

Forschung zur RNA-Therapie bei Mukoviszidose mit Adolf-Windorfer-Preis ausgezeichnet

Zu den Möglichkeiten einer genetischen Therapie bei Mukoviszidose wird aktuell an verschiedenen Universitäten geforscht, ein besonders vielversprechender Ansatz ist der von Dr. Suki Albers-Fomenko (Universität Hamburg). Die Wissenschaftlerin und ihre Arbeitsgruppe haben Patienten mit den seltenen CFTR-Nonsense-Mutationen im Fokus und forschen zum Einsatz veränderter tRNAs zur zielgerichteten Korrektur dieser Mutationen. Für diese innovative Arbeit, die kürzlich in der Fachzeitschrift Nature publiziert wurde, zeichnet der Mukoviszidose e.V. Suki Albers-Fomenko stellvertretend für die Autorengruppe mit dem diesjährigen Adolf-Windorfer-Preis aus. (Mukoviszidose - Cystische Fibrose, CF)

Nonsense-Mutation bei CF bewirkt Abbruch der CFTR-Herstellung

Nonsense-Mutationen bewirken über ein Stopp-Signal (Terminationscodon) an falscher Stelle eine vorzeitige Beendigung der Proteinherstellung bei der Ablesung des Protein-codierenden Gens. Im Fall der Mukoviszidose führt eine solche Mutation, die rund fünf Prozent der Betroffenen in Deutschland tragen, zu einem vorzeitigen Abbruch der CFTR-Herstellung, sodass es nicht ausreichend aktive CFTR-Kanäle in der Zellmembran gibt. Daher profitieren Mukoviszidose-Patienten mit zwei Nonsense-Mutationen nicht von der CFTR-Modulatortherapie.

Veränderte tRNA erkennt und überliest falsche Stopp-Signale im CFTR-Gen

Im aktuellen Projekt stellt die Arbeitsgruppe um Suki Albers-Fomenko eine Strategie vor, bei der natürliche tRNAs (Transfer-RNA) so modifiziert wurden, dass sie falsche Stopp-Signale im CFTR-Gen erkennen und überlesen. Diese sogenannten Suppressor tRNAs konnten mithilfe von Lipidnanopartikeln (LNPs) intratracheal oder intravenös Mäusen verabreicht werden und führten zur Produktion eines vollständigen CFTR-Proteins trotz einer Nonsense-Mutation. Ein wichtiges Ergebnis war hierbei, dass kein Überlesen von echten Stopp-Signalen beobachtet werden konnte, ein essenzieller Aspekt hinsichtlich der Sicherheit solcher „Read-Through“-Therapien. Auch in Zellsystemen (hier Untersuchungen der CFTR-Mutationen S466X, R533X und R1162X) und an Nasenepithelzellen von Menschen mit Mukoviszidose (mit R1162X-Mutation) wurden die modifizierten tRNAs untersucht. Hierbei führten die Suppressor tRNAs zu einer Produktion und Funktion von CFTR, die über dem therapeutischen Schwellenwert liegt.

Perspektive: individuelle, mutationsspezifische Therapieoptionen mit tRNAs

Die in der Arbeit publizierten Ergebnisse zeigen, dass tRNA-basierte Therapien für ein gezieltes Überlesen von Nonsense-Mutationen bei Mukoviszidose und anderer durch Nonsense-Mutationen verursachter genetischer Erkrankungen grundsätzlich funktionieren können und ein hohes Maß an Sicherheit im Hinblick auf die Beachtung echter Stopp-Signale liefern. Da die Korrektur von Nonsense-Mutationen an verschiedenen Stellen innerhalb des CFTR-Gens den Einbau unterschiedlicher Aminosäuren erfordert, werden dafür maßgeschneiderte tRNAs entwickelt, die die mutierte Aminosäure ersetzen. Der tRNA-Therapieansatz kann daher individuell und mutationsspezifisch angewendet werden.

Die weitere Forschung der Arbeitsgruppe wird mit Spannung erwartet. Teile des wegweisenden Projekts resultieren aus dem vom Mukoviszidose e.V. in 2021 finanzierten Forschungsprojekt „RNA-basierte Methode zur zielgerichteten Korrektur von CFTR-Nonsense-Mutationen“ (<https://www.muko.info/mukoviszidose/fuer-journalisten/einzelansicht-der-pressesemi...>).

Der Adolf-Windorfer-Preis

Der mit 5.000 Euro dotierte Adolf-Windorfer-Preis wird einmal jährlich für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Erforschung und der Therapie der Mukoviszidose vergeben. Finanziert wird der Preis im jährlichen Wechsel von den regionalen Selbsthilfegruppen und Landesverbänden des Bundesverbands, im Jahr 2024 von den Regionalgruppen Rostock und Neubrandenburg im Mukoviszidose e.V. Die Preisverleihung erfolgt im Rahmen der Mukoviszidose-Tagung in Wustrow, die vom 29.11.-01.12.2024 stattfindet.

Zur Publikation der Arbeitsgruppe „Engineered tRNAs suppress nonsense mutations in cells and in vivo“: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37258671/>

Weitere Informationen zum Adolf-Windorfer-Preis und zu bisherigen Preisträgern:
<https://www.muko.info/angebote/forschungsfoerderung/adolf-windorfer-preis>

Über Mukoviszidose

In Deutschland sind mehr als 8.000 Kinder, Jugendliche und Erwachsene von der unheilbaren Erbkrankheit Mukoviszidose betroffen. Durch eine Störung des Salz- und Wasserhaushalts im Körper bildet sich bei Mukoviszidose-Betroffenen ein zähflüssiges Sekret, das Organe wie die Lunge und die Bauchspeicheldrüse irreparabel schädigt. Jedes Jahr werden in Deutschland etwa 150 bis 200 Kinder mit der seltenen Krankheit geboren.

Über den Mukoviszidose e.V.

Der Mukoviszidose e.V. vernetzt die Patienten, ihre Angehörigen, Ärzte, Therapeuten und Forscher. Er bündelt unterschiedliche Erfahrungen, Kompetenzen sowie Perspektiven mit dem Ziel, jedem Betroffenen ein möglichst selbstbestimmtes Leben mit Mukoviszidose ermöglichen zu können. Damit die gemeinsamen Aufgaben und Ziele erreicht werden, ist der gemeinnützige Verein auf die Unterstützung engagierter Spender und Förderer angewiesen.