

De Onderzoeksgroep
Organische Chemie

nodigt U graag uit op de openbare verdediging van het proefschrift van

Debora Iaculli

ter behaling van de graad van Doctor in de wetenschappen

Titel van het proefschrift:

**Design and development of
Pannexin1 and Connexin43 (hemi)channel peptide inhibitors**

Promotor:
Prof. dr. Steven Ballet (VUB)

De verdediging heeft plaats op
**Maandag 24 maart 2025 om 17u in
auditorium I.2.01**

Samenstelling van de jury

Prof. dr. Ann Massie (VUB, voorzitter)
Prof. dr. Charlotte Martin (VUB, secretaris)
Prof. dr. Ulrich Hennecke (VUB)
Prof. dr. Marc Vendrell (The University of
Edinburgh, VK)
Prof. dr. Stéphane P. Vincent (UNamur)

Curriculum vitae

Debora Iaculli behaalde haar Master diploma in Chemie aan de Universiteit van Bologna, Italië. In 2020 trad ze als PhD-student toe tot de Onderzoeksgroep Organische Chemie (ORGC) aan de VUB, waar ze werkte aan het Europese FET-project PANACHE. Gedurende haar PhD publiceerde ze vier artikelen in peer-reviewed tijdschriften (twee als eerste auteur). Ze presenteerde haar werk via zeven poster- en twee mondelinge presentaties op internationale conferenties en kreeg een posterprijs op de 13e IPS in Brisbane (2023). Debora begeleidde drie masterstudenten, naast het assisteren van meerdere cursussen.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Membraangebonden kanaalvormende eiwitten zijn essentieel voor cellulaire communicatie en hun modulatie biedt een opportuniteit voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Onder deze eiwitten zijn Connexin43 (Cx43) en Pannexin1 (Panx1) belangrijke spelers in zowel “gezonde” fysiologische intercellulaire communicatie als communicatie gerelateerd aan pathologieën. Selectieve modulatie van Cx43 en Panx1 activiteit vertegenwoordigt dus een potentiële therapeutische benadering. Een handvol modulatoren van Panx1 en Cx43 (hemi)kanaalactiviteit waren al bekend (bv. ¹⁰Panx1 en CT10, respectievelijk), hoewel ze een aantal nadelen hadden zoals een gebrek aan selectiviteit, proteolytische instabiliteit of een remming van fysiologische (niet-pathologische) communicatie en activiteit. Dit onderzoek was gericht op de ontwikkeling van een nieuwe generatie connexine- en pannexine(hemi)kanaalinhibitoren als potentiële kandidaat-geneesmiddelen voor de behandeling van hart- en leverziekten. Van de bekende modulatoren waren peptidemimetica die delen van de oorspronkelijke sequenties van Cx43 en Panx1 nabootsen van bijzonder belang, aangezien deze een veelbelovende remmende activiteit hebben vertoond in zowel in vitro als in vivo experimenten. Daarom werd de identificatie van nieuwe peptide inhibitoren van Cx43 en Panx1 bereikt door peptidemimetica te synthetiseren van de native sequenties van de twee eiwitten en deze te testen op in vitro remming van ATP-afgifte, een belangrijke indicator van (hemi)kanaalactiviteit. Om enkele van de bovengenoemde beperkingen te overwinnen, werd een reeks chemische strategieën gebruikt om de geïdentificeerde leidpeptiden conformationeel en proteolytisch te stabiliseren. Onder deze strategieën gebruikte men bijvoorbeeld het gebruik van D-aminozuren en cyclisatie door disulfiden of triazoolbruggen in verbindingen met een halfwaardetijd van meer dan 24 uur. Meerdere nieuwe Panx1 afgeleide verbindingen verminderen ATP afgifte bij concentraties variërend van 1 tot 300 μ M, waarbij sommige veelbelovende ontstekingsremmende in vitro activiteit vertoonden. Proteolytisch stabiele verbindingen op basis van de lead CT10 vertoonden activiteit bij nog lagere concentraties (100 nM). Voorlopige in vivo-experimenten onthulden het therapeutische potentieel van de peptiden.