



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

AREA 1

**Terapie e approcci innovativi per correggere
il difetto di base, genetica**



Progetto FFC#3/2021

**Verso lo sviluppo di terapie personalizzate per le
persone con fibrosi cistica con mutazioni di *gating*
resistenti**



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: Adriana Chilin
(Dipartimento di Scienze Farmaceutiche e
Farmacologiche, Università di Padova)



Partner: Gergely L. Lukacs

(Dipartimento di Fisiologia, McGill
University, Montreal - Canada)



Ricercatori coinvolti: 7



Qual è la durata dello studio: 1 anno

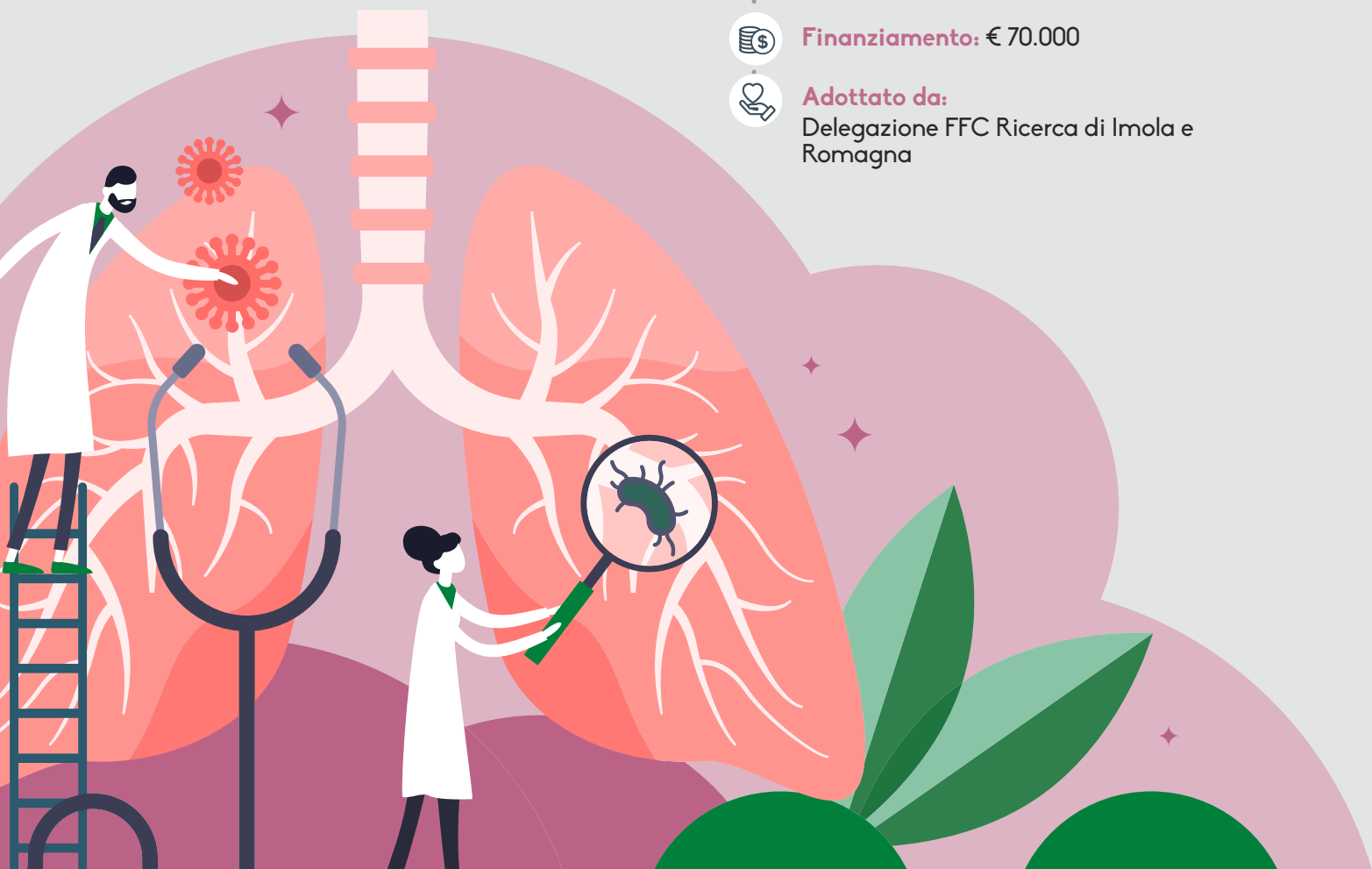


Finanziamento: € 70.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Imola e
Romagna





Perché è importante

Le mutazioni di *gating* sono presenti nel 5% delle persone con fibrosi cistica (FC) ma rispondono in maniera incompleta ai farmaci modulatori attualmente approvati. Lo sviluppo di composti con nuovi meccanismi d'azione sulla proteina CFTR aprirebbero la strada a regimi terapeutici multifarmaco personalizzati per persone con fibrosi cistica con mutazioni di CFTR non responsive e/o rare.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Nel 2019 il gruppo del prof. Lukacs ha individuato un correttore potenzialmente attivo su diverse mutazioni di *gating*, che deve essere ulteriormente ottimizzato dal punto di vista farmacodinamico.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

