

Dr. Suki Albers-Fomenko ist die Trägerin des Adolf-Windorfer-Preises 2024. Foto: Mukoviszidose e.V.



Forschung zur RNA-Therapie bei Mukoviszidose mit Adolf-Windorfer-Preis ausgezeichnet

Einmal jährlich vergibt der Mukoviszidose e.V. den Adolf-Windorfer-Preis für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Erforschung und Therapie der Mukoviszidose. In diesem Jahr geht der Preis an Dr. Suki Albers-Fomenko für ihre Arbeit, die kürzlich in der renommierten Fachzeitschrift Nature veröffentlicht wurde.

Suki Albers-Fomenko arbeitet an der Universität Hamburg an der Entwicklung einer Gentherapie zur Behandlung von Mukoviszidose. Teile ihrer Arbeit stammen aus dem vom Mukoviszidose e.V. mit über 125.000 Euro geförderten Projekt „RNA-basierte Methode zur gezielten Korrektur von CFTR-Nonsense-Mutationen“.

Hoffnung für Mukoviszidose-Betroffene mit seltenen Mutationen

Die Einführung verschiedener CFTR-Modulatoren in der CF-Therapie verbessert kontinuierlich die Behandlungsmöglichkeiten für eine wachsende Gruppe von Betroffenen. Doch es gibt Patienten, die nicht von den Modulatortherapien profitieren, unter ihnen die Menschen mit gleich zwei der seltenen CFTR-Nonsense-Mutationen (ca. 5 % der Menschen mit Mukoviszidose). Diese Patientengruppe adressiert die Forschung von Dr. Albers-Fomenko. Sie entwickelt einen Therapieansatz für Mukoviszidose-Betroffene mit den eher seltenen Nonsense-Mutationen.

Nonsense-Mutationen führen dazu, dass es durch ein fehlerhaftes Stoppsignal im Gen zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinbildung kommt: CFTR-Nonsense-Mutationen bewirken entsprechend, dass von der Zelle kein vollständiger CFTR-Ionenkanal hergestellt werden kann. Um den vorzei-

tigen Stopp der Proteinbildung zu verhindern, arbeiten die Wissenschaftlerin und ihr Team an der Entwicklung einer Therapie auf RNA-Ebene. Mithilfe spezifischer, kurzer RNA soll das Überlesen falscher Stoppsignale gelingen und so zur Herstellung vollständiger CFTR-Kanäle in der Zelle führen. Dies wäre eine Möglichkeit, mutationsspezifische Therapien für Menschen mit CFTR-Nonsense-Mutationen zu entwickeln.

Die in der Arbeit kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der Laborexperimente an Zellen zeigen, dass RNA-basierte Therapien zum gezielten Überlesen von Nonsense-Mutationen bei Mukoviszidose funktionieren können. Die weitere Forschung wird mit Spannung erwartet und könnte Menschen mit CF helfen, die derzeit noch nicht von den Modulatoren profitieren!

Der Adolf-Windorfer-Preis

Der mit 5.000 Euro dotierte Adolf-Windorfer-Preis wird einmal jährlich für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Erforschung und der Therapie der Mukoviszidose vergeben. Finanziert wird der Preis in 2024 von den Regionalgruppen Rostock und Neubrandenburg im Mukoviszidose e.V.



Herausgeber:
Mukoviszidose e.V.
In den Dauen 6
53117 Bonn

Tel.: 0228/98 78 0-0
Fax: 0228/98 78 0-77
E-Mail: info@muko.info
www.muko.info

Redaktion: Frank Gundel
V.i.S.d.P.: Mukoviszidose e.V.
Fotos: Mukoviszidose e.V.;
Laura Glücklich/UKS

Spendenkonto:
SozialBank Köln
IBAN: DE 64 3702 0500 0007 0888 07
BIC: BFSWDE33XXX



MUKOforschungsreport

OKT.
.....
2024

Forschen hilft heilen. Helfen Sie mit!



Bitte spenden Sie heute für die Forschung von morgen



FORSCHUNG:

Mit kurzkettigen Fettsäuren die Therapie mit CFTR-Modulatoren verbessern

Mit 148.330 Euro fördert der Bundesverband Mukoviszidose e.V. ein Projekt der Arbeitsgruppe um Dr. rer. med. Andrew Tony-Odigie (Universitätsklinikum Heidelberg) zur Nutzung kommensaler (nützlicher) Bakterien und ihrer Stoffwechselprodukte für die Verbesserung der Therapie mit CFTR-Modulatoren. Die Wissenschaftler untersuchen bislang nicht bekannte Interaktionen zwischen Modulatortherapie und Kommensalen und ihre möglichen synergistischen Wechselwirkungen am Beispiel der Wirkung von kurzkettigen Fettsäuren auf Pseudomonas aeruginosa. Ziel ist es, neue Therapieoptionen für Mukoviszidose-Patienten mit chronischen Lungeninfektionen zu erschließen.

