

Modulation des molekularen Hsp90-Aha1 Chaperon Systems zur Korrektur der Faltungsdefizienz des CFTR Delta-F508 Proteins bei Cystischer Fibrose

Beteiligte Wissenschaftler: PD Dr. Wolfgang Obermann (Bochum) in Kooperation mit Prof. Wolf-Michael Weber, Münster und Martina Gentsch, North Carolina/ USA

Laufzeit: 01.05.2011-31.01.2015

Fördervolumen: 180.000 €

Ziel des Projekts: Die Mukoviszidose gehört zu den seltenen genetischen Erkrankungen und betrifft eines von etwa 2000 bis 3000 Neugeborenen. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch die Akkumulation eines zähen Schleimes in der Lunge, der die Atemfunktion beeinträchtigt und zu bakteriellen Infektionen führt. Die weitaus häufigste molekulare Ursache ist der Verlust der Aminosäure Phenylalanin an der Position 508 des Proteins CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), einem Chlorid Kanal des Lungenepithels. Als Folge der Mutation wird der fehlerhafte, aber noch teilweise funktionelle CFTR Kanal von sogenannten Chaperon-Proteinen als fehlerhaft erkannt, entsprechend markiert und von der Zelle abgebaut. Der Verlust des mutierten CFTR Kanals führt zur Abnahme von Chlorid- und Wassergehalt des Lungenschleims, wodurch seine Viskosität zunimmt.

Ziel des Forschungsprojekts ist es, den Abbau des CFTR Delta-F508 Proteins zu verhindern, indem durch pharmazeutische Wirkstoffe das Chaperon-System¹ unwirksam gemacht werden soll. Dadurch soll der Abbau des mutierten CFTR Proteins verhindert und damit die Chloridkanal-Aktivität erhöht werden, um die Mukoviszidose zu lindern.

Aus einer Wirkstoffbibliothek mit 14.400 chemischen Substanzen, haben die Forscher im Rahmen des Projektes mit Hilfe der ALPHA (Amplified Luminescence Proximity Homogeneous Assay) Screen Technologie zunächst elf Verbindungen isoliert, die den Komplex aus dem molekularen Chaperon Hsp90 und seinem Ko-Chaperon Partner Aha1 hemmen. Diese Substanzen wurden anschließend in verschiedenen in-vitro Testsystemen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht, die Chloridkanal Aktivität in den Zellen trotz CFTR Delta F508 Mutation zu erhöhen.

Durch diese Screening Methode konnten zwei Substanzen identifiziert werden, die zu einer Erhöhung der Kanalaktivität führen. Zusammen mit dem bekannten Korrektor VX-809 führten diese Verbindungen im Testsystem zu einer synergistischen, also verstärkten Wirkung. Weitere Untersuchungen der Substanzen an Frosch Oozyten und an Primärzellen eines Mukoviszidose Patienten mit CFTR delta F508 Mutation konnte eine Leitsubstanz identifiziert werden, die in allen drei beschriebenen Testsystemen die Chloridkanal-Aktivität in Zellen mit dem mutierten CFTR delta F508 Protein erhöht und damit als Ausgangssubstanz für einen Wirkstoff zur Behandlung der Mukoviszidose dienen kann.

¹ Das für CFTR zuständige Chaperon System besteht aus einem Komplex aus dem molekularen Chaperon Hsp90 und seinem Ko-Chaperon Partner Aha1