

## Neuer Behandlungsansatz für chronische Atemwegserkrankungen: Inhibitor stoppt überschießende Lungenschleim-Bildung

**Asthma, COPD und Mukoviszidose: Bei diesen Lungenerkrankungen verursacht eine übermäßige Produktion von Schleim in den Atemwegen zum Teil lebensbedrohliche Symptome. Doch jetzt haben Forschende der Universitäten Ulm, Stanford und des MD Anderson Cancer Centers der University of Texas einen [Inhibitor](#) entwickelt, der die krankmachende, überschießende Bildung von Lungenschleim verhindert. Gleichzeitig bleibt die gesunde, für die Erreger-Abwehr wichtige Schleimproduktion der Atemwege erhalten. Diesen neuen Behandlungsansatz stellen die Forschenden im hochrenommierten Fachjournal „[Nature](#)“ vor.**

Die menschliche Lunge ist auf die richtige Dosis Schleim (Mucus) angewiesen: Eine dünne Mukus-Schutzschicht fördert die Gesundheit der Atemwege, denn sie fängt Viren, [Bakterien](#) oder Fremdpartikel ein und entsorgt diese Krankheitserreger. Problematisch wird erst eine überschießende Schleimproduktion, wie sie bei vielen entzündlichen Lungenerkrankungen vorkommt. Große Mengen von Mucus können nämlich die Atemwege verstopfen und die Lungenfunktion beeinträchtigen – Symptome reichen von leichtem Husten bis zur lebensgefährlichen Atemnot. Dieser Schleim besteht aus so genannten Muzinen, die von spezialisierten Zellen in den Atemwegen freigesetzt werden.

Bisher zielen die meisten Medikamente zur Behandlung von Lungenerkrankungen darauf ab, Entzündungen zu reduzieren und die Atemwege zu erweitern. Die Schleimproduktion wird jedoch nicht reguliert. Das wollen Forschende der Universitäten Ulm, Stanford und der University of Texas ändern: „Ein Medikament, das die überschießende, nicht aber die lebenswichtige Basis-Schleimfreisetzung hemmt, könnte ein wirkungsvoller Therapieansatz für Millionen Lungenkranke sein“, erklärt Professor Manfred Frick vom Institut für [Allgemeine Physiologie](#) der Universität Ulm.

### **Keine überschießende Schleimbildung im genetisch veränderten Mausmodell**

Der Mechanismus hinter der Schleimproduktion ist bereits gut verstanden: Muzine werden in Vesikeln der Zellen gespeichert und durch deren Fusion mit der Zellmembran freigesetzt. Dies erfordert ein Zusammenspiel spezialisierter Proteine (SNAREs, Synaptotagmine), die sich bei der gesunden und der überschießenden Schleim-Freisetzung teils unterscheiden. Dieser Prozess war Ausgangspunkt der Forschenden um die Seniorautoren Professor Axel Brunger (Stanford University), Professor Burton Dickey (University of Texas) und Professor Manfred Frick aus Ulm. Experimentelle Vorarbeiten an genetisch veränderten Mäusen hatten nämlich gezeigt: Nagern, denen das an der Vesikel-Fusion beteiligte [Protein](#) Synaptotagmin-2 fehlt, kennen keine überschießende Schleimbildung in den Atemwegen. „Selbst bei Entzündungsprozessen, die allergische Reaktionen oder Asthma auslösen müssten, war die Muzin-Abgabe in diesem Mausmodell sehr stark verringert. Dadurch konnten wir Synaptotagmin-2 als therapeutischen Angriffspunkt identifizieren“, erklären die drei Seniorautoren der Nature-Publikation. Von diesen Überlegungen ausgehend gelang es der Forschergruppe, das Peptid SP9 zu synthetisieren: Dieses Eiweißfragment soll an Synaptotagmin-2 binden und dessen Wechselwirkung mit SNARE-Proteinen stören. Um das

Peptid zu stabilisieren, wurde es zusätzlich mit einer biochemischen Klammer ausgestattet. Im Labor erbrachte Erstautor Dr. Ying Lai von der Stanford University den ersten Nachweis, dass SP9 die Erwartungen erfüllt: Der neue [Inhibitor](#) stoppt tatsächlich die Vesikel-Fusion.

### **Wie gelangt der Inhibitor in menschliche Zellen?**

Nun mussten die Forschenden einen Weg finden, um SP9 in die sezernierenden Zellen des Menschen zu schleusen. Dazu koppelte Professor Frick den Inhibitor SP9 an kleine Peptide, die die Zellmembran problemlos durchdringen. Um die Wirkung dieser Peptidkomplexe in menschlichen Spenderzellen zu überprüfen, hatten Frick und sein Ulmer Kollege Dr. Giorgio Fois gesunde sowie chronisch entzündete Atemwegsepithelien generiert. Mittels Fluoreszenzmikroskopie konnten sie in den Kulturen nachvollziehen, welche Peptide in die schleimbildenden Zellen aufgenommen werden und welche nicht. „Letztlich haben wir bestätigt, dass ein Komplex aus SP9 und Penetratin, SP9-PEN, in die Zellen eintritt und die überschießende Schleimbildung hemmt, die für Erkrankungen wie Asthma oder COPD typisch ist“, beschreibt Frick. Wie erhofft wurde die Bildung der gesundheitsfördernden Mukus-Schutzschicht nicht unterbunden.

Das Team um Professor Dickey konnte die Wirksamkeit des Inhibitors in aerosolierter Form, also ähnlich einem Asthmaspray, bestätigen.

Der neue Inhibitor hat demnach durchaus das Potenzial, die Therapie zahlreicher Atemwegserkrankungen zu verbessern. Professor Axel Brunger rechnet bereits in zwei bis drei Jahren mit klinischen Studien. Dann muss unter anderem geklärt werden, ob SP9 in ausreichender Konzentration über Sprays verabreicht werden kann - und ob sich diese Therapie dauerhaft für chronisch Kranke eignet.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wurden bei ihrer Arbeit von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) sowie den National Institutes of Health unterstützt. Dazu kamen Zuwendungen des Howard Hughes Medical Institute und der Cystic Fibrosis Foundation.

Lai, Y., Fois, G., Flores, J.R., Tuvim, M.J., Zhou, Q., Yang, K., Leitz, J., Peters, J., Zhang, Y., Pfuetzner, R.A., Esquivies, L., Jones, P., Frick, M., Dickey, B.F. & Brunger, A.T. Inhibition of calcium-triggered secretion by hydrocarbon-stapled peptides. Nature (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04543-1>

# MERKZETTEL

für das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt

Damit Sie viel aus dem Gespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitnehmen, empfehlen wir Ihnen, Ihre Beschwerden, aber auch Ihre Behandlungsziele sowie alle Ihre Fragen zu notieren. Wichtig für das Arztgespräch ist eine Liste der **Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel**, die sie derzeit verwenden. Über eventuelle **Allergien und Unverträglichkeiten** sollten Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt ebenfalls immer informieren. Nutzen Sie hierfür unseren Vordruck „Meine Medikations- und Behandlungsübersicht“.

## Meine Beschwerden und/oder Behandlungsziele

---

---

---

## Meine Fragen

---

---

---

## Folgende Themen/Studien möchte ich besprechen

Welches Thema beschäftigt Sie? Was haben Sie z. B. in aktuellen Studien gelesen?

---

---

---

## Notieren Sie die wichtigsten Punkte des Arztgesprächs

So bemerken Sie schnell, ob Sie alles richtig verstanden haben und ob Fragen unbeantwortet blieben

Meine Notizen zum Gespräch am \_\_\_\_\_:

---

---

---

---

---

Weitere Tipps für das Arztgespräch finden Sie unter „Materialien für den Arztbesuch“