Chronische Lungeninfektionen auch unter Modulatortherapie ein Problem

Die chronische Infektion der Lunge mit krankmachenden Keimen ist nach wie vor ein Problem bei Menschen mit Mukoviszidose, auch unter erfolgreicher ETI-Therapie (Dreifachkombination aus Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor). So kann z. B. die häufig vorkommende Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa (PA) zu einer plötzlichen Verschlechterung der Lungenfunktion führen, die den gesamten Gesundheitszustand des Patienten belastet. Ein vielversprechender Ansatz für neue Therapieoptionen liegt in der Erforschung der wechselseitigen Beeinflussung von pathogenen und kommensalen Keimen im Lungenmikrobiom.

Im Fokus: Wechselwirkungen zwischen ETI-Therapie und Kommensalen

In Vorarbeiten konnte die Arbeitsgruppe um Andrew Tony-Odigie zeigen, dass bestimmte kurzkettige Fettsäuren (Small Chain Fatty Acids, kurz SCFA), die als Stoffwechselprodukte von einigen kommensalen Streptococcus-Arten freigesetzt werden, einen hemmenden Effekt auf Pseudomonas aeruginosa haben und dabei auch die durch PA verursachte Entzündungsreaktion im Gewebe abmildern. Darauf aufbauend untersuchen die Wissenschaftler im aktuellen Projekt, inwieweit sich eine CFTR-Modulatortherapie auf das Zusammenspiel der verschiedenen Bakterien in der Lunge auswirkt und ob es bislang nicht bekannte Interaktionen zwischen ETI-Therapie und den kommensalen Bakterien gibt, die zu einer – evtl. gegenseitigen – Wirkverstärkung führen. Am konkreten Beispiel der zuvor identifizierten kommensalen Streptococcus-Arten und der von diesen freigesetzten kurzkettigen Fettsäuren sollen die möglichen synergistischen Wechselwirkungen im Versuch überprüft werden.



Dr. rer. med. Andrew Tony-Odigie,
Universitätsklinikum Heidelberg

Bitte lesen Sie weiter ...

... Fortsetzung

Untersuchung mit probiotischem und postbiotischem CFTR-Modulator-Ansatz

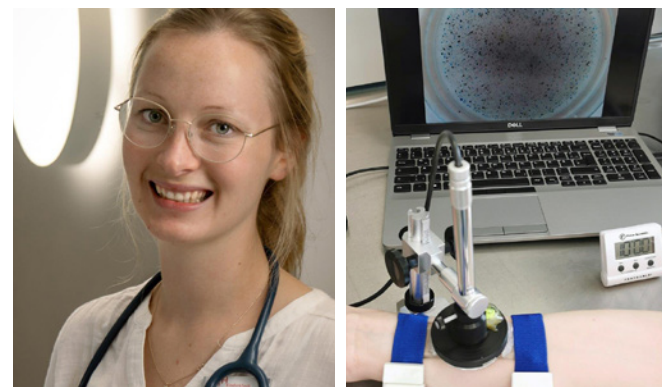
Die Untersuchung der Fragestellung wird in drei Arbeitspaketen durchgeführt: Im ersten Schritt wird in einem probiotischen CFTR-Modulator-Ansatz die Interaktion von kommensalen Bakterien und CFTR-Modulatoren analysiert. Im folgenden Arbeitspaket wird in einem postbiotischen CFTR-Modulator-Ansatz die Wechselwirkung von kurzkettigen Fettsäuren und CFTR-Modulatoren untersucht. Ein weiteres Arbeitspaket weitet die Untersuchung aus auf die Interaktion von kommensalen Bakterien, deren Stoffwechselprodukten und CFTR-Modulatoren bei anderen, derzeit nicht behandelbaren CFTR-Mutationen. Ziel ist es zu beobachten, ob die synergistischen Wechselwirkungen, falls vorhanden, auf die CFTR-Mutationen ausgedehnt werden können, die noch nicht mit Modulatoren behandelt werden können.

Wenn sich die Hypothese der Wissenschaftler bestätigt und es synergistische Wechselwirkungen zwischen CFTR-Modulatoren und Kommensalen gibt, liegt hierin ein großes Potenzial, die Therapie von chronischen Lungeninfektionen bei Patienten mit Mukoviszidose künftig entscheidend zu verbessern.

FORSCHUNG:

Optimierung der CF-Diagnostik mittels bildbasiertem Schweißtest

Die Arbeitsgruppe um Dr. Sophia Theres Pallenberg, Medizinische Hochschule Hannover, und Dr. Manuel Nietert, Universitätsmedizin Göttingen, forscht zur Optimierung der Mukoviszidose-Diagnostik mithilfe des bildbasierten (β -adrenergen) Schweißtests, für dessen automatisierte Auswertung die Wissenschaftler eine eigene Software entwickelt haben. Der Mukoviszidose e.V. fördert das Projekt mit 19.950 Euro.



