



Pressemitteilung
04.12.2015

Nr. 159/2015

**Presse- und
Öffentlichkeitsarbeit**
Annika Bingmann
Leitung

Helmholtzstraße 16
89081 Ulm, Germany

Tel: +49 731 50-22121
Fax: +49 731 50-12-22020
pressestelle@uni-ulm.de
<http://www.uni-ulm.de>

Ambroxol regt „zelluläre Müllabfuhr“ an Wirkmechanismus von Schleimlöser zum ersten Mal nachgewiesen

Seit mehr als drei Jahrzehnten wird der Arzneistoff Ambroxol, weithin unter dem Handelsnamen Mucosolvan bekannt, weltweit bei Husten und festsitzendem Sekret in den Atemwegen eingesetzt. Bislang war lediglich geklärt, wie der Wirkstoff Schmerzen mindert. Forscher um Professor Paul Dietsch, Leiter des Instituts für Allgemeine Physiologie an der Uni Ulm, konnten nun erstmals den für die Schleimlösung verantwortlichen molekularen Mechanismus nachweisen: Ambroxol stimuliert mithilfe des Botenstoffs Kalzium (Ca^{2+}) die Ausschleusung von „Abfallprodukten“ aus der Zelle. Die Wissenschaftler haben somit nicht nur eine völlig neue Arzneistoff-„Spezies“ entdeckt, sondern auch mögliche neue Therapieansätze für neurodegenerative Krankheiten wie Parkinson, bei denen der Abtransport von nervenschädigenden Ablagerungen gestört ist. Die Erkenntnisse des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projekts veröffentlichten die Wissenschaftler im Fachjournal „Cell Calcium“.

Der Wirkstoff Ambroxol wird künstlich aus Vasicin hergestellt, dem medizinischen Inhaltsstoff des Indischen Lungenkrauts. Während die schmerzlindernde Wirkung gut verstanden ist, stützten sich Wissenschaftler bislang nur auf Vermutungen, wie es Ambroxol gelingt, die Fließeigenschaften und die Beschaffenheit des Schleims zu verändern und damit die Selbstreinigung der Atemwege anzuregen. „Ambroxol wirkt als eine Art ‚zelluläre Müllabfuhr‘. Es ist uns gelungen, erstmalig den Mechanismus nachzuweisen, der die sogenannte lysosomale Sekretion in den Epithelzellen der Lunge auslöst“, erläutert der Ulmer Physiologe Dietsch. Bei diesem Vorgang verschmelzen Zellorganellen, die Lysosomen, mit der Plasmamembran der Zelle und initiieren so die Ausschleusung von „Zellabfall“. Lysosomen, eine Art „Magen der Zelle“, bauen mithilfe von Säure und Enzymen zelluläre „Abfallprodukte“ wie etwa alte oder fehlgebildete Proteine ab. Dieser „Müll“ wird dann mittels einer Art Stofftransport, der so genannten Exozytose, aus der Zelle befördert.

Die Wissenschaftler klärten auch auf, wie Ambroxol konkret dazu beiträgt: Der Arzneistoff ist schwach basisch und setzt an den Lysosomen an, die einen sauren pH-Wert haben, wodurch sich dieser neutralisiert. Diese Veränderung setzt Kalzium (Ca^{2+}), einen Botenstoff für die Exozytose, aus diesen sauren Ca^{2+} -Speichern frei. Die daraus resultierende Erhöhung der Ca^{2+} -Konzentration im Zytoplasma bewirkt, dass die Organellen mit der Plasmamembran verschmelzen: die lysosomale Sekretion beginnt. In bestimmten Zellen der Lunge werden auch Fette und fettlösliche Eiweiße in die Lysosomen verpackt. Das dadurch entstehende Surfactant ist eine nützliche Substanz, die die kleinen Atemwege offenhält und sie vor dem Verkleben schützt. Sie hilft sehr wahrscheinlich dabei, das zähe Hustensekret zu lösen und über den normalen Weg der

Selbstreinigung abzutransportieren. Da Surfactant auch ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems ist, könnten mit den Ergebnissen erstmals auch seit langem bekannte Effekte von Ambroxol wie zum Beispiel die entzündungshemmende Wirkung erklärt werden. Surfactant bindet nämlich schädigende Partikel wie Bakterien oder Viren und bereitet sie so für den Abbau vor.

