

**NEURVEN
ÜBERREIZTE**

ÜBERREIZTE NERVEN

EIN MOLEKÜL BREMST DEN SCHMERZ AUS

JAN SIEMENS

Von chronischen Schmerzen werden allein in Deutschland acht bis zehn Millionen Menschen gequält. Der anhaltende Schmerz ist nur schwer zu behandeln, nach neuen Therapieansätzen wird dringend gesucht. Wissenschaftler des Pharmakologischen Instituts der Universität Heidelberg konnten nun einen neuen molekularen Signalweg aufzeigen, der es ermöglichen könnte, den Schmerz wirksam zu dämpfen, ohne wichtige Regulationsprozesse im Körper zu stören.

O

Ohne zu überlegen ziehen wir unsere Hand von der heißen Herdplatte, um eine Verbrennung zu vermeiden. Das ist ein Beispiel für die gesund erhaltende Funktion von Schmerz: Das Schmerzsignal löst schützende Abwehrreaktionen und Reflexe aus, die eine Schädigung des Gewebes verhindern. Entzündungen, Verletzungen oder Tumoren aber können zu einer krankhaften Reaktion führen: Schmerzfasern in Haut und Bindegewebe reagieren überempfindlich auf Schmerz auslösende und andere Reize, sodass es zu einer Chronifizierung von Schmerz kommen kann. Ein neuer Therapieansatz, um anhaltenden Schmerzen zu begegnen, ist daher, der Sensibilisierung von Schmerzfasern vorzubeugen oder eine Sensibilisierung, die bereits stattgefunden hat, wieder rückgängig zu machen.

Wie sich eine solche Sensibilisierung anfühlt, weiß jeder, der sich schon einmal einen Sonnenbrand zugezogen hat: Selbst die leichte Berührung von Kleidung auf der Haut schmerzt, und sonst wohltuende Wärme wird als unangenehm empfunden. Bei Verletzungen oder Entzündungen verhält es sich ähnlich. Die Reaktion des Nervensystems auf länger anhaltende Schmerzreize kann durchaus sinnvoll sein: Die betroffenen Bereiche werden geschont, was die Heilung fördert. Wenn die gesteigerte Sensibilität allerdings nicht wieder abgeschaltet wird – etwa weil ein Entzündungsherd langfristig bestehen bleibt oder Nervenfasern durch eine Verletzung dauerhaft geschädigt wurden –, kann dies zu chronischen Schmerzen führen.

Übersensible Schmerzfasern

In unserer Heidelberger Arbeitsgruppe untersuchen wir, wie die Sensibilisierung von Schmerzfasern erfolgt, und konzentrieren uns dabei auf einen Ionenkanal-Rezeptor, der sich in Schmerzfasern findet, die unsere Haut, unsere Knochen und inneren Organe durchziehen. Bei diesem „Capsaicin-Rezeptor“, kurz TRPV1, handelt es sich um einen molekularen Schmerz- und Entzündungssensor, der von verschiedenen Reizen, etwa von Hitze, saurem Milieu oder entzündungsfördernden Botenstoffen aktiviert wird und für Schmerzsignale sensibler macht. Wenn wir beispielsweise einen Sonnenbrand erleiden, wird der Capsaicin-Rezeptor von entzündungsfördernden Botenstoffen, die aufgrund der starken Sonneneinstrahlung freigesetzt wurden, sensibilisiert. Dies trägt maßgeblich

zum schmerzhaften „Sonnenbrandeffekt“ bei. Zahlreiche grundlegende Arbeiten haben inzwischen zeigen können, dass der Capsaicin-Rezeptor verschiedenste Schmerz- und Entzündungssignale integriert. Hält der Schmerzreiz länger an, etwa bei Entzündungsprozessen, wird der Capsaicin-Rezeptor modifiziert, häufiger gebildet und verstärkt in die Membran von Nervenzellen eingebaut. Die Folge: Die Nervenenden sind leichter erregbar und melden dem Gehirn bereits schwache Reize als Schmerz.

