

# Entwicklung einer kausalen CF-Therapie durch CFTR-aktivierende „Nanobodies“

**Beteiligte Wissenschaftler:** Dr. Cedric Govaerts and Dr. Jan Steyaert; Universität Brüssel, Prof. Marcus Mall, Heidelberg, Prof. John R. Riordan, Chapel Hill, USA

**Laufzeit:** 36 Monate; 7/12 – 12/17. Die Laufzeit wurde zweimal kostenneutral verlängert (Begründung: inhaltliche Erweiterung der mit dem geförderten Projekt verbundenen Gesamtfragestellung und damit einhergehende zeitliche Verschiebung)

**Kosten:** **189.300 €**

**Hintergrund und Projektidee:** Das  $\Delta F508$ -CFTR-Protein wird aufgrund seiner Mutation erheblich destabilisiert und falsch gefaltet. Diese fehlerhafte Struktur wird von zellulären Kontrollmechanismen erkannt und das entsprechende Protein frühzeitig abgebaut statt in die Zellmembran eingebaut zu werden. Eine durch viele Forscher verfolgte Strategie besteht darin diese Kontrollmechanismen künstlich zu blockieren. Das fehlerhafte CFTR Protein würde dann in die Zellmembran eingebaut und könnte seine Funktion in der Membrane erfüllen und als CFTR-Kanal Chlorid Ionen transportieren. Allerdings ist diese „Überlistung“ der zellulären Kontrollmechanismen nur sehr kurzlebig, denn die vorhandene Instabilität des mutierten Proteins führt unter physiologischen Bedingungen dennoch zur Inaktivierung des Kanals in der Membran und schließlich zu seinem Abbau. Deshalb ist es für die CF-Therapie entscheidend  $\Delta F508$ -CFTR zu stabilisieren, um das Problem an der Wurzel zu bekämpfen statt es nur vorübergehend zu beheben. Nach bestem Wissen der Antragsteller sind ihre Nanobodies (spezielle Antikörper, die in Lamas vorkommen) das erste Beispiel von CFTR-spezifischen Molekülen mit einer deutlich stabilisierenden Wirkung, die daher neue therapeutische Pfade eröffnen können.

## Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend kann man sagen, dass durch das Projekt verschiedene Nanobodies gefunden werden konnten, die spezifisch an die NBD1 Domäne des CFTR Proteins binden und dadurch das CFTR Protein stabilisieren können. Die Nanobody-spezifischen Bindeeigenschaften ermöglichen sogar die Kombination von verschiedenen Nanobodies, so dass der stabilisierende Effekt erhöht werden kann (additiver Effekt der Nanobodies).

Mit den nun in dem Projekt identifizierten Nanobodies stehen den Forschern verschiedene Wege offen, das Projekt sinnvoll weiterzuführen, um einen Wirkstoff zur Therapie von Patienten mit  $F508del$  CFTR Mutation zu entwickeln. Ob Nanobodies selber als Medikamente entwickelt werden, oder ob die Nanobodies zukünftig nur zum „Abgucken“ der Bindeeigenschaft und diese Information dann für eine Substanz-Datenbanksuche verwendet werden, ist dabei unerheblich. Beide Wege stehen offen und sind vielversprechend zur Entwicklung einer Therapie für Patienten mit  $F508del$  Mutation.