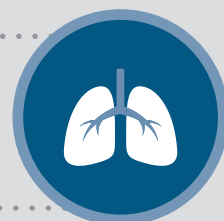




Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

AREA 4

Terapie dell'infiammazione polmonare



Progetto FFC#20/2020

L'inibizione selettiva di HDAC6 quale nuova strategia per combattere l'infiammazione e il rimodellamento fibrotico nella fibrosi cistica



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: Vincenzo Summa
(Università degli Studi di Napoli Federico II,
Dip. di Farmacia)



Partner: Lucia Altucci

(Università degli Studi della Campania
Luigi Vanvitelli, Dip. di Medicina di
Precisione)



Ricercatori coinvolti: 1



Qual è la durata dello studio: 1 anno

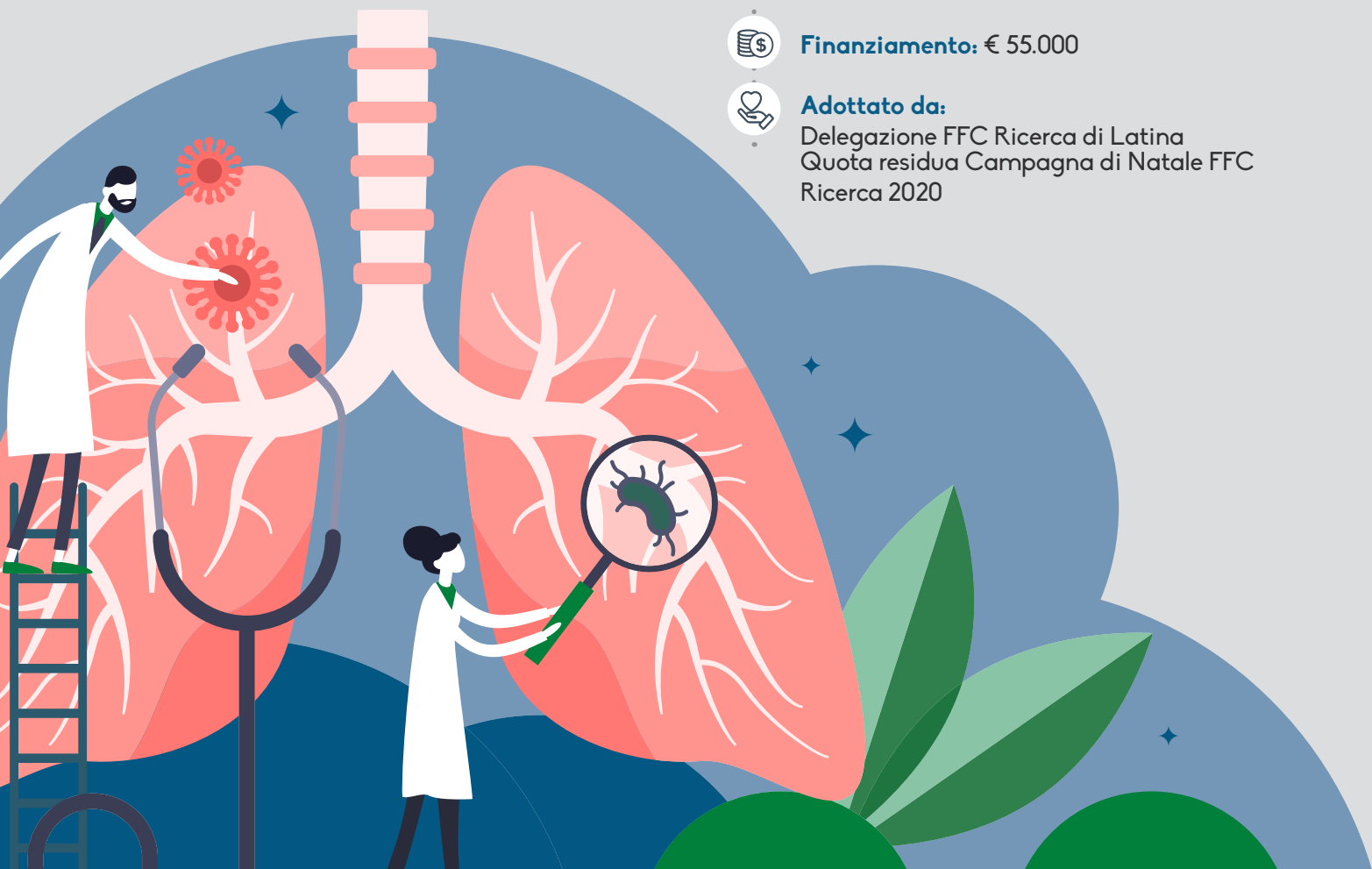


Finanziamento: € 55.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Latina
Quota residua Campagna di Natale FFC
Ricerca 2020





Perché è importante

Le persone con fibrosi cistica (FC) hanno la tendenza a sviluppare infezioni croniche causate da *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), con conseguenze anche molto gravi. Gli attuali trattamenti antinfiammatori si limitano al controllo sintomatico dell'infiammazione delle vie aeree associata a FC, pertanto sono urgentemente necessarie nuove ed efficaci opzioni terapeutiche per mitigare il processo infiammatorio nella FC.



Che cosa hanno usato i ricercatori

L'enzima istone deacetilasi 6 (HDAC6) è coinvolto nei meccanismi patologici associati all'infiammazione e alla fibrosi del polmone. Si è visto che la funzione di questo enzima può essere inibita attraverso piccole molecole con elevata potenza e selettività. Per testare questi inibitori sono stati usati modelli animali di infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* in collaborazione con il [CFaCore \(Cystic Fibrosis Animal Core Facility\)](#) di FFC Ricerca.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

Sono stati selezionati alcuni inibitori di HDAC6 già noti in letteratura scientifica e ne sono state valutate la potenza, selettività e solubilità. Inoltre, per verificarne *in vivo* la tossicità e l'effetto su batteri e infiammazione, gli inibitori sono stati testati su modelli animali.

Infine, nuovi inibitori di HDAC6 sono stati progettati, sintetizzati e ottimizzati chimicamente. I più promettenti sono stati testati tramite saggi biochimici per valutarne l'efficacia di inibizione su HDAC6 e la selettività per il bersaglio.