Wegen der zentralen Rolle, die dem Rezeptor beim Weiterleiten von Reizen und dem Entstehen von Schmerzen zukommt, gilt der Capsaicin-Rezeptor als vielversprechender Angriffspunkt für neue schmerzlindernde Substanzen. Studien belegen, dass Hemmstoffe, die sich gegen den Rezeptor richten, tatsächlich einen schmerzlindernden Effekt zeigen. Für die Therapie lassen sich diese Substanzen jedoch bislang nicht nutzen. Der Grund: Die bis dato erprobten Wirkstoffe schalten den Capsaicin-Rezeptor vollständig aus – ohne den Rezeptor sind die Nervenzellen aber offenbar nicht mehr in der Lage, die Temperatur des Körpers zu erfassen. Infolgedessen versagt die Wärmeregulation, es kommt zu Hyperthermie, einem fieberähnlichen Zustand, bei dem die Körpertemperatur stark erhöht ist. Darüber hinaus macht die komplette Blockade des Rezeptors unempfindlich gegenüber Hitzeschmerzreizen. Nicht der komplette „Stop“ des Rezeptors kann also das Ziel sein. Stattdessen erscheint es sinnvoll, die Sensibilisierung des Rezeptors zu verhindern. Ein gleichsam gedrosseltes „Go“ ist womöglich die geeignetere Methode für einen wirksamen neuen Therapieansatz.

Kooperierende Partnermoleküle

Mit unserem Heidelberger Ansatz, der molekularbiologische, biochemische und genetische Methoden einschließt, haben wir nun erstmals einen Mechanismus aufzeigen können, mit dem es gelingen könnte, eine erhöhte Sensibilität des Rezeptors wieder herunterzufahren. Unsere Arbeit basiert auf der Entwicklung eines genetischen Hilfsmittels, das es uns erlaubt, Moleküle zu identifizieren, die den Rezeptor beeinflussen und modulieren. Dazu haben wir den Capsaicin-Rezeptor markiert, indem wir eine kurze DNS-Sequenz in das Erbgut von Mäusen eingebracht haben. Das markierte Rezeptor-Protein wird daraufhin in den Schmerzfasern der Maus gebildet und übernimmt dort die Funktion des unmarkierten „normalen“ Rezeptors. Die Markierung erlaubt es uns, den Rezeptor mitsamt der an ihn gebundenen Partnermoleküle aus dem Nervengewebe herauszulösen. Diese Isolierung im molekularen Maßstab ist vergleichbar mit einem Magneten, der aus einer Mischung magnetischer (= markierter) und nicht-magnetischer (= unmarkierter) Partikel ausschließlich die magnetischen Partikel herausfischt und sauber von den nicht-magnetischen Partikeln trennt. Die zusammen mit ihren Partnerproteinen isolierten Rezeptoren werden

sodann einer speziellen Methode, der „Massenspektrometrie“, unterzogen. Sie erlaubt es, die Partnerproteine anhand ihrer Masse und ihres Zerfallsmusters genau zu identifizieren, denn jedes Protein erzeugt im Massenspektrometer ein charakteristisches Muster, vergleichbar mit dem Muster eines Fingerabdrucks. Mittels eines Datenbankabgleiches – ähnlich dem Verfahren in der Kriminalistik, um einen Täter zu überführen – können die Partnerproteine des Rezeptors anhand ihres speziellen Musters identifiziert werden.

Unsere massenspektrometrische Analyse endete mit einer Überraschung: Wir konnten noch einen weiteren Rezeptor – den GABA_{B1}-Rezeptor – als Partner des Capsaicin-Rezeptors identifizieren. Das ist interessant, weil GABA_{B1} schon zuvor im Zusammenhang mit der Linderung von Schmerzen beschrieben worden ist. Die bisherigen Studien hatten GABA_{B1} allerdings als Mediator in zentralnervösen

