

Poster P.23.148

A THERAPEUTIC APPROACH FOR RARE GENODERMATOSES CAUSED BY ABERRANT CONNEXIN HEMICHANNELS

Mammano F., Salvatore A.M.*

Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) ~ Roma (Monterotondo) e Napoli ~ Italy

Mutations in connexin genes expressed in epidermal keratinocytes cause a variety of rare genodermatoses, ascribed to keratinocyte proliferation and/or differentiation defects, that range in severity from increases in skin thickness, to life-threatening and fatal barrier break down. In particular, some “leaky” or abnormally active hemichannels comprising pathological connexin 26 (Cx26) variants are causally linked to keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome (OMIM #148210), a devastating disease. For this and numerous other hemichannel-related pathologies, there is a compelling need to develop connexin-specific therapeutics. The availability of mouse models for this specific pathology combined with accessibility of epidermal connexins to pharmacological interference by both systemic and topical delivery, offer a significant opportunity to validate new drug candidates.

Antibodies are the most successful affinity tools used today, in both fundamental and applied research. The ability of antibodies to bind an antigen with a high degree of affinity and specificity is leading them to become the largest and fastest growing class of therapeutic proteins. Our published results indicate that submicromolar concentrations of a human-derived scFv-Fc antibody, named abEC1.1, selected from a combinatorial phage display library, inhibit aberrant Cx26 hemichannels.

The overall goal of this proposal is to determine the efficacy of systemic and topical administration of this antibody, and its variant with a mouse Fc, to mutant mice harboring Cx26 mutations that generate aberrant hemichannels responsible for KID syndrome. The knowledge gained with these studies (i) will have a critical translational impact for patients affected by currently incurable skin conditions and (ii) will help elucidating the mechanisms underlying the etiopathogenesis of KID syndrome and related diseases.

TITOLO: Un approccio terapeutico per genodermatosi rare causate da emicanali aberranti di connessine espressi nell'epidermide

ABSTRACT: Le mutazioni nei geni delle connessine espresse nei cheratinociti epidermici causano una varietà di genodermatosi rare, dovute a proliferazione dei cheratinociti e / o difetti di differenziamento, che variano in gravità da semplici aumenti di spessore della pelle fino a abbattimento della barriera protettiva fornita dalla pelle con rischio di morte. In particolare, alcuni canali di membrana formati da connessine, e noti come “emicanali”, risultano anormalmente attivi in relazione a varianti patologiche della connessina 26 (Cx26) che sono la causa della sindrome da sordità, cheratite eittiosi (KID, OMIM # 148210), una malattia devastante. Per questa come pure per numerose altre patologie legate a mutazioni degli emicanali di connessine, vi è un bisogno impellente di sviluppare terapie mirate. La disponibilità di modelli murini per questa patologia specifica combinata con l'accessibilità delle connessine epidermiche a terapie farmacologiche sia sistemiche che topiche offrono una valida opportunità per la ricerca di nuovi farmaci. Gli anticorpi monoclonali sono gli strumenti ad alta affinità e specificità di maggior successo sia nella ricerca fondamentali che nelle applicazioni mediche. La capacità degli anticorpi di legare un antigene con un alto grado di affinità e specificità li sta portando diventare la classe dominante di proteine terapeutiche in più rapida crescita. I nostri risultati già pubblicati indicano che concentrazioni sub-micromolari di un anticorpo scFv-Fc di origine umana, denominato abEC1.1, selezionato da una libreria combinatoria di esposizione su fagi,

inibisce gli aberranti che causano la sindrome KID. L'obiettivo generale di questo progetto è determinare l'efficacia dell'amministrazione sistemica e topica di questo anticorpo, nella sua variante murina, a topi che esprimono emicanali mutanti di Cx26 responsabili della sindrome KID. Le conoscenze acquisite con questi studi (1) avranno un impatto traslazionale critico per i pazienti affetti da malattie della pelle attualmente incurabili e (2) contribuiranno a chiarire i meccanismi alla base della sindrome KID e delle patologie ad essa correlate.

1. E. Lilly, C. Sellitto, L. M. Milstone, T. W. White, Connexin channels in congenital skin disorders. *Seminars in cell & developmental biology* 50, 4-12 (2016).
2. M. A. Retamal, E. P. Reyes, I. E. Garcia, B. Pinto, A. D. Martinez, C. Gonzalez, Diseases associated with leaky hemichannels. *Frontiers in cellular neuroscience* 9, 267 (2015).
3. L. Xu, A. Carrer, F. Zonta, Z. Qu, P. Ma, S. Li, F. Ceriani, D. Buratto, G. Crispino, V. Zorzi, G. Ziraldo, F. Bruno, C. Nardin, C. Peres, F. Mazzarda, A. M. Salvatore, M. Raspa, F. Scavizzi, Y. Chu, S. Xie, X. Yang, J. Liao, X. Liu, W. Wang, S. Wang, G. Yang, R. A. Lerner, F. Mammano, Design and Characterization of a Human Monoclonal Antibody that Modulates Mutant Connexin 26 Hemichannels Implicated in Deafness and Skin Disorders. *Frontiers in molecular neuroscience* 10, 298 (2017).
4. G. Ziraldo, D. Buratto, Y. Kuang, L. Xu, A. Carrer, C. Nardin, F. Chiani, A. M. Salvatore, G. Paludetti, R. A. Lerner, G. Yang, F. Zonta, F. Mammano, A Human-Derived Monoclonal Antibody Targeting Extracellular Connexin Domain Selectively Modulates Hemichannel Function. *Frontiers in physiology* 10, 392 (2019).

Sindrome da cheratite, ittiosi e sordità (KID)

Coordinator: Fabio Mammano

Duration (N. Years): 2

Starting year: 2019

Telethon Project (nr):

GGP19148

Disease Name:

Keratitis-Ichthyosisdeafness (KID) Syndrome

Keywords:

CONNEXIN 26, GENODERMATOSIS, THERAPEUTIC ANTIBODY