

Grundlegend neuer Therapieansatz gegen Mukoviszidose: Nanobody repariert Zelldefekt

Gemeinsame Pressemitteilung von Charité und FMP

Ein winziger Antikörperbaustein könnte die Behandlung von Mukoviszidose grundlegend verändern: Forschenden ist es erstmals gelungen, einen sogenannten Nanobody zu entwickeln, der direkt in menschliche Zellen eindringt und den am häufigsten fehlerhaften Chloridkanal bei Mukoviszidose reparieren kann. Der neue Therapieansatz wurde gemeinsam von Teams der Charité - Universitätsmedizin Berlin und des Leibniz-Forschungsinstituts für Molekulare Pharmakologie (FMP) entwickelt. Veröffentlicht sind die Ergebnisse jetzt im Fachmagazin *Nature Chemical Biology**.

Das Krankheitsbild der Mukoviszidose – auch Cystische Fibrose (kurz CF) genannt – beruht auf Gendefekten im sogenannten CFTR-Kanal. Er reguliert den Wasser- und Salztransport in der Lungenschleimhaut und sorgt für die Bildung ausreichend flüssigen Schleims. Bei etwa 90 Prozent der Mukoviszidose-Patient:innen liegt eine als F508del bezeichnete Mutation im CFTR-Kanal vor, das heißt, in seiner Proteinkette fehlt an Position 508 eine einzelne Aminosäure. Diese Veränderung führt dazu, dass CFTR falsch gefaltet und im Inneren der Zelle vorzeitig abgebaut wird, statt als Kanal in der Zellmembran der Atemwege zu arbeiten. Betroffene haben dadurch zähen Schleim in der Lunge, Erreger können nicht mehr gut abtransportiert werden. Die Folge ist eine chronische Infektion und Entzündung der Atemwege, die zu einem fortschreitenden Verlust der Lungenfunktion führt – im schlimmsten Fall macht das eine Lungentransplantation nötig.

Prof. Marcus Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin an der Charité, hat mit seinem Team in den letzten Jahren maßgeblich dazu beigetragen, die Behandlung von Mukoviszidose durch eine Therapie mit drei niedermolekularen Wirkstoffen (CFTR-Modulatoren) spürbar zu verbessern: Mithilfe der Dreifachtherapie aus Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor (ETI) kann die Funktionsweise des CFTR-Kanals auf etwa 50 Prozent des normalen Werts angehoben werden. Die chronische Entzündung und Infektion der Lunge bestehen aber häufig fort, zudem gibt es Patient:innen, bei denen diese Therapie nicht wirkt oder die sie nicht vertragen.

Ein Antikörper als Reparatur Helfer

Für diese Gruppe könnte es künftig weitere Behandlungsoptionen geben: Das Team um den Chemiker Prof. Christian Hackenberger vom Leibniz-FMP hat im Labor ein neues Molekül entwickelt, das das fehlgefaltete CFTR direkt im Zellinneren stabilisiert. Hierbei handelt es sich um einen Nanobody – ein winziger, aber stabiler Antikörperbaustein, der sich präzise an definierte Oberflächen von Proteinen anlagern kann. Dieser wird chemisch mit einem „Transportsignal“, sogenannten zellpenetrierenden Peptiden, versehen, die ihm helfen, direkt in Schleimhautzellen der Lunge einzudringen. Dort bindet der Nanobody an das defekte Kanal-Protein und hilft ihm, die richtige Form anzunehmen.

Die Forschenden konnten zeigen, dass sich der Nanobody in Zellen, die von Mukoviszidose-Patient:innen stammten, über mindestens 24 Stunden an den mutierten CFTR-Kanal heftete. Die

Zellen schädigte er dabei nicht. Funktionelle Untersuchungen belegten zudem, dass der korrigierte Kanal wieder Chlorid über die Zellmembran transportierte.

