



**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#3/2020

**Piccole strutture eterocicliche come correttori della  
proteina CFTR mutata in fibrosi cistica**



#### Chi ha condotto la ricerca:

**Responsabile: Paola Barraja**  
(Università degli Studi di Palermo,  
Dipartimento di Scienze e Tecnologie  
Biologiche Chimiche e Farmaceutiche -  
STEBICEF)



#### Partner: Arianna Venturini

(Istituto Telethon di Genetica e Medicina -  
TIGEM, Pozzuoli, Napoli)



#### Ricercatori coinvolti: 7



#### Qual è la durata dello studio: 2 anni

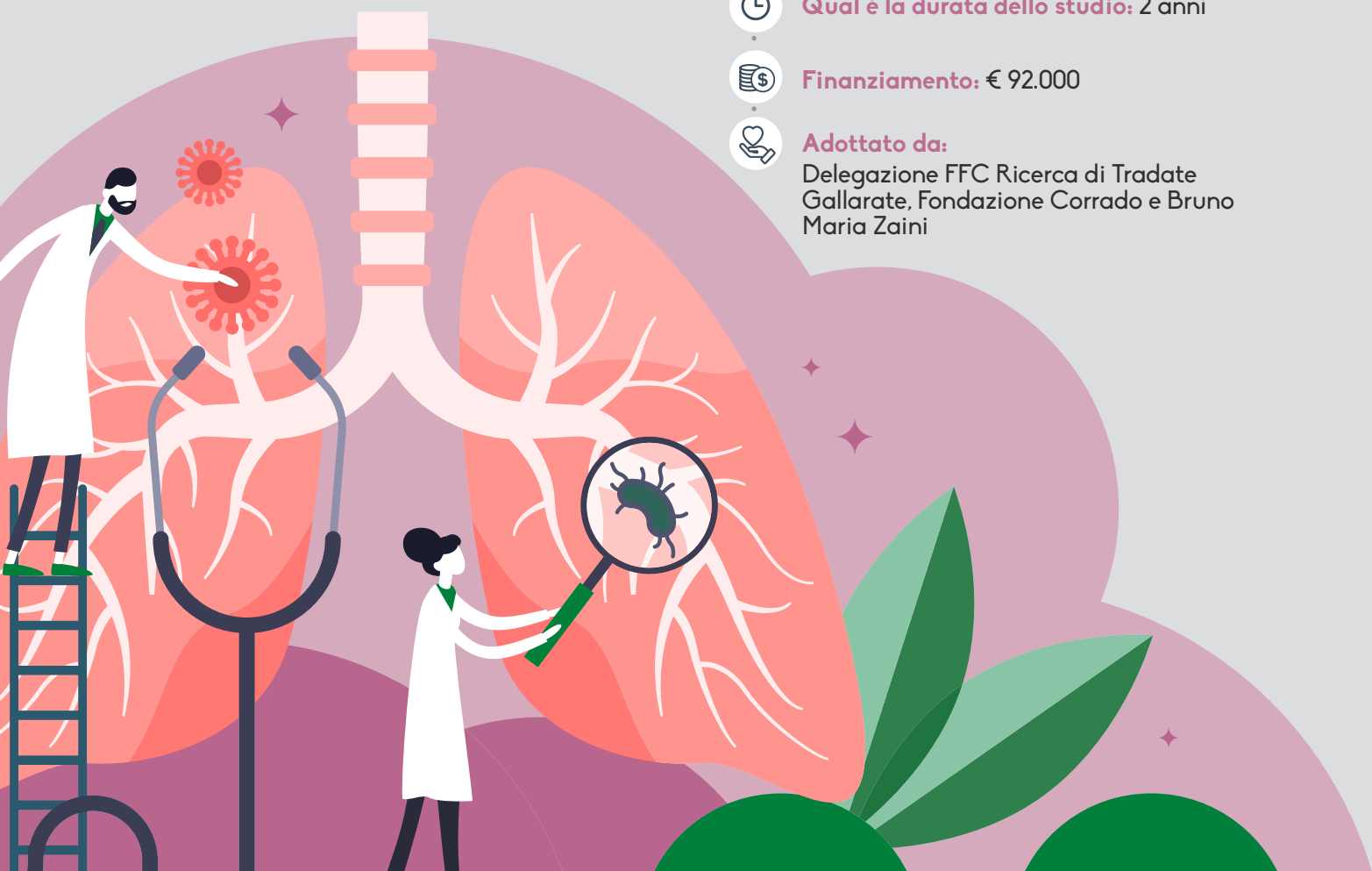


#### Finanziamento: € 92.000



#### Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Tradate  
Gallarate, Fondazione Corrado e Bruno  
Maria Zaini