Che cosa hanno ottenuto

È stata dimostrata l'efficacia *in vivo* (su modelli animali) degli inibitori di HDAC6 sull'infiammazione e l'infezione polmonare da *Pseudomonas aeruginosa*. Sono stati sviluppati nuovi inibitori dotati di un'elevata selettività HDAC6 e proprietà farmacocinetiche ottimizzate.



Che cosa succederà ora

I risultati offrono ottime prospettive per fornire una nuova opzione terapeutica per l'infiammazione associata a FC, da usare potenzialmente in co-somministrazione con i farmaci modulatori di CFTR attualmente disponibili. Inoltre, i dati sulla biodistribuzione supportano anche un uso cronico degli inibitori di HDAC6 attraverso la somministrazione via aerosol.

Per quanto riguarda i nuovi inibitori, le proprietà strutturali dovranno essere ulteriormente ottimizzate per ottenere un profilo farmacocinetico ideale.

Per saperne di più



Obiettivi

La ricerca di un nuovo antinfiammatorio in FC: un inibitore selettivo dell'enzima chiave HDAC6, implicato nell'avvio della risposta infiammatoria polmonare eccessiva in FC

L'obiettivo del progetto è offrire una nuova opzione terapeutica per l'infiammazione associata alla fibrosi cistica (FC). Non si sa infatti se questo dannoso processo possa essere risolto dall'uso di correttori e potenziatori di CFTR, e l'ipotesi più probabile è che insieme a questi nuovi farmaci debbano essere usati più efficaci antinfiammatori. Molto recentemente l'attività di un enzima, l'istone-deacetilasi 6 (HDAC6), è stata correlata a meccanismi patogenetici cruciali, associati sia all'insorgenza di infiammazione polmonare disregolata che di processi fibrotici in FC. HDAC6 rappresenta un nuovo bersaglio biologico, di rilevante interesse, anche perché è possibile inibire la sua funzione attraverso piccole molecole, in parte già note, dotate di elevata potenza e selettività. Il progetto prevede, attraverso l'integrazione di competenze pluridisciplinari (chimica medicinale, farmaceutica, biochimica e biologia molecolare), di selezionare fra queste molecole inibitrici le più promettenti, sintetizzarle, sperimentarle *in vitro* e quindi *in vivo* in modelli animali di infezione polmonare in malattia FC. La prospettiva è ottenere un nuovo composto con attività di corretta regolazione del processo infiammatorio nella fibrosi cistica.