Der Versuchsaufbau zur Durchführung des β -adrenergen Schweißsekretionstests, den Dr. Pallenberg und ihre AG für die CF-Diagnostik erforschen.

Großer Graubereich bei Standard-Schweißtest

Verantwortlich für das Krankheitsbild der Mukoviszidose ist ein genetischer Defekt am CFTR-Kanal, einem Chloridkanal der Zellen. Ein funktionsfähiger CFTR-Kanal hält den Chloridverlust über den Schweiß gering, indem er Chlorid resorbiert. Die Goldstandard-Methode zur Diagnosestellung Mukoviszidose ist daher der Schweißtest, in dem die Schweißdrüsen unspezifisch zur Schweißsekretion angeregt werden und der gewonnene Schweiß auf seinen Chloridgehalt gemessen wird. Die Diagnose Mukoviszidose wird bei einem Wert von > 60 mmol/l Chloridionen gestellt und ein Ergebnis von < 30 mmol/l schließt die Diagnose weitgehend aus. Werte zwischen 30-60 mmol/l sind nicht aussagekräftig und müssen durch zusätzliche Tests

Unser Verein als Wissensschmiede

Unsere Forschungsstrategie ist es, neue Erkenntnisse für innovative Therapiemöglichkeiten für Mukoviszidose-Betroffene zu nutzen. Dafür vernetzt der Mukoviszidose e. V. Forscher, fördert den wissenschaftlichen Nachwuchs und finanziert Forschungsprojekte.

Ein Beispiel für eine aufeinander aufbauende Forschungsförderung ist das Projekt von Dr. Andrew Tony-Odigie. Dieses nutzt die Ergebnisse aus vorangegangenen Projekten als Grundlage, um weiter in Richtung klinisch relevante Fragestellungen zu forschen: Zunächst identifizierte die Arbeitsgruppe Bakterien, die krankmachende Keime in Schach halten können. In einer zweiten Förderperiode wurden die Substanzen identifiziert, die dafür von den Bakterien abgesondert werden. Nun wird untersucht, inwieweit sich eine CFTR-Modulator-Therapie auf das Zusammenspiel der verschiedenen Bakterien in der Lunge auswirkt und ob möglicherweise die „guten“ Bakterien bzw. deren Substanzen einen zusätzlichen positiven Effekt haben.

weiter abgeklärt werden. Der Graubereich von 30-60 mmol/l ist für den Schweißtest sehr groß – eine eindeutige Diagnosestellung einer Mukoviszidose ist mittels Schweißtest somit nicht immer möglich, da er allein nicht sensitiv genug ist, um die Funktion des CFTR-Kanals differenziert zu erfassen.

Vorteile des β -adrenergen Schweißtests

Neben der Chloridrückresorption hat der CFTR-Kanal in der Schweißdrüse eine zweite Funktion: die direkte Schweißsekretion nach einer spezifischen β -adrenergen Stimulation. Im Gegensatz zur CFTR-unabhängigen Schweißproduktion nach einer cholinergen Stimulation der Schweißdrüse, welche der Thermoregulation dient, erfolgt die Produktion des β -adrenerg stimulierten „Angst-“ oder „Aufregungsschweißes“ ausschließlich über die CFTR-Kanäle. Die Menge an Schweiß korreliert daher direkt mit der Funktion der CFTR-Kanäle. Dieses Prinzip wurde schon in den 1980er Jahren entdeckt, aber die Methode scheiterte zunächst an den technischen Schwierigkeiten, sehr geringe Schweißmengen exakt und schnell zu erfassen. Mit einer neuen Technik der AG Pallenberg/Niertert, die die gebildeten Schweißtröpfchen fotografisch erfasst und automatisiert auswertet (Automated Bubble Sweat Test Diagnostic Tool, AutoBuSTeD), kann die Messung der β -adrenergen Schweißrate inzwischen kostengünstig und schnell angewendet werden. Die Hypothese ist, dass der neue Schweißtest SST (Sweat Secretion Test) auch im diagnostischen Graubereich des Standard-Schweißtests

Bitte lesen Sie weiter ...

... Fortsetzung

(30-60 mmol/l) eine Differenzierung der CFTR-Aktivität zulässt und dadurch Patienten mit grenzwertiger CFTR-Funktion diagnostizieren kann.