Tramite simulazioni computazionali, è stata progettata una nuova generazione di composti, derivati dal composto prototipo (o *hit compound*). I candidati più promettenti sono stati sottoposti a valutazioni, da soli o in combinazione con altri potenziatori di CFTR (ivacaftor ed elexacaftor), su alcune mutazioni di *gating* più comuni (G551D e N1303K). Sono state usate sia cellule immortalizzate di comune uso in laboratorio sia epitelii nasali primari umani derivanti da pazienti omozigoti affetti da mutazioni di *gating*.



Che cosa hanno ottenuto

Sono stati identificati sei composti particolarmente efficaci sulle mutazioni di CFTR G551D e N1303K quando somministrati in combinazione con ivacaftor o elexacaftor. Il forte sinergismo esercitato dai nuovi composti in associazione con gli altri potenziatori testati suggerisce il coinvolgimento di un nuovo e indipendente meccanismo d'azione su CFTR.

Sono state inoltre studiate le loro proprietà farmacocinetiche, con risultati promettenti per un futuro sviluppo.



Che cosa succederà ora

Gli studi di ottimizzazione del composto prototipo proseguiranno, ampliando il gruppo di mutazioni da testare e investigando il meccanismo d'azione, per tradurre i risultati ottenuti in un effettivo beneficio clinico per le persone con fibrosi cistica.

Per saperne di più



Obiettivi

Sintesi e test di nuovi modulatori attivi sulle mutazioni di *gating* (ultra-) rare e studio del loro meccanismo d'azione

Partendo dall'osservazione che i trattamenti terapeutici disponibili non sono efficaci su mutazioni rare di *gating* di CFTR, il gruppo di ricerca si propone di identificare nuovi modulatori efficaci per le varianti di CFTR caratterizzate da ridotta apertura del canale. I composti sintetizzati saranno testati per verificare l'attività di potenziamento su una serie di difetti - sia comuni che rari - di funzionalità CFTR e su mutazioni di classe II/III farmacologicamente corrette. I composti più attivi saranno saggiati, da soli o in combinazione con altri modulatori di CFTR noti e in fase pre-clinica di studio, per confermare la capacità indotta di aprire il canale. I ricercatori si propongono inoltre di analizzare il sito di legame tra CFTR e i nuovi potenziatori preparati attraverso l'utilizzo di apposite sonde chimiche.



Risultati

Identificati nuovi potenziatori in grado di ripristinare la funzionalità della proteina CFTR con mutazioni di *gating* in associazione con modulatori noti

Il progetto è focalizzato all'ottimizzazione di un derivato pirazolopirimidonico in grado di migliorare significativamente la funzione di diverse mutazioni di *gating* di CFTR. In particolare si concentra sul miglioramento del profilo farmacodinamico dell'*hit compound*, mirando all'identificazione di nuove molecole che, da sole o in combinazione, siano attive su mutazioni rare e/o resistenti.

Mediante metodologie computazionali, è stata progettata e sintetizzata una libreria di nuovi composti a struttura pirazolopirimidonica. L'attività preliminare di screening ha portato all'identificazione di sei efficaci composti in grado di migliorare l'attività dei mutanti G551D e N1303K di CFTR quando somministrati in combinazione con VX770 (ivacaftor) o VX445 (elexacaftor). L'attività additiva è stata osservata sia in modelli cellulari immortalizzati (N1303K-16HBE) sia in epiteli nasali primari umani derivanti da pazienti omozigoti per N1303K: alcuni analoghi presentano attività nanomolare nel potenziare il difetto di *gating* N1303K.

Sono state studiate le proprietà farmacocinetiche dei composti più attivi, con risultati promettenti.

In conclusione è stato dimostrato che l'uso di una tripla combinazione di potenziatori porta a un aumento della funzionalità del canale N1303K-CFTR che potrebbe tradursi in un significativo beneficio clinico in uno specifico sottoinsieme di persone con fibrosi cistica.

Rendiconto economico



AREA 1

Terapie e approcci innovativi per correggere il difetto di base, genetica

Progetto FFC#3/2021

Verso lo sviluppo di terapie personalizzate per le persone con fibrosi cistica con mutazioni di *gating* resistenti



Responsabile:

Adriana Chilin

(Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche e Farmacologiche)



Periodo:

01/09/2021-31/08/2022



Grant assegnato:

€ 70.000



Usato per:

- Materiale di consumo € 34.815,12
- Spese viaggio/convegni € 298,11
- Borse di studio € 8.000,00
- Servizi scientifici € 24.814,80

€ 67.928,03



Saldo (usato per altri progetti):

€ 2.071,97