Risultati

Gli inibitori di HDAC6 sono efficaci su modelli *in vivo* nel ridurre l'infiammazione e l'infezione polmonare da *Pseudomonas aeruginosa*

Le persone con fibrosi cistica (FC) hanno la tendenza a sviluppare infezioni croniche causate da *Pseudomonas aeruginosa* (Pa). L'infezione cronica catalizza l'insorgenza di infiammazioni, arrangiamenti tissutali incontrollati e fibrosi, con conseguenze gravissime. Gli attuali trattamenti antinfiammatori si limitano al controllo sintomatico dell'infiammazione delle vie aeree associata a FC, pertanto sono urgentemente necessarie nuove ed efficaci opzioni terapeutiche. L'obiettivo del progetto è l'identificazione di una nuova opzione terapeutica per mitigare il processo infiammatorio nella FC.

L'enzima istone deacetilasi 6 (HDAC6) è stato correlato a meccanismi patologici essenziali associati all'infiammazione e alla fibrosi. In particolare, l'inibizione della sua funzione attraverso piccole molecole con elevata potenza e selettività rappresenta una potenziale strategia per combattere il processo infiammatorio associato a FC. Nel progetto:

- 1) sono stati selezionati inibitori noti selettivi per HDAC6 (chiamati HDAC6i) attraverso la valutazione sperimentale di potenza, selettività e solubilità;
- 2) sono stati progettati, sintetizzati, ottimizzati, e testati in saggi biochimici nuovi inibitori di HDAC6 altamente selettivi;
- 3) si è dimostrata per la prima volta l'efficacia *in vivo* di inibitori di HDAC6 sul processo infiammatorio e di infezione in un modello animale di infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* in collaborazione con il CFaCore (Cystic Fibrosis Animal Core Facility) di FFC Ricerca.

Il successo per la prima volta dell'esperimento *in vivo* di efficacia dell'inibizione selettiva dell'HDAC6 sia sul fenotipo infiammatorio che su quello infettivo associati a FC valida la solidità dell'ipotesi.



Per saperne di più



Inoltre, è stata sviluppata una serie di nuovi inibitori dotati di un'elevata selettività verso HDAC6. I risultati offrono una prospettiva per sviluppare una nuova opzione terapeutica per l'infiammazione associata alla fibrosi cistica da usare potenzialmente in co-somministrazione con i modulatori del canale attualmente disponibili.

Publicazioni



Chasing a Breath of Fresh Air in Cystic Fibrosis (CF): Therapeutic Potential of Selective HDAC6 Inhibitors to Tackle Multiple Pathways in CF Pathophysiology
Journal of medicinal chemistry, 2022

Journal of
**Medicinal
Chemistry**

pubs.acs.org/jmc



Perspective

Chasing a Breath of Fresh Air in Cystic Fibrosis (CF): Therapeutic Potential of Selective HDAC6 Inhibitors to Tackle Multiple Pathways in CF Pathophysiology

Published as part of the Journal of Medicinal Chemistry special issue "Epigenetics 2022".

Simona Barone,[†] Emilia Cassese,[†] Antonella Ilenia Alfano, Margherita Brindisi,^{*‡} and Vincenzo Summa^{*‡}



Cite This: *J. Med. Chem.* 2022, 65, 3080–3097



Read Online

■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Fondazione Fibrosi Cistica (FFC) for financial support through Grant FFC#20/2020: Harnessing selective histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibition to tackle inflammation and fibrotic remodeling in cystic fibrosis. We also acknowledge MIUR Grant Dipartimento di Eccellenza 2018–2022 (I. 232/2016) to the Department of Pharmacy, University of Naples Federico II.

