

## tRNA-basierte Therapieansätze zur Behandlung von CFTR Nonsense-Mutationen (2105)

**Beteiligte Wissenschaftler:** Dr. Suki Albers, Prof. Dr. Zoya Ignatova, Universität Hamburg, Fachbereich Chemie, Prof. Dr. Manfred Ballmann, Universitätsmedizin Rostock

**Laufzeit:** 29 Monate; 15. Juli 2021 – 15. Dezember 2023

**Fördervolumen:** **125.320 €**

### Ziel des Projekts:

Schätzungsweise zehn Prozent aller CF-Erkrankungen werden durch das frühzeitige Auftreten von Stopp-Codons innerhalb der Messenger-RNA (mRNA), sogenannten Nonsense-Mutationen, verursacht. Bei CF-Patienten mit Nonsense Mutationen kommt es zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinherstellung, sodass ein verkürztes, nicht funktionales CFTR Protein entsteht. Während die neuen CFTR-Modulatoren bei etwa 90% der CF-Betroffenen mit entsprechenden Mutationen erfolgreich eingesetzt werden, mangelt es bisher an geeigneten Therapieansätzen zur Behandlung von CF-Patienten mit Nonsense Mutationen. Das Ziel dieses Projektes war es mit Hilfe von speziellen RNAs einen neuen Therapieansatz zu entwickeln, der zur Behandlung von CFTR Nonsense-Mutationen eingesetzt werden kann. Hierzu sollten transfer RNAs (tRNAs) verwendet werden. Diese natürlichen RNA Spezies sollten durch gezielte Sequenzänderungen so verändert werden, dass sie an Stopp-Codons binden und so ein Durchlesen (Readthrough) der CFTR mRNA ermöglichen. Innerhalb dieser Studie sollten die tRNAs so optimiert werden, dass 1.) die CFTR-Proteinexpression maximiert wird, um mehr funktionale CFTR-Kanäle in der Zelle zu produzieren und 2.) eine selektive Bindung an das Stopp-Codon ermöglicht wird, sodass Nebenwirkungen bei späterer Anwendung verhindert werden.

### Ergebnis:

Innerhalb des Projektes konnten erfolgreich RNA Spezies, sogenannte Suppressor-tRNAs, hergestellt werden, die in der Lage sind CFTR Nonsense-Mutationen durchzulesen. Die Suppressor-tRNAs binden selektiv an das mutationsbedingte CFTR Stopp-Codon, während die natürlichen Stopp-Signale in der Zelle nicht beeinflusst werden. Die Administration der Suppressor-tRNAs in CF-Patientenzellen mit Nonsense-Mutationen führte zu einer gesteigerten Produktion und Funktion der CFTR-Kanäle. Damit wurde ein erster Schritt zur Entwicklung eines neuartigen Gentherapieansatzes zur Behandlung von CF-Patienten mit Nonsense-



Mutationen eröffnet, der genetische Krankheiten auf der mRNA-Ebene korrigiert und ein hohes Sicherheitsprofil aufweist. Durch gezielte Veränderung der Suppressor-tRNAs sollte die Anwendung nicht auf einzelne Nonsense-Mutationen beschränkt sein, sondern auch für ein breiteres Spektrum an CFTR Nonsense-Mutationen anwendbar sein.