

Projekttitle: **Verbesserung der F508del-CFTR-vermittelten Restchloridleitfähigkeit durch die Glykosylierungsenzyme der MGAT-Familie**

Beteiligte Wissenschaftler: PD Dr. rer. nat. Frauke Stanke

Projektnummer: **1503**

Laufzeit: 33 Monate
April 2015 – Dezember 2017
Verlängert bis März 2018

Beantragte Kosten: **173.450 €**

Ziel des Projekts:

Membranproteine wie das Mukoviszidoseprotein CFTR müssen innerhalb einer Zelle einen definierten Reifungsweg beschreiten, der ausgehend von der Genbotschaft über verschiedene Zwischenstufen ein reifes, durch komplexe Zuckerreste verändertes funktionelles Protein herbringt, das als Salz- und Bicarbonattransporter an der Oberfläche polarisiert wachsender Zellen wirkt. Vorarbeiten haben nahegelegt, dass die Glykosylierungsenzyme der MGAT-Familie, die solche komplexen Zuckerreste an Proteine übertragen, dabei eine Rolle spielen. Ziel dieses Projektes war es, die Regulation der MGAT-Proteine zu beschreiben, die Rolle der MGAT-Proteine für regelgerecht prozessiertes CFTR im Modellsystem zu bestätigen und einen Bioassay bereitzustellen, an denen auf die MGAT-Gene ausgerichtete Therapeutika getestet werden können.

Ergebnisse:

Für alle MGAT-Proteine konnte der Nachweis erbracht werden, dass sie durch den Transkriptionsfaktor EHF reguliert werden. Aus dem Curry-Gewürz abgeleitete Substanzen, von denen aus der Literatur abgeleitet werden kann, dass sie eines der MGAT-Enzyme beeinflussen, wurden in Modellzellkulturen getestet, wobei in nur der Hälfte der Versuche eine Verstärkung des CFTR-Signals beobachtet wurde. Diese Unzuverlässigkeit kann teilweise mithilfe der zur globalen Genexpression erhobenen Daten dieser Versuche erklärt werden, die zeigen, dass Curcuminoide auch epigenetische, d. h. eher indirekte Effekte vermitteln, die daher schwer zu untersuchen und kontrollieren sind. Einen direkten Einfluss der Enzyme MGAT1 und MGAT2 auf die Reifung von CFTR konnte durch direkte Analyse in zwei Modellzelllinien bestätigt werden. Diese und weitere über die Gesamtheit der von EHF regulierten Gene erhobenen Daten legen nahe, dass der ursprünglich aus Patientengewebe beschriebene Einfluss von EHF, der auch über die MGAT-Enzyme zu einer Verbesserung der Reifung des Mukoviszidoseproteins CFTR führt, für gastrointestinale und für respiratorische Epithelzellen von Bedeutung ist. Das Projekt stellt einen geeigneten Bioassay sowie zu messende Parameter bereit, mit deren Hilfe zukünftig nach therapeutisch nutzbaren Substanzen gesucht werden kann, die den über EHF und die Proteine der MGAT-Familie vermittelten Reifungsweg für CFTR verbessern und so auch die Restfunktion von F508del-CFTR steigern können.