Publicazioni



Efficacy of selective histone deacetylase 6 inhibition in mouse models of *Pseudomonas aeruginosa* infection: A new glimpse for reducing inflammation and infection in cystic fibrosis

European Journal of Pharmacology, 2022







European Journal of Pharmacology

Volume 936, 5 December 2022, 175349



Efficacy of selective histone deacetylase 6 inhibition in mouse models of *Pseudomonas aeruginosa* infection: A new glimpse for reducing inflammation and infection in cystic fibrosis

Margherita Brindisi ^{a,1}  , Simona Barone ^a, Alice Rossi ^b, Emilia Casseese ^a, Nunzio Del Gaudio ^c, Álvaro Javier Feliz Morel ^d, Gessica Filocamo ^d, Alessia Alberico ^a, Ida De Fino ^b, Davide Gugliandolo ^b, Mehrad Babaei ^c, Guglielmo Bove ^c, Martina Croce ^e, Camilla Montesano ^e, Lucia Altucci ^c, Alessandra Bragonzi ^b, Vincenzo Summa ^{a,1}  

^a Department of Pharmacy, Department of Excellence 2018-2022, School of Medicine and Surgery, University of Naples "Federico II", Via D. Montesano 49, I-80131, Naples, Italy

^b Infections and Cystic Fibrosis Unit, Division of Immunology, Transplantation and Infectious Diseases, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Via Olgettina 60, 20132, Milano, Italy

^c Department of Precision Medicine, University of Campania Luigi Vanvitelli, Vico L. de Crecchio 7, 80138, Naples, Italy

^d Exiris s.r.l., Via di Castel Romano, 100, 00128, Rome, Italy

^e Department of Chemistry, Sapienza University of Rome, Piazzale Aldo Moro 5, 00185, Rome, Italy

Received 6 August 2022, Revised 17 October 2022, Accepted 20 October 2022, Available online 26 October 2022, Version of Record 10 November 2022.

Acknowledgements

The authors thank **Fondazione Fibrosi Cistica (FFC)** for financial support through Grant **FFC#20/2020: Harnessing selective histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibition to tackle inflammation and fibrotic remodeling in cystic fibrosis**. M.B., V.S., S.B, E.C and A.A also acknowledge MIUR Grant Dipartimento di Eccellenza 2018–2022 (I. 232/2016) to the Department of Pharmacy, University of Naples Federico II. The authors thank VALERE: Vanvitelli per la Ricerca Program: EPIInhibitDRUGre (CUP B66J20000680005...

Abstract presentati a congressi scientifici



- ***HDAC6 Inhibition in cystic fibrosis: in vivo proof-of-concept study anti-inflammatory profile, effects on bacterial load, formulation and biodistribution studies***
9th BBBB, Ljubljana, 15-17 September 2022
- ***The first in vivo proof-of-concept for the efficacy of selective hdac6 inhibition in cystic fibrosis: anti-inflammatory profile, effects on bacterial load, formulation and biodistribution studies***
27th NMMC (National Meeting in Medicinal Chemistry), Bari, 11-14 September 2022

Rendiconto economico



AREA 4

Terapie dell'infiammazione polmonare

Progetto FFC#20/2020

L'inibizione selettiva di HDAC6 quale nuova strategia per combattere l'infiammazione e il rimodellamento fibrotico nella fibrosi cistica



Responsabile:

Vincenzo Summa

(Università degli Studi di Napoli Federico II, Dip. di Farmacia)



Periodo:

01/09/2020-31/08/2021



Grant assegnato:

€ 55.000



Usato per:

- Materiale di consumo

€ 36.287,28

- Borse di studio

€ 8.710,00

- Servizi scientifici

€ 7.013,83

- Consulenze scientifiche

€ 1.830,00

€ 53.841,11



Saldo (usato per altri progetti):

€ 1.158,89