

Projekttitel:	Transkript-Ersatztherapie mit Hilfe von modifizierter CFTR mRNA zur Behandlung der CF Lungenerkrankung
Projektnummer:	S03/12
Beteiligte Wissenschaftler:	Dr. Azita Mahiny, Prof. Michael Kormann
Laufzeit:	2 Jahre
Projektabschluss:	02/14
Fördervolumen:	190.000 Euro

Ziel des Projekts:

Mukoviszidose (CF) wird durch Gendefekte/Mutationen im sogenannten CFTR Gen verursacht. Ziel des Projekts war es eine Gentherapie mit einer korrekten Version des CFTR Gens zu untersuchen, bei der nicht das Gen selbst, sondern sein Transkript, die sog. "messenger RNA" (mRNA) verabreicht wird. Das Transkript ist dabei die Abschrift von genomischer DNA, welche dann direkt in funktionales Protein umgesetzt werden kann.

Ergebnisse:

Wir konnten erfolgreich das humane CFTR (hCFTR) Gen molekularbiologisch aufarbeiten und in einen mRNA Expressionsvektor einbringen. Der Expressionsvektor ist wichtig, um nachvollziehbare und stabile Ausbeuten an mRNA erzeugen und validieren zu können. Die mRNA wurde dabei chemisch so modifiziert, dass sie stabil in den Lungen von CF Mäusen exprimiert werden kann und Immunreaktionen vermeidet. Die modifizierte hCFTR mRNA wurde dazu in die Lunge von CF Mäusen gegeben und sehr gleichmäßig in die Lungenzellen aufgenommen.

In ersten *in vivo* Versuchen in Mäusen, die kein funktionierendes CFTR-Gen haben, testeten wir die Verwendung von hCFTR mRNA mit einer Nukleotidsubstitution von 100% Pseudouridin (d.h. einer kompletten Substitution der Base Uridin mit Pseudouridin). Dabei konnten wir eine Verbesserung der Lungengewebestruktur, mit einem Rückgang an Schleim, dem Mukus, beobachten. Weitere Tests ergaben, dass die Kombination von 100% Pseudouridin mit einer weiteren Basen-Substitution (100% 5-Methyl-Cytidin statt der "normalen" Base Cytidin) die Lungen beinahe frei von jeglichem Mukus brachten.

Weitere Versuche sind nötig, um diese neue Technologie auf ihre Funktionalität zu testen (z.B. Funktion der rekonstituierten CFTR Kanäle), Lungenfunktionsparameter abzugreifen und in Richtung klinischer Studien zu lenken.

Zusammengefasst bildet die Verwendung von modifizierter hCFTR mRNA enormes Potential für eine klinische Verwendung, da mRNA nicht in das Genom eingebaut werden kann, also kein Krebs erzeugendes Risiko besteht, und mRNA vielfach verabreicht werden kann, ohne dabei Immunreaktionen auszulösen.