



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

## PROGETTO STRATEGICO

### Molecole 3.0 per la fibrosi cistica. Fase 4



## Nuovi modulatori farmacologici per il recupero della proteina CFTR mutata



#### Chi ha condotto la ricerca:

**Responsabili: Paola Barraja**  
(STEBICEF - Laboratorio di sintesi degli eterocicli, Università di Palermo);

**Luis J. V. Galieta**

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



**Qual è la durata dello studio:** 1 anno



**Finanziamento:** € 190.050



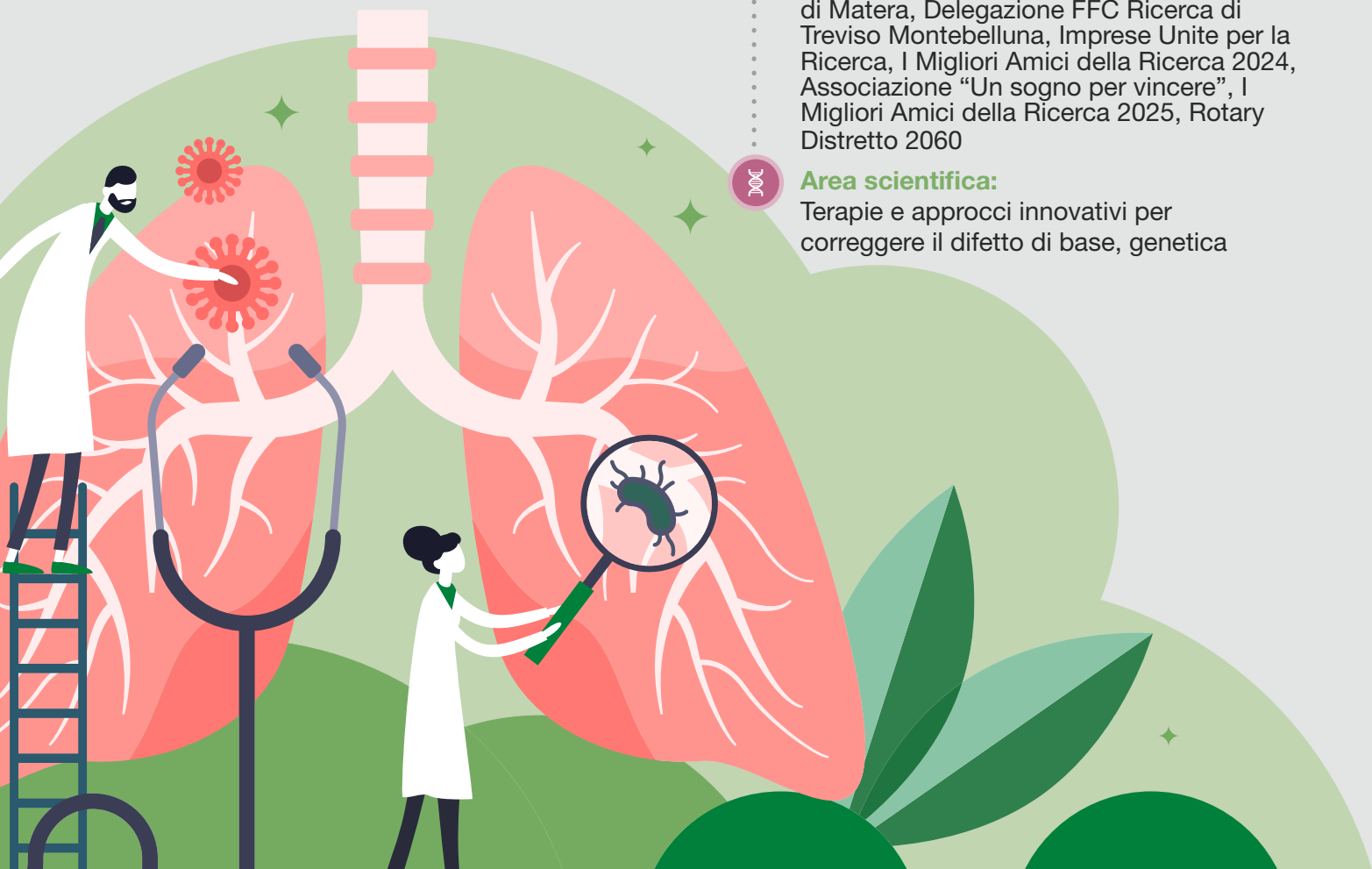
#### Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Palermo e Trapani, Gruppo di Sostegno FFC Ricerca di Matera, Delegazione FFC Ricerca di Treviso Montebelluna, Imprese Unite per la Ricerca, I Migliori Amici della Ricerca 2024, Associazione "Un sogno per vincere", I Migliori Amici della Ricerca 2025, Rotary Distretto 2060



#### Area scientifica:

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





## Perché è importante

L'approvazione di Kaftrio, composto da due correttori (tezacaftor ed elexacaftor) e un potenziatore (ivacaftor), ha rappresentato un importante progresso nel trattamento della fibrosi cistica (FC).

Rimane tuttavia fondamentale la scoperta di nuovi modulatori per il recupero della proteina CFTR, sia per coloro che hanno mutazioni attualmente prive di un trattamento farmacologico, sia per coloro che, pur avendo mutazioni trattabili con Kaftrio, manifestano effetti collaterali o problemi di tollerabilità ai modulatori disponibili.

Grazie a precedenti finanziamenti di FFC Ricerca ([Molecole 3.0 per la fibrosi cistica fase 1](#), [fase 2](#) e [fase 3](#)), i ricercatori hanno identificato e studiato due gruppi di molecole, detti composti PP e composti SH, in grado di agire come correttori di CFTR con alta efficacia.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

In questa quarta fase di progetto, i ricercatori hanno usato tecniche di sintesi chimica e di analisi funzionale per ottimizzare l'interazione tra i nuovi composti e la proteina CFTR.

Gli esperimenti usati per valutare l'attività di correzione di queste molecole sono stati condotti su cellule bronchiali umane di laboratorio e su cellule di epitelio bronchiale provenienti da persone con FC (grazie al [Servizio Colture Primarie](#) di FFC Ricerca).

I test *in vivo* sono condotti su un modello animale in collaborazione con la facility di Farmacologia Traslazionale dell'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) di Genova.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

Sono state usate diverse strategie per modificare chimicamente i composti PP e SH identificati inizialmente in modo da migliorarne le caratteristiche funzionali.

In particolare, i ricercatori si sono focalizzati sull'ottimizzazione della flessibilità e lunghezza delle molecole per renderle più efficienti nel legare la proteina CFTR.

Le nuove molecole così ottenute sono state testate sui modelli cellulari citati.

Due composti, PP028 e SH157A, sono stati testati *in vivo* su un modello animale.



## Che cosa hanno ottenuto

Mediante cicli di sintesi chimica, sono state generate finora 550 molecole appartenenti alle due famiglie PP e SH.

In particolare, sono state identificate due sottofamiglie dei composti PP, dette AL e FLM, particolarmente promettenti per il recupero di CFTR mutata.

I migliori composti PP e SH sono stati testati in combinazione con i correttori provenienti dal progetto [Task Force for Cystic Fibrosis](#), dimostrando la capacità di esprimere un forte effetto sinergico che li rende promettenti per future combinazioni.

Gli studi di farmacocinetica svolti *in vivo* su PP028 e SH157A hanno indicato che la biodisponibilità orale (cioè la quantità di farmaco assorbita dal sangue e quindi in circolo) è moderata e necessita di essere migliorata.



## Che cosa succederà ora

Il progetto proseguirà nella [fase 5](#), in cui un gruppo selezionato di molecole sarà ulteriormente analizzato per valutarne l'efficacia nel ripristino della proteina CFTR e nel migliorare il trasporto mucociliare.

Parallelamente, verrà completata l'analisi dei composti SH, per definire meglio quali modifiche chimiche possano renderli più efficaci e sicuri.

Anche i due sottogruppi FLM e AL saranno testati per individuare i composti con le migliori proprietà.

## Per saperne di più



### Obiettivi

#### Ottimizzazione e test *in vivo* di due nuove classi di modulatori e studi di farmacocinetica

Durante le prime fasi del progetto ([fase 1](#), [fase 2](#) e [fase 3](#)) sono state identificate le famiglie di composti, PP e SH, che hanno mostrato una rilevante attività di correttori della funzionalità della proteina CFTR mutata. Alcuni di questi composti hanno mostrato una duplice attività, di correttori e di potenziatori, e tale risultato dovrà essere approfondito attraverso ulteriori analisi dell'interazione tra i composti e la proteina CFTR mutata. Lo studio proseguirà con l'ottimizzazione dell'interazione delle molecole con la proteina CFTR sfruttando studi computazionali come il *docking* molecolare. In questa fase del progetto verranno inoltre valutate le proprietà farmacocinetiche (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione) di un pannello scelto di molecole attraverso uno studio *in vivo*. Oltre alla collaborazione con il [Servizio Colture Primarie](#) della Fondazione alcuni test per la valutazione preclinica dei composti verranno esternalizzati a una Contract Research Organization (CRO) che assicura gli standard qualitativi delle analisi.



### Risultati

#### I sottogruppi di molecole detti AL e FLM si sono dimostrati promettenti nel recupero di CFTR mutata

L'approvazione di Kaftrio, composto da due correttori (tezacaftor ed elexacaftor) e un potenziatore (ivacaftor), ha rappresentato un importante progresso nel trattamento della fibrosi cistica (FC).

Rimane tuttavia fondamentale la scoperta di nuovi modulatori per il recupero della proteina CFTR, sia per coloro che hanno mutazioni attualmente prive di un trattamento farmacologico, sia per coloro che, pur avendo mutazioni trattabili con Kaftrio, manifestano effetti collaterali o problemi di tollerabilità ai modulatori disponibili.

Grazie a precedenti finanziamenti di FFC Ricerca ([Molecole 3.0 per la fibrosi cistica fase 1](#), [fase 2](#) e [fase 3](#)), i ricercatori hanno identificato e studiato due gruppi di molecole, dette composti PP e composti SH, in grado di agire come correttori di CFTR con alta efficacia.

In questa quarta fase di progetto, i ricercatori hanno usato tecniche di sintesi chimica e di analisi funzionale per ottimizzare l'interazione tra i nuovi composti e la proteina CFTR. In particolare, i ricercatori si sono focalizzati sull'ottimizzazione della flessibilità e lunghezza delle molecole per renderle più efficienti nel legare la proteina CFTR.

Le nuove molecole così ottenute sono state testate su cellule bronchiali umane di laboratorio e su cellule di epitelio bronchiale provenienti da persone con FC (grazie al [Servizio Colture Primarie](#) di FFC Ricerca).

Mediante cicli di sintesi chimica, sono state generate finora 550 molecole appartenenti alle due famiglie PP e SH. In particolare, sono state identificate due sottofamiglie dei composti PP, dette AL e FLM, particolarmente promettenti per il recupero di CFTR mutata.

I migliori composti PP e SH sono stati testati in combinazione con i correttori provenienti dal progetto [Task Force for Cystic Fibrosis](#), dimostrando la capacità di esprimere un forte effetto sinergico, che li rende promettenti per future combinazioni.



Due composti, PP028 e SH157A, sono stati testati *in vivo* su un modello animale in collaborazione con la *facility* di Farmacologia Traslazionale dell'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) di Genova.

Questi studi hanno indicato che la biodisponibilità orale (cioè la quantità di farmaco assorbita dal sangue e quindi in circolo) è moderata e necessita di essere migliorata.

Il progetto proseguirà nella [fase 5](#), in cui un gruppo selezionato di molecole sarà studiato con saggi funzionali avanzati per valutarne l'efficacia nel ripristino della proteina CFTR e nel migliorare il trasporto mucociliare. Parallelamente, verrà completata l'analisi dei composti SH, per definire meglio quali modifiche chimiche possano renderli più efficaci e sicuri. Anche i due sottogruppi FLM e AL saranno testati per individuare i composti con le migliori proprietà.

## Publicazioni



### **Modulators of anion channels and transporters as alternative therapeutic agents to normalize airway surface liquid in cystic fibrosis** *European Journal of Medicinal Chemistry, 2025, submitted*

European Journal of Medicinal Chemistry 302 (2026) 118325



Review article

#### **Modulators of anion channels and transporters as alternative therapeutic agents to normalize airway surface liquid in cystic fibrosis**

Alessandra Lipani<sup>a</sup>, Fabiana Lo Mascolo<sup>a</sup>, Stefano Giuffrida<sup>a</sup>, Marilia Barreca<sup>a</sup>,  
Roberta Bivacqua<sup>a</sup>, Virginia Spanò<sup>a</sup>, Maria Valeria Raimondi<sup>a</sup>, Anna Borrelli<sup>b</sup>,  
Arianna Venturini<sup>b</sup>, Daniela Guidone<sup>b</sup>, Michele Genovese<sup>b</sup>, Alessandra Montalbano<sup>a</sup>,  
Luis J.V. Galiotta<sup>b,c,\*</sup>, Paola Barraja<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Sciences and Chemical Biology and Pharmaceutical Technology (STEBICEF), University of Palermo, Palermo, Italy

<sup>b</sup> Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzoli, NA, Italy

<sup>c</sup> Department of Translational Medical Sciences (DISMET), University of Naples "Federico II", Naples, Italy

#### ARTICLE INFO

##### Keywords

Cystic fibrosis (CF)  
Cystic fibrosis transmembrane conductance  
regulator (CFTR)  
Airway surface liquid (ASL)  
Ion channels modulators  
Alternative therapies in CF

#### ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is characterized by impaired chloride and bicarbonate secretion due to mutations in the CFTR gene which codes for a plasma membrane anion channel. Defective anion transport in CF is particularly severe in the respiratory system, with impairment of mucociliary clearance, mucus accumulation, and airway obstruction. Pharmacological CFTR modulators, able to rescue mutant CFTR trafficking and gating, have improved the clinical condition of many CF patients, particularly those with F508del mutation. However, there is a substantial number of patients with mutations unresponsive to CFTR modulators. This unmet need has prompted the exploration of alternative therapies to target the basic defect in CF. This review provides a comprehensive overview covering the years 2010-2025 of most prominent advances in the identification of small-molecule inhibitors and activators targeting three potential contributors to airway epithelium ion homeostasis: pendrin (SLC26A4), SLC26A9, and TMEM16A (ANO1). These molecules may represent potential therapeutic agents and/or be important tools of research to understand the pathophysiological role of their target. For pendrin, high-throughput screening yielded novel classes of potent and selective inhibitors including tetrahydropyrazolopyridines and pyrazolo-thiophenesulfonamides. SAR analysis led to the discovery of lead compounds PDSinh-A01 and PDSinh-C01 showing significant activity and favourable drug-like properties. Additionally, 5-benzoyloxy-2-methylbenzofuran compounds have emerged as promising candidates with increased activity and favourable drug-like properties. Though SLC26A9 involvement in chloride secretion remains debated, the identification of the potent and selective inhibitor S9-A13 revealed the role of this transporter in ASL pH regulation via bicarbonate modulation. Pharmacological potentiation of TMEM16A, a calcium activated chloride channel, could be a way to bypass the defective anion transport in CF. To achieve this goal, the ETX001 compound was identified and progressed to clinical trials. TMEM16A inhibitors, such as MONNA, Ani9, and 2-acylaminoalkylthiophene derivatives, have been also identified and represent tools of research to assess the role of TMEM16A in different organs and tissues. Overall, the efforts towards the development of modulators of alternative ion channels and transporters opens new avenues for improving mucociliary clearance in CF.

## Abstract presentati a congressi



- **Identification of new small molecules as correctors of CFTR with F508del mutation in the treatment of cystic fibrosis**  
Poster, Congresso Congiunto delle Sezioni Sicilia e Calabria 2024 della Società Chimica Italiana (SciSiCa2024), Messina, Italy, 2-3 December 2024
- **Novel class 3 CFTR correctors suitable for combinatorial treatments in cystic fibrosis**  
Poster, 20th ECFS Basic Science Conference, Lido di Camaiore, Italy, 26-29 March 2025
- **Small Nitrogen Heterocycles as correctors for F508del-CFTR mutation in Cystic Fibrosis**  
Flash poster presentation, 33rd Annual GP2A Medicinal Chemistry Conference, XIVth Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network Meeting & COST Action OneHealthdrugs, Nantes, France, 11-13 June 2025
- **Identification of new small molecules as F508del-CFTR correctors for the treatment of cystic fibrosis**  
Poster, AMYC-BIOMED 2025, Palermo, Italy, 23-25 June 2025
- **Novel nitrogen-containing heterocycles as CFTR correctors for combinatorial treatment of cystic fibrosis**  
Poster, XXIX National Meeting on Medicinal Chemistry & 16th Young Medicinal Chemists' Symposium, Parma, Italy, 14-17 September 2025

## Rendiconto economico



### PROGETTO STRATEGICO

#### Molecole 3.0 per la fibrosi cistica. Fase 4

#### Nuovi modulatori farmacologici per il recupero della proteina CFTR mutata



**Responsabili:**

**Paola Barraja**

(STEBICEF - Laboratorio di sintesi degli eterocicli, Università di Palermo)

**Luis J. V. Galletta**

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



**Periodo:**

01/01/25 - 31/12/2025



**Grant assegnato:**

€ 181.000



**Usato per:**

- Materiale di consumo € 78.327,01
- Spese viaggio/convegni € 3.308,38
- Borse di studio € 72.143,00
- Servizi scientifici € 27.221,61

€ 181.000



**Saldo (usato per altri progetti):**

€ 0,00



Al grant assegnato ai ricercatori è stata addizionata una quota del 5% per la gestione amministrativa di FFC Ricerca.