## Perché è importante

La proteina CFTR mutata può essere in molti casi recuperata usando piccole molecole (correttori, potenziatori, amplificatori) che ne migliorano la produzione, la stabilità e la capacità di trasportare cloruro. Il recupero della proteina CFTR con la mutazione F508del si ottiene con maggiore efficacia combinando due correttori con meccanismi d'azione complementari e sinergici, come succede nel modulatore Kaftrio. Il progetto si propone di individuare e ottimizzare nuovi correttori per la proteina CFTR mutata.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

Lo studio è partito da un gruppo di piccole molecole che si sono dimostrate altamente efficaci nel recupero funzionale della proteina F508del-CFTR anche in cellule epiteliali primarie di persone con fibrosi cistica (FC). Tra queste, è stato individuato un primo composto attivo capostipite chiamato PP028.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

L'attività di PP028 è stata progressivamente migliorata attraverso cicli ripetuti di sintesi chimica e valutazione funzionale dei nuovi composti su cellule bronchiali e/o nasali ottenute da persone con FC.



## Che cosa hanno ottenuto

Fino a ora sono stati sintetizzati in fasi successive circa 300 nuovi composti della famiglia PP la cui attività è stata valutata su cellule con espressione di CFTR mutata per capire più nel dettaglio come agiscono e migliorare le proprietà chimiche e funzionali, così da rendere queste molecole più potenti ed efficaci. Particolarmente interessante è stata la scoperta di una modifica strutturale significativa che ha prodotto una ulteriore nuova famiglia di composti attivi su CFTR mutata.



## Che cosa succederà ora

L'esplorazione delle due famiglie di composti, PP e i nuovi derivati, continua grazie al progetto strategico [Molecole 3.0](#) per massimizzare la probabilità di sviluppare correttori efficaci e allo stesso tempo dotati di buone proprietà chimico-farmaceutiche. L'obiettivo principale è ottenere un composto candidato a diventare farmaco, idoneo quindi per le necessarie valutazioni precliniche e cliniche.

## Per saperne di più



### Obiettivi

**Ottimizzare correttori di CFTR complementari a correttori noti, per terapie di combinazione, alternative o migliorative, della mutazione F508del e di altre mutazioni, incluse N1303K e mutazioni stop**

Il recupero della proteina CFTR con la mutazione F508del si ottiene con maggiore efficacia combinando due correttori con meccanismi d'azione complementari e sinergici, come succede nel modulatore Kaftrio. Il progetto si propone di continuare la linea di ricerca del precedente progetto [FFC#4/2018](#), in cui sono state individuate molecole con un'efficace azione complementare ai correttori della cosiddetta "classe 1", già noti. Si tratta ora di individuare nuovi correttori, di terza generazione, della proteina CFTR, appartenenti allo stesso gruppo delle molecole già chimicamente sviluppate (molecole PP) che siano ancora più efficaci, su cellule FC sia con mutazione F508del su CFTR sia con altre mutazioni, come N1303K o mutazioni stop. I ricercatori intendono testare le proprietà farmacologiche di queste nuove molecole, per arrivare a un buon candidato da destinare a studi clinici per una combinazione terapeutica alternativa o possibilmente migliorativa rispetto a quelle già in uso.



### Risultati

**È stata individuata una nuova classe di composti chimici in grado di recuperare la proteina CFTR mutata soprattutto se in combinazione con altri correttori**

Il progetto ha l'obiettivo di trovare nuovi correttori per la proteina CFTR mutata, a partire dalla scoperta di una nuova classe di piccole molecole, altamente efficaci nel recupero funzionale della proteina F508del-CFTR valutato anche in cellule epiteliali primarie di persone con fibrosi cistica (FC), soprattutto in combinazione con correttori di classe 1 (VX-809, lumacaftor). Lo sviluppo di nuovi modulatori di CFTR è importante per il trattamento delle persone con fibrosi cistica, sia per coloro che hanno mutazioni attualmente prive di un trattamento farmacologico, sia per coloro che, pur avendo mutazioni come la F508del per le quali un farmaco già c'è, manifestano effetti collaterali o problemi di tollerabilità ai modulatori disponibili.

Partendo da un primo composto attivo capostipite, chiamato PP028, l'attività di correttore è stata progressivamente migliorata attraverso cicli ripetuti di sintesi chimica e valutazione funzionale dei nuovi analoghi su cellule epiteliali (bronchiali e/o nasali) di persone con FC. Fino a ora sono stati sintetizzati in fasi successive circa 300 composti della famiglia PP la cui attività è stata valutata su cellule con espressione di CFTR mutata. Ulteriori modifiche strutturali dei composti PP potranno migliorarne la potenza e l'efficacia.