Ausblick:

Der neue Schweißtest könnte auch zur Therapiekontrolle eingesetzt werden. Damit würde eine neue diagnostische Methode zur Verfügung gestellt, die bei unklarer Diagnose Aufschluss geben kann, ob und in welchem Ausmaß eine CF-ähnliche Diagnose vorliegt. Die Methode

FORSCHUNG:

„Elektronische Nasen“ können helfen, wenn das Sputum fehlt.

Mukoviszidose-Patienten, die mit CFTR-Modulatoren therapiert werden, produzieren kaum noch Sputum (Sekret der tiefen Atemwege). Für die Betroffenen ist dies eine große Erleichterung – die regelmäßige mikrobiologische Diagnostik auf bakterielle Erreger in den tieferen Atemwegen ist dadurch jedoch erschwert. Die Arbeitsgruppe um Dr. Sybelle Goedicke-Fritz (Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes) forscht zum Einsatz „elektronischer Nasen“ und der Ionenmobilitätsspektrometrie, um die häufigsten CF-Lungenkeime anhand von volatilen organischen Verbindungen in der Ausatemluft der Patienten zu identifizieren. Der Mukoviszidose e.V. fördert das Projekt mit 20.000 Euro.

Die CFTR-Modulatortherapie mit ETI (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) bringt vielen Menschen mit Mukoviszidose eine gesundheitliche Erleichterung. So erfreulich dies ist, für die medizinische Diagnostik ist es eine Herausforderung: Das Sputum wurde bislang für eine regelmäßige Diagnostik auf Keime in den tieferen Atemwegen genutzt. Dass viele CF-Patienten kaum noch Sputum produzieren, bedeutet jedoch nicht automatisch, dass sie keinen Keimbefall mehr haben.

Im Fokus: Stoffwechselprodukte der Keime in der Atemluft

Welche neuen, nicht-invasiven Untersuchungsmethoden sich für den Nachweis auf bakterielle Keime in der Lunge und den Atemwegen etablieren könnten, erforscht die Arbeitsgruppe um Sybelle Goedicke-Fritz. Die Wissenschaftler/innen setzen hier auf die Analyse sog. flüchtiger organischer Verbindungen (Volatile Organic Compounds, VOCs), die mit jedem Atemzug abgeatmet werden. Diese VOCs bestehen zu einem großen Teil aus Metaboliten, die aus dem körpereigenen Stoffwechsel stammen und so Informationen über die Art und Aktivität sowie über den Zustand des Organismus geben können.

Auch die Stoffwechselprodukte von Bakterien in den Atemwegen werden u. a. in Form flüchtiger organischer Verbindungen in die Atemluft abgegeben. Diese Substanzen sind in der Luft nachweisbar, wenn sie mit entsprechend feinen chemischen Methoden (Massenspektrometrie) analysiert werden. Bei CF-Patienten konnten in Vorversuchen der Homburger Arbeitsgruppe bereits verschiedene Bakterien anhand der von ihnen freigesetzten Stoffwechselprodukte voneinander unterschieden werden.

Dr. Sybelle Goedicke-Fritz (Mitte) und ihre Arbeitsgruppe. Foto: Laura Glücklich/UKS.

soll im Rahmen des Projekts in weiteren CF-Zentren etabliert werden. Ist diese Etablierung erfolgreich, wird die kostengünstige Diagnostik mittels SST weiter ausgebaut und validiert. Zusätzlich könnte der SST auch zur Therapiekontrolle bei Modulatortherapie eingesetzt werden, wenn sich bestätigt, dass sich das Ausmaß der Wiederherstellung des CFTR-Kanals durch die Therapie anhand dieser sensitiveren Schweißanalyse einfach und zuverlässig detektieren lässt. Dies ebnet den weiteren Weg zu einer individualisierten Präzisionstherapie.

Keime identifizieren mit „elektronischen Nasen“ und Ionenmobilitätsspektrometrie

Unter Verwendung von „elektronischen Nasen“ (Cyanose 320) und der Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC/IMS) werden in der Kinderklinik des UKS in Homburg bei 50 CF-Patienten mit Atemwegsinfektion und 50 CF-Patienten ohne Atemwegsinfektion neben der herkömmlichen Probennahme zusätzlich Proben der Ausatemluft gesammelt und anschließend auf flüchtige Substanzen untersucht. Es wird dabei auf die bei CF häufig in der Lunge vorkommenden Bakterien Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia complex und Staphylococcus aureus (MRSA und MSSA) untersucht. Dabei sollen Erkennungsmuster entwickelt werden, die eindeutige Rückschlüsse auf die Bakterien zulassen.

Etabliert sich der Einsatz der „elektronischen Nasen“ in der Diagnostik, wäre ein neuer, nicht-invasiver Untersuchungsweg gefunden, der ein mikrobiologisches Monitoring bei Atemwegsinfektionen ermöglicht und sofortige Auskunft darüber gibt, welche antibiotische Therapie notwendig ist.

