



Nieuwe aanpak cystic fibrosis

De TU/e werkt aan kleine moleculen die een rol kunnen spelen in medicijnontwikkeling voor taaislijmziekte. Een paar kandidaten heeft ze al in het vizier.

‘Het doel van mijn onderzoek is om een therapeutisch bruikbaar klein molecuul te vinden dat de interactie stabiliseert tussen het 14-3-3-eiwit en de *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, de CFTR’, vertelt Loes Stevers, promovendus in de groep chemische biologie van de TU/e. Daarmee wil ze uiteindelijk patiënten met taaislijmziekte helpen. Stevers: ‘Om goed te kunnen werken, moet het CFTR-ionkanaal binden aan 14-3-3. Door die interactie te stabiliseren, stimuleer je het transport van het CFTR-eiwit richting het celmembraan. Dat zorgt op zijn beurt voor een beter transport van chloride-ionen de cel uit.’

Cystic fibrosis, oftewel taaislijmziekte, ontstaat door een mutatie in het gen dat

codeert voor het CFTR-eiwit. Dit eiwit stuurt het transport van zouten en vloeistoffen de cel in en uit. Als het eiwit niet goed functioneert door een mutatie, dan wordt het slijm in de longen lijmachtig. Patiënten met die aandoening sterven over het algemeen jong; tot nu toe is er geen genezend medicijn gevonden.

Assay

Voor haar onderzoek, dat NWO financiert, werkte Stevers twee maanden aan de Canadese McGill University in Montreal. ‘Daar gebruikte ik een high-throughput screeningsmethode in combinatie met een nieuw ontwikkeld assay, om moleculen te vinden die de interactie tussen 14-3-3 en CFTR stabiliseren’, vertelt ze. ‘Ik kon daar de gevonden moleculen ook meteen testen in een cellulaire assay die het ionen-

‘Ik heb moleculen gevonden die kansrijk zijn’

transport door de celmembraan meet met een elektrisch stroompje.’

Terug in Eindhoven gebruikte Stevers een opstelling van biochemische assays en röntgenkristallografie om de gevonden moleculen te verbeteren. ‘Nu kijken we naar de plekken waar onze kandidaat-moleculen binden aan de twee eiwitten’, zeg ze. ‘Met structurele aanpassingen willen we die bindingen zo specifiek en krachtig mogelijk maken, bijvoorbeeld met extra waterstofbruggen tussen het molecuul en het CFTR-eiwit.’

Sommige onderdelen van het onderzoek waren lastig, aldus Stevers. ‘Het zat een beetje tegen met de röntgenkristallografie, want dat is een moeilijke techniek. De kristallen moeten zich precies op de goede manier vormen. Behalve experimentele kennis heb je daar ook veel geluk en geduld voor nodig. Gelukkig kwam het uiteindelijk allemaal goed.’

Een van de volgende stappen is de toxiciteitstest. ‘Medicijnontwikkeling staat ook op de agenda. Maar we gaan niet zelf aan de formuleringen werken; we hebben banden met farmaceutische bedrijven die dat gaan doen.’

Andere ziektes

Een extra voordeel is dat je het stabiliseren van die eiwit-eiwitinteractie ook kunt toepassen op andere 14-3-3-interacties. Het 14-3-3-eiwit beïnvloedt de werking van allerlei eiwitten met verschillende functies en speelt daardoor een rol bij diverse aandoeningen, zoals kanker en de ziekte van Parkinson. De kandidaat-moleculen van Stevers kunnen daarmee ook interessant zijn voor de aanpak van die ziektes.

Stevers is nu bijna aan het eind van haar promotietraject. ‘Ik heb de doelen gehaald die ik mezelf van tevoren had gesteld’, zegt ze. ‘Ik heb laten zien dat mijn methode ook echt werkt. En ik heb moleculen gevonden die de interactie tussen deze twee eiwitten stabiliseren én die kansrijk zijn voor medicijnontwikkeling voor cystic fibrosis. Ja, al met al ben ik heel tevreden met de resultaten van mijn onderzoek.’ ●



Engineered for you

Kwaliteit, innovatie en service

Hettich Benelux is uw toonaangevende producent en distributeur van laboratoriumapparatuur. Daarbij staan centrifuges, flow cabinetten, (gekoelde) incubatoren, koelkasten en vriezers centraal. De apparatuur is altijd afgestemd op uw specifieke toepassingen en wensen. Wij beseffen dat in lang niet alle gevallen kan worden volstaan met een standaardoplossing. Wij overleggen graag met u over de best mogelijke oplossingen voor uw situatie. Engineered for you.



Hettich Benelux B.V. | +31 (0)88 221 99 00 | info@hettichbenelux.com | www.hettichbenelux.com

Intelligent 3-in-1 Measurement Probe for Bio-decontamination Processes with Vaporized H_2O_2

Vaisala PEROXCAP® HPP272

- Superior long-term stability and repeatability
- Traceable calibration certificate
- Corrosion-resistant stainless steel housing (IP65)
- Compatible with Indigo Output Transmitters when preferred

NEW!



www.vaisala.com

benelux.sales@vaisala.com

VAISALA