Particolarmente interessante è stata la scoperta di una modifica strutturale significativa che ha prodotto una nuova famiglia di composti attivi. L'esplorazione delle due famiglie, PP e i nuovi derivati, continua grazie al progetto strategico [Molecole 3.0](#) per massimizzare la probabilità di sviluppare correttori efficaci e allo stesso tempo dotati di buone proprietà chimico-farmaceutiche. I composti delle due famiglie mostrano una forte attività su cellule bronchiali di persone con FC, con particolare effetto sinergico se combinati con altri tipi di correttori, che li rende promettenti per lo sviluppo di nuovi trattamenti combinatori in persone con FC. Il fine ultimo è ottenere un composto candidato a diventare farmaco, idoneo quindi per le necessarie valutazioni precliniche e cliniche.

Il progetto si basa sulla stretta collaborazione tra il gruppo di chimici farmaceutici dell'Università di Palermo e del gruppo del TIGEM di Pozzuoli.

## Publicazioni



### *Novel tricyclic pyrrolo-quinolines as pharmacological correctors of the mutant CFTR chloride channel*

Scientific Reports, 2023

## scientific reports

 Check for updates

### OPEN **Novel tricyclic pyrrolo-quinolines as pharmacological correctors of the mutant CFTR chloride channel**

Mario Renda<sup>1,7</sup>, Marilia Barreca<sup>2,7</sup>, Anna Borrelli<sup>1</sup>, Virginia Spanò<sup>2</sup>, Alessandra Montalbano<sup>2</sup>,  
Maria Valeria Raimondi<sup>2</sup>, Roberta Bivacqua<sup>2</sup>, Ilaria Musante<sup>3,4</sup>, Paolo Scudieri<sup>3,4</sup>,  
Daniela Guidone<sup>1</sup>, Martina Buccirosi<sup>2</sup>, Michele Genovese<sup>2</sup>, Arianna Venturini<sup>2</sup>,  
Tiziano Bandiera<sup>5</sup>, Paola Barraja<sup>2,6</sup> & Luis J. V. Galietta<sup>1,6</sup>✉

### Acknowledgements

This study was supported by FFC#4/2018, FFC#3/2020 and Molecules 3.0 grants from Italian Foundation for Cystic Fibrosis (Fondazione Italiana per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, FFC). Grant FFC#4/2018 was adopted by: "Associazione Trentina Fibrosi Cistica", "Delegazione FFC di Vercelli", "Gruppo di Sostegno FFC di Acqui Terme", and "Gruppo di Sostegno FFC di Nichelino". Grant FFC#3/2020 was adopted by: "Delegazione FFC di Tradate Gallarate" and "Fondazione Corrado e Bruno Maria Zaini". Grant Molecules 3.0 was adopted by: "Delegazione FFC Ricerca di Milano", "Rotary Club Verona Distretto 2060", and "Delegazione FFC Ricerca del Lago di Garda". The study was also supported by Telethon Foundation (grant TMLGCBX16TT) and by European Union co-funding FSE REACT-EU, "PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 DM 1062/2021". The Italian Foundation for Cystic Fibrosis provided human bronchial epithelial cells through its "Servizio Colture Primarie". We thank Prof. Gergely Lukacs (McGill University, Montreal, Canada) and Dr. Debora Baroni (Istituto di Biofisica, CNR, Genova) for kindly giving us the constructs for CFTR fragments. We also thank Diego Medina and Sandro Montefusco (High Content Facility, TIGEM) and Roman Polishchuk and Roberta Crispino (Advanced Microscopy Facility).

### Author contributions

P.B. and L.J.V.G. designed and coordinated the study. M.B., V.S., A.M., M.V.R., R.B., and P.B. performed chemical synthesis and analysis. M.R., A.B., I.M., P.S., D.G., M.B., M.G., and A.V. carried out the experiments. M.R., A.B., and L.J.V.G. analyzed the experimental data. T.B., P.B., and L.J.V.G. wrote the manuscript.



## Abstract presentati a congressi scientifici



- **Functional rescue of F508del-CFTR using small nitrogen heterocycles**  
27th National Meeting on Medicinal Chemistry (NMMC27), organized by the Medicinal Chemistry Division of the Italian Chemical Society (DCF-SCI), Bari, 11-14 September 2022
- **New small nitrogen heterocycles as correctors of mutant CFTR protein**  
17th ECFS Basic Science Conference, Albufeira (Portugal), 30 March-02 April 2022

## Rendiconto economico



### AREA 1

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

#### Progetto FFC#3/2020

#### Piccole strutture eterocicliche come correttori della proteina CFTR mutata in fibrosi cistica

	<b>Responsabile:</b> <b>Paola Barraja</b> (STEBICEF - Laboratorio di sintesi degli eterocicli, Università degli Studi di Palermo)	
	<b>Periodo:</b>	01/09/2020-31/08/2022
	<b>Grant assegnato:</b>	€ 92.000
	<b>Usato per:</b>	
	- Materiale di consumo	€ 41.710,92
	- Spese viaggio/convegni	€ 2.400,38
	- Borse di studio	€ 37.526,88
		-----
		€ 81.638,18
	<b>Saldo (usato per altri progetti):</b>	€ 10.361,82