Der von den Wissenschaftlern um Professor Dietl aufgeklärte Entsorgungsvorgang könnte sich auf neurodegenerative Erkrankungen positiv auswirken, bei denen Ablagerungen nicht mehr abgebaut werden. Hinweise in der Literatur deuten darauf hin, dass bei Parkinson oder bestimmten angeborenen Stoffwechselerkrankungen wie lysosomalen Speicherkrankheiten die gestörte Zell-Müllabfuhr reaktiviert werden könnte, um neue Therapien oder Prophylaxen zu ermöglichen.

Die vielversprechenden Ergebnisse resultieren aus der Zusammenarbeit mit Professor Thomas Haller, Leiter der Arbeitsgruppe Lungenphysiologie an der Medizinischen Universität Innsbruck sowie aus der Kommunikation mit Dr. Birgit Jung von der Firma Boehringer Ingelheim. Das Unternehmen brachte den Wirkstoff vor 36 Jahren auf den Markt. Zusammen mit der Uni Ulm hat die Firma im Jahr 2011 den vom Land geförderten Forschungsverbund Boehringer Ingelheim Ulm University BioCenter (BIU) eingerichtet. Im Zentrum dieser Kooperation stehen neben der Erforschung von Lungenerkrankungen, die Professor Dietl leitet, auch neurodegenerative und kardiometabolische Krankheitsbilder.

Weitere Informationen: Prof. Paul Dietl, paul.dietl@uni-ulm.de, 0731/500-23230

Veröffentlichungshinweis:

G. Fois, et al., A new role for an old drug: Ambroxol triggers lysosomal exocytosis via pH-dependent Ca²⁺ release from acidic Ca²⁺ stores, Cell Calcium (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2015.10.002>

Vorschlag Bildunterschrift

(Foto: Elvira Eberhardt / Uni Ulm): Prof. Paul Dietl

(Abbildung: Thomas Haller / Medizinische Universität Innsbruck): Ratiometrische Fluoreszenzmikroskopie-Aufnahme einer Lungenzelle, die Surfactant in Lysosomen speichert. Diese Lysosomen sind mit einem pH-Indikator gefärbt, wobei dunkle Punkte einen sauren pH-Wert anzeigen, helle Punkte einen neutralisierten pH-Wert. Die Bildsequenz gibt die Neutralisierung des sauren pH-Werts nach Zugabe von Ambroxol wieder

Text und Medienkontakt: Marieke Behnel

Die Universität Ulm, jüngste in Baden-Württemberg, wurde 1967 als Medizinisch-Naturwissenschaftliche Hochschule gegründet. Seither ist das Fächerspektrum deutlich erweitert worden. Die zurzeit rund 10 000 Studentinnen und Studenten verteilen sich auf vier Fakultäten („Medizin“, „Naturwissenschaften“, „Mathematik und Wirtschaftswissenschaften“ sowie „Ingenieurwissenschaften, Informatik und Psychologie“).

Die Universität Ulm ist Motor und Mittelpunkt der Wissenschaftsstadt, in der sich ein vielfältiges Forschungsumfeld aus Kliniken, Technologie-Unternehmen und weiteren Einrichtungen entwickelt hat. Als Forschungsschwerpunkte der Universität gelten Lebenswissenschaften und Medizin, Bio-, Nano- und Energiematerialien, Finanzdienstleistungen und ihre mathematischen Methoden sowie Informations-, Kommunikations- und Quanten-Technologien.