Kombination aus Dreifachtherapie und Nanobody

In Kombination mit der etablierten ETI-Dreifachtherapie zeigte der Nanobody in diesen Zellkulturen einen ausgeprägten Synergieeffekt: Während die ETI-Wirkstoffe die Funktion des defekten CFTR-Kanals im Mittel etwa zur Hälfte wiederherstellten, ließ sich die Kanal-Aktivität durch die zusätzliche Gabe des Nanobodys auf knapp 90 Prozent des Normalniveaus steigern.

Damit zeigt die Studie, dass von außen zugegebene zellgängige Nanobodys krankheitsrelevante, fehlgefaltete Proteine im Inneren von Zellen stabilisieren und ihre Funktion wiederherstellen können. „Es handelt sich, neben dem präklinischen Machbarkeitsnachweis einer Reparatur des CFTR-Kanals, um das erste Beispiel eines funktionalen zellpermeablen Antikörpers: Bisher wurden zellgängige Nanobodys vor allem zum Sichtbarmachen intrazellulärer Zielstrukturen oder zur gezielten Abtötung von Zellen eingesetzt“, sagt Christian Hackenberger.

„Da die Nanobodys direkt im Bereich der F508del-Mutation binden, ermöglichen sie es, die Reifungsstörung der CFTR-Kanäle noch gezielter zu behandeln“, sagt Marcus Mall. „Durch diesen neuen Wirkmechanismus lässt sich die CFTR-Funktion in Kombination mit den bestehenden CFTR-Modulatoren deutlich besser korrigieren. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass mit diesem neuen Ansatz sogar eine vollständige Normalisierung der CFTR-Funktion möglich ist. Dies wäre ein weiterer Durchbruch für die Therapie der Mukoviszidose.“ Die Arbeit eröffnet neue Möglichkeiten, die Behandlung von Mukoviszidose weiter zu verbessern – und legt zugleich den Grundstein für breitere therapeutische Anwendungen.

Perspektiven über Mukoviszidose hinaus

Bis zu einer klinischen Anwendung des Ansatzes bei Mukoviszidose müssen jedoch noch zentrale Fragen gelöst werden, etwa eine geeignete Formulierung für eine inhalative Anwendung und eine effiziente Durchdringung des zähen CF-Schleims. Zudem ist noch unklar, wie der Nanobody im Körper wirkt und wie das Immunsystem auf eine Nanobody-Behandlung reagiert. Diese Herausforderungen werden aktuell im Sonderforschungsbereich 1449 „Dynamische Hydrogele an Biogrenzflächen“ bearbeitet, in dessen Rahmen auch die aktuellen Ergebnisse entstanden sind.

Der Ansatz einer intrazellulären Nanobody-Therapie könnte auch über Mukoviszidose hinaus bei anderen seltenen genetischen Krankheiten hilfreich sein, bei denen Proteinfehlfaltung eine Rolle spielt und für die es bisher kaum wirksame Behandlungen gibt.

*Franz L et al. A Cell-Permeable Nanobody to Restore F508del Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Activity. Nat Chem Biol 2026 Apr 17. doi: 10.1038/s41589-026-02199-w

Über Mukoviszidose

Mukoviszidose oder Cystische Fibrose ist eine der häufigsten tödlich verlaufenden Erbkrankheiten weltweit. In Deutschland sind bis zu 8.000 Kinder, Jugendliche und Erwachsene davon 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 schädigt. Das führt zu einem fortschreitenden Verlust der Lungenfunktion und Atemnot, was die Lebenserwartung trotz verbesserter Behandlungsansätze noch immer deutlich senkt. Jedes Jahr werden in Deutschland etwa 150 bis 200 Kinder mit der seltenen Krankheit geboren. Ein Test auf Mukoviszidose ist Teil des Neugeborenen-Screenings.

Links:

[Originalpublikation](#)

[Bessere Mukoviszidose-Behandlung ist Science Breakthrough of the Year \(Pressemitteilung vom 07.11.2022\)](#)

[Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin \(Charité\) AG Hackenberger \(FMP\)](#)