

## Hoffnung für Mukoviszidose-Betroffene mit seltenen Mutationen: innovativer Forschungsansatz zu RNA-Einsatz

**Einen Therapieansatz für Mukoviszidose-Betroffene mit seltenen Nonsense-Mutationen zu entwickeln, ist Ziel der Arbeitsgruppe um Dr. Suki Albers, Universität Hamburg. Speziell für diese Mutationen synthetisierte RNAs sollen in CF-Zellen den krankheitsbedingten Abbruch der CFTR-Protein-Produktion korrigieren. Der Mukoviszidose e.V. unterstützt dieses ambitionierte Projekt im Rahmen seiner Forschungsförderung mit 125.320 Euro. (Mukoviszidose: Cystische Fibrose, CF. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)**

Die Einführung verschiedener CFTR-Modulatoren in der Mukoviszidose-Therapie verbessert die Behandlungsmöglichkeiten für eine wachsende Gruppe von Betroffenen kontinuierlich. Doch es gibt Patienten, die nicht von den Modulator-Therapien profitieren, u.a. diejenigen mit seltenen Mutationen auf dem CFTR-Gen. Zu ihnen gehören beispielsweise die Träger von seltenen CFTR-Nonsense-Mutationen, in Deutschland rund zwei bis fünf Prozent der Mukoviszidose-Betroffenen. Genau diese Patientengruppe adressiert das neue Forschungsprojekt der Arbeitsgruppe um Albers.

### **Speziell designte RNAs sollen den Abbruch der mRNA-Ablesung verhindern**

CFTR-Nonsense-Mutationen führen dazu, dass die mRNA-Ablesung vorzeitig stoppt und es dadurch zu einem Abbruch der Proteinbildung kommt: Es wird kein funktionales CFTR-Protein hergestellt. Um den vorzeitigen Stopp der Proteinbildung bei einer CFTR-Nonsense-Mutation zu verhindern, arbeiten die Wissenschaftler an der Entwicklung von RNAs, die ein Durchlesen (Read Through) der mRNA ermöglichen. Durch das Überlesen von Stopp-Signalen mithilfe dieser spezifischen RNAs soll es gelingen, mehr vollständige CFTR-Kanäle in der Zelle zu produzieren und damit eine Therapie für Patienten mit CFTR-Nonsense-Mutationen zu entwickeln. Die Entwicklung der RNAs erfolgt zunächst für die in Deutschland häufigsten Nonsense-Mutationen R553X, G542X und W1282X. Eine Anwendung dieses Ansatzes ist jedoch nicht auf einzelne Nonsense-Mutation beschränkt, sondern kann durch Anpassung der RNA-Moleküle auch für andere Mutationen entwickelt werden.

### **Test der RNAs in CF-Zellkulturen**

Bei der Durchführung ihres Forschungsprojekts kooperieren die Wissenschaftler mit vier Mukoviszidose-Zentren in Deutschland, um von deren CF-Patienten mit Nonsense-Mutationen Zellmaterial durch Nasenabstriche zu gewinnen und in Zellkulturen zu testen. Die in der ersten Projektphase entwickelten RNAs werden hierzu in Nasen-Epithelzellen von CF-Patienten mit den Mutationen R553X, G542X und W1282X untersucht.

Die passende RNA wird in die Epithelzellen eingebracht. Der korrekte Einbau der einzelnen Bestandteile (Aminosäuren) in das CFTR-Protein wird anschließend mithilfe einer Massenspektrometrie kontrolliert. Mittels eines Ribosomen Profiling wird dann der Prozess der Proteinbildung untersucht. Im Ribosomen Profiling kann diese Aktivität verfolgt werden, so dass erkennbar wird, ob die Einbringung der RNAs das Durchlesen an der richtigen Stelle der CFTR-mRNA veranlasst und auch, ob natürliche Stopp-Codons fälschlicherweise überlesen werden.

## **Perspektive für klinische Anwendung der RNA-Therapie**

Bestätigen die Versuchsergebnisse die Vermutung, dass diese RNAs den vorzeitigen Abbruch der CFTR-Protein-Produktion überwinden und zur Ausbildung von funktionalen CFTR-Kanälen in den Zellen führen, eröffnen sich für diesen innovativen Forschungsansatz konkrete klinische Anwendungsperspektiven: Die Arbeitsgruppe um Albers konnte im Rahmen ihrer Vorarbeiten bereits Kontakte zu einem international renommierten Unternehmen mit Expertise auf dem RNA-Gebiet aufbauen.

Weitere Informationen zur tRNA-Forschung an der Universität Hamburg: <https://idw-online.de/de/news771376>

Weitere Informationen zur Forschungsförderung des Mukoviszidose e.V.: <https://www.muko.info/angebote/forschungsfoerderung/>

## **Hintergrund-Informationen**

Über Mukoviszidose

In Deutschland sind bis zu 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. Die Mukoviszidose Institut gGmbH ist eine hundertprozentige Tochter des Mukoviszidose e.V.