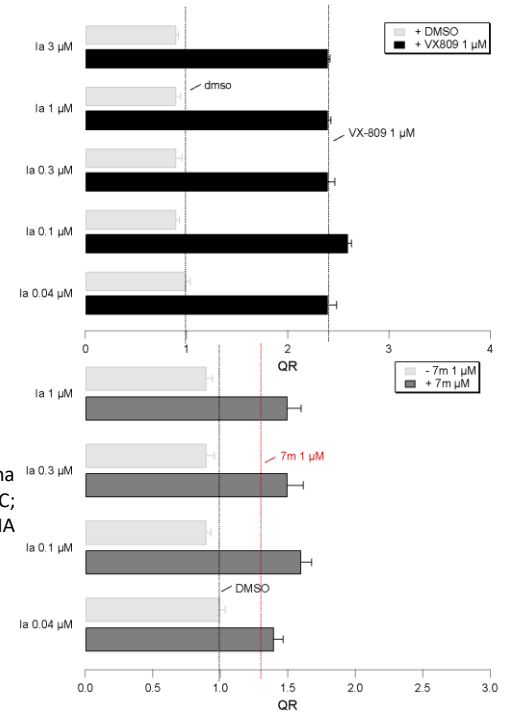


Figura 3 Grafici a barre che mostrano l'attività F508del-CFTR misurata con il test del lettore di micropiastre HS-YFP.

# COME QUESTO PROGETTO CONTRIBUISCE ALL'AVANZAMENTO DELLA RICERCA SULLA FIBROSI CISTICA

- Il recupero efficace della funzionalità del canale CFTR può essere raggiunto con correttori in presenza di inibitori allosterici di HSP70 come MKT-077.
- Ci aspettiamo di identificare inibitori di HSP70 da associare a correttori tradizionali e non.
- Poiché MKT077 e suoi analoghi possono influenzare la degradazione mediata da Hsp70 del CFTR sia durante che dopo la maturazione, si ritiene che possano essere efficaci anche contro altre mutazioni come R1066C e N1303K.
- Tali inibitori dell'Hsp70 possono rappresentare composti guida per lo sviluppo di strategie multi-farmaco ottimizzate capaci di correggere il difetto di base nei pazienti con FC.