Forschung an komplexen biologischen Netzwerken

Der Exzellenzcluster „Cellular Networks“, kurz CellNetworks, hat zum Ziel, das Verhalten und die dynamische Veränderung komplexer biologischer Netzwerke zu beschreiben und ihre Regulationsmechanismen zu verstehen. Dafür vereint CellNetworks exzellente Forschungsgruppen aus verschiedenen Instituten der Heidelberger Lebenswissenschaften und bündelt die vielfältigen Kapazitäten und Kompetenzen, die der Wissenschaftsstandort Heidelberg in der lebenswissenschaftlichen Forschung zu bieten hat. Zu den außeruniversitären Partnern des Clusters zählen neben dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) das Europäische Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) und das Max-Planck-Institut für medizinische Forschung (MPIMF). Eine starke Stütze stellt zudem die DKFZ-ZMBH-Allianz dar, die die Grundlagenforschung am Zentrum für Molekulare Biologie (ZMBH) der Universität mit der Zell- und Tumorbologie des DKFZ zusammenbringt.

Die Mitarbeiter von CellNetworks erarbeiten gemeinsam Grundlagenwissen, forschen für medizinische Anwendungen und untersuchen technische Weiterentwicklungen. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit und die vielen internationalen Kooperationen am Cluster finden die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler optimale Forschungsbedingungen vor. Neben seinem breiten Forschungsnetzwerk mit Schwerpunkten in Europa, den USA, Japan, Indien und Australien bietet CellNetworks modernste Infrastruktur im Bereich der Zellbiologie und investiert in die Gewinnung hervorragender Nachwuchswissenschaftler.

www.cellnetworks.uni-hd.de

„Acht bis zehn Millionen Menschen werden allein in Deutschland von chronischen Schmerzen gequält. Nach effektiven Therapieansätzen wird dringend gesucht.“

„Wir haben einen Weg gefunden, um einen überaktiven Schmerz-Rezeptor so zu bremsen, dass er weiterhin gedrosselt Signale liefern kann: statt eines kompletten ‚Stop‘ ein geregeltes ‚Go‘.“

Strukturen des Gehirns gezeigt – und nicht in peripheren Nervenenden, die auch den Capsaicin-Rezeptor enthalten. Auf der Basis der vorliegenden Daten formulierten wir die Hypothese, dass der Rezeptor $GABA_{B1}$ die Aktivität des Capsaicin-Rezeptors hemmt, was einen bislang unbekanntem schmerzlindernden Mechanismus darstellen könnte. Inzwischen konnten wir unsere Hypothese durch verschiedene zelluläre Experimente und in Verhaltenstests mit Mäusen untermauern und bestätigen.

Totalblockade unerwünscht

Der Signalgeber für den $GABA_{B1}$ -Rezeptor ist ein klassischer Botenstoff des zentralen Nervensystems: die Gamma-Amino-Buttersäure, kurz GABA. Deren Funktion wurde bisher nicht im Bereich der peripheren Nervenenden von Schmerzfasern vermutet. Genau dort aber haben wir den Botenstoff entdeckt: Wir fanden heraus, dass GABA durch Schmerzreize aus den Enden von Schmerzfasern

freigesetzt werden kann. Darüber hinaus konnten wir Folgendes zeigen: Wenn der Rezeptor $GABA_{B1}$ durch den Botenstoff GABA – oder durch den Arzneistoff Baclofen, einen verwandten pharmakologischen $GABA_{B1}$ -Agonisten –, aktiviert wird, hemmt das die Sensibilisierung des Capsaicin-Rezeptors. Er wird dadurch wieder in seinen Ausgangszustand versetzt. In gewisser Weise stellt der Botenstoff GABA also eine natürliche Bremse für den Capsaicin-Rezeptor dar.

Das Besondere an diesem neu entdeckten Signalweg ist die differenzierte Wirkweise: Der Capsaicin-Rezeptor wird nicht komplett abgeschaltet, sondern seine erhöhte Reizbarkeit rückgängig gemacht. Die Nervenenden bleiben weiterhin empfänglich für äußere Reize und für Signale aus dem Körperinneren – zu den negativen Effekten einer Totalblockade des Rezeptors, etwa zur Hyperthermie, kann es nicht kommen.



PROF. DR. JAN SIEMENS leitet seit dem Jahr 2013 eine Arbeitsgruppe am Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Heidelberg und ist Mitglied des Exzellenzclusters CellNetworks. Darüber hinaus gehört er der Molecular Medicine Partnership Unit (MMPU) an, einer gemeinsamen Einrichtung der Medizinischen Fakultät Heidelberg und des European Molecular Biology Laboratory (EMBL). Zuvor arbeitete er im Labor von Prof. David Julius an der University of California in San Francisco und baute eine unabhängige Nachwuchsforschergruppe im Max-Delbrück-Centrum in Berlin auf. Ein Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten ist die Frage, wie wir schmerzhafte Temperaturereize detektieren. Ein zweiter Schwerpunkt ist das Verständnis der Regulation der Körpertemperatur. Im Jahr 2015 erhielten Jan Siemens und seine Mitarbeiter den Galenus-von-Pergamon-Preis, der die pharmakologische Forschung in Deutschland fördert.

Kontakt: jan.siemens@pharma.uni-heidelberg.de

OVERSTIMULATED NERVES

A MOLECULE OUTMANOEUVRES PAIN

JAN SIEMENS

Sensing pain is important for our well-being: it constitutes a warning signal to prevent tissue damage by initiating protective reflexes – such as when we instinctively pull our hand away from a hot hob. Inflammation, injuries or tumours, on the other hand, may cause a pathological reaction that makes us hypersensitive to pain, until the pain becomes chronic. A central element in this process is known as the capsaicin receptor, which we investigate in our work group. This is a molecular sensor that is activated by heat, an acidic environment or pro-inflammatory messenger substances and that increases our sensitivity to pain signals. Substances which inhibit this receptor show analgesic effects. However, the active agents tested to date can only deactivate the capsaicin receptor completely – which apparently leaves nerve cells unable to register the body's temperature. Consequently, we can no longer perceive pain signals caused by heat, our heat regulation fails and our body temperature rises sharply.

With our Heidelberg approach, which comprises methods from the fields of molecular biology, biochemistry and genetics, we were able to uncover a mechanism that might be able to decrease the heightened sensitivity of the receptor without blocking it completely: not a 'stop', but rather a controlled 'go'. We identified another receptor – the GABA_{B1} receptor – that acts as partner to the capsaicin receptor and proved that the activation of this second receptor specifically prevents and counteracts sensitization of the capsaicin receptor without interfering with important regulating processes in the body. Future studies will have to reveal whether these promising findings hold any potential for analgesic treatment and/or the prevention of inflammatory pain. ●

PROF. DR JAN SIEMENS has been heading a work group at the Institute of Pharmacology (Medical Faculty Heidelberg) since 2013 and is a member of the 'CellNetworks' Cluster of Excellence. In addition, he is part of the Molecular Medicine Partnership Unit (MMPU), a joint venture of the Medical Faculty Heidelberg and the European Molecular Biology Laboratory (EMBL). He previously worked in the lab of Professor David Julius at the University of California in San Francisco and established an independent junior research group at the Max Delbrück Center for Molecular Medicine in Berlin. His research focuses on the question of how we detect painful temperature stimuli and on understanding the regulation of body temperature. In 2015 Jan Siemens and his team received the Galenus von Pergamon Prize, which supports pharmacological research in Germany.

Contact: jan.siemens@pharma.uni-heidelberg.de

“We have found a new way of downregulating a hyperactive pain receptor so that it can continue to transmit signals in a restricted manner: not a ‘stop’, but rather a controlled ‘go’.”

Was wir gefunden haben, ist ein neuer Weg, der es erlaubt, einen überaktiven Schmerz-Rezeptor so zu bremsen, dass er dennoch gedrosselt weiterhin Signale liefern kann: statt eines kompletten „Stop“ also ein geregeltes „Go“. Damit stellt der neu entdeckte Signalweg eine vielversprechende Ansatzmöglichkeit dar, um die Schