

Poster P.01.12

A MITOCHONDRIAL THERAPY FOR MUSCULAR DYSTROPHIES

Bernardi P.*

Università di Padova ~ Padova ~ Italy

Objective of this program is to target mitochondria to cure muscular dystrophies and to translate the advances we made in identifying novel inhibitors of the mitochondrial permeability transition pore (PTP, a key effector of muscle cell death) into effective pharmacological treatments. Our hypothesis is that deregulation of Ca²⁺ homeostasis—however caused—determines mitochondrial dysfunction due to Ca²⁺ overload and oxidative stress. This abnormal situation is initially compensated but over time the adaptive mechanisms are overwhelmed, and onset of overt mitochondrial dysfunction due to PTP opening precipitates fiber death. The rationale is that contrasting PTP opening should defer if not prevent onset of muscle death and favor effective regeneration. Under Telethon support we have established that inhibition of cyclophilin (CyP) D counteracts PTP opening and prevents its detrimental consequences on muscle cell survival in vitro, and in in vivo models of muscular dystrophies. “Pure” CyP inhibitors like NIM811 and Alisporivir (Debio 025) are superior to cyclosporin A because at variance from the latter they do not inhibit calcineurin. The excellent safety profile of Alisporivir suggests that it should be used to treat Ullrich Congenital Muscular Dystrophy (UCMD), Bethlem Myopathy (BM) and Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). We will use muscle fibroblasts from UCMD, BM and DMD patients before and after differentiation into myotubes to assess whether treatment with Alisporivir and novel classes of PTP inhibitors (isoxazoles and benzamides) developed under an independent program are able to restore Ca²⁺ homeostasis and prevent death. Compounds will also be tested for their protective effects in UCMD and DMD zebrafish models in vivo. In case a (pilot) trial with Alisporivir is started within the time frame of this program, we will monitor efficacy of patient treatment ex vivo by assessing mitochondrial function, incidence of apoptosis and muscle regeneration.

Una terapia mitocondriale per le distrofie muscolari

Introduzione. I mitocondri sono le centrali energetiche del nostro organismo, la sede della respirazione cellulare dove viene prodotta la maggior parte dell'ATP, la nostra "moneta" dell'energia. I mitocondri possiedono un canale (il poro di transizione della permeabilità, PTP) che, se si apre in modo inappropriato, causa un corto circuito energetico che compromette la contrattilità muscolare e può causare la morte precoce delle cellule, comprese le fibre muscolari. Questo canale viene attivato dallo stress ossidativo e dall'eccesso di calcio, che sono due dei fattori fondamentali implicati nella patologia delle fibre muscolari che può portare alla loro morte precoce.

Risultati. Abbiamo continuato a studiare gli effetti terapeutici di inibitori già noti del PTP derivati dalla ciclosporina A. A differenza della ciclosporina A questi farmaci (NIM811 e Alisporivir) sono privi di effetti immunosoppressori. Abbiamo anche sviluppato nuovi inibitori di diverse classi chimiche e studiato il loro effetto sulle cellule di pazienti affetti da distrofia del collagene VI e da distrofia di Duchenne e in modelli animali (topo e zebrafish) di queste malattie. Abbiamo chiarito in modo inequivocabile che Alisporivir e NIM811 sono molto più efficaci della ciclosporina perchè, a differenza di quest'ultima, non inibiscono la calcineurina e quindi non hanno gli effetti negativi che ha la ciclosporina sulla rigenerazione muscolare.

Prospettive. Alisporivir è un farmaco ben tollerato e con un ottimo record di sicurezza. I nostri studi forniscono una solida base scientifica per il suo impiego nelle distrofie muscolari. Lo sviluppo di nuove molecole che hanno un effetto additivo con Alisporivir dovrebbe portare ad un aumento delle opzioni terapeutiche.

Zulian, A., Schiavone, M., Giorgio, V. and Bernardi, P. (2016) Forty years later: mitochondria as therapeutic targets in muscle diseases, *Pharmacol. Res.* 113, 563-573

Schiavone, M., Zulian, A., Menazza, S., Petronilli, V., Argenton, F., Merlini, L., Sabatelli, P. and Bernardi, P. (2017) Alisporivir rescues defective mitochondrial respiration in Duchenne muscular dystrophy, *Pharmacol. Res.* 125, 122-131

Carraro, M., Checchetto, V., Szabó, I. and Bernardi, P. (2019) F-ATP Synthase and the Permeability Transition Pore: Fewer doubts, more certainties, *FEBS Lett.* 593, 1542-1553

Šileikytė, J., Devereaux, J., de Jong, J., Schiavone, M., Jones, K., Nilsen, A., Bernardi, P., Forte M.A. and Cohen, M. (2019) Second generation inhibitors of the mitochondrial permeability transition pore with improved plasma stability, *ChemMedChem*, in press

Distrofia di Ullrich; Distrofia di Duchenne

Coordinator: Paolo Bernardi

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2017

Telethon Project (nr):

GGP17092

Disease Name:

Ullrich Congenital MD; Duchenne MD

Keywords:

Muscular Dystrophy, Mitochondria, Permeability Transition