

DPG – Paper of the Month Juni 2022

Inhibition of calcium-triggered secretion by hydrocarbon-stapled peptides

Ying Lai, Giorgio Fois, Jose R Flores, Michael J Tuvim, Qiangjun Zhou, Kailu Yang, Jeremy Leitz, John Peters, Yunxiang Zhang, Richard A Pfuetzner, Luis Esquivias, Philip Jones, Manfred Frick, Burton F Dickey, Axel T Brunger

Asthma, COPD und Mukoviszidose: Bei diesen chronischen Lungenerkrankungen verursacht die übermäßige Produktion von Mukus in den Atemwegen, zum Teil, lebensbedrohliche Symptome. Normalerweise wird Mukus in geringen Mengen kontinuierlich in die Atemwege sezerniert. Dort absorbieren die Mukusproteine (Muzine) Wasser und bilden eine dünne Schutzschicht, die Krankheitserreger einfängt und über die mukoziliäre Clearance entfernt. Bei entzündlichen, muko-obstruktiven Lungenerkrankungen werden jedoch große Mengen an Muzinen freigesetzt. Diese können nicht ausreichend hydrieren. Dies führt zu einem zähen Mukus, der die Atemwege verstopfen, Entzündungen begünstigen und die Lungenfunktion beeinträchtigen kann. Bisher zielen die meisten Medikamente zur Behandlung solcher Lungenerkrankungen darauf ab, Entzündungen zu reduzieren und die Atemwege zu erweitern. Die Schleimproduktion wird jedoch nicht reguliert.

Physiologen um **Manfred Frick** vom Institut für Allgemeine Physiologie in Ulm haben gemeinsam mit ihren Kollegen **Axel Brunger** aus Stanford und **Burton Dickey** aus Houston daher nach einem Ansatz gesucht, der die überschießende, nicht aber die lebenswichtige basale Mukussekretion hemmt. Dafür stützten sie sich auf umfangreiche Vorarbeiten, welche die Sekretionsmaschinerie für die Mukus-Freisetzung entschlüsselte. Muzine werden mittels Exozytose aus sekretorischen Epithelzellen der Atemwege freigesetzt, wobei sich die regulatorischen Proteine (SNAREs, Synaptotagmine) zwischen der basalen und der stimulierten (Ca^{2+} -abhängigen), überschießenden Mukus-Freisetzung jedoch zum Teil unterscheiden. Experimentelle Vorarbeiten an Synaptotagmin-2 (Syt-2) knock-out Mäusen hatten gezeigt, dass in diesen Tieren die stimulierte Mukussekretion auch bei Entzündungsprozessen, die allergische Reaktionen oder Asthma auslösen müssten, signifikant verringert war. Basierend auf der in Stanford entschlüsselten Struktur des Syt-2 / SNARE Interfaces, wurde ein stabilisiertes Peptid (stapled peptide, SP9) entwickelt, welches die Syt-2 Wechselwirkung mit dem SNARE Komplex inhibieren und dadurch spezifisch die überschießende Mukussekretion blockieren sollte. In rekonstituierten Fusions-Assays wies das Labor von Axel Brunger nach, dass SP9 selektiv die Ca^{2+} -abhängige Membranfusion inhibiert. Die Gruppe um Manfred Frick zeigte, dass SP9 durch Konjugation an zellgängige Peptide (Penetratin, TAT) in Zellen von primären Atemwegsepithelien eindringt und dort die stimulierte Mukussekretion hemmt. Das Dickey-Labor verwendete dann eine aerosolisierte Version in einem Mausmodell. Das Tiermodell bestätigte, dass SP9 selektiv die stimulierte Mukussekretion und Atemwegsobstruktion hemmt, nicht jedoch die basale Mukussekretion.

Der neue Inhibitor SP9 hat demnach durchaus das Potenzial, die Therapie zahlreicher Atemwegserkrankungen zu verbessern.

Nature. 2022 Mar;603(7903):949-956. doi: 10.1038/s41586-022-04543-1.

[Hier](#) gelangen Sie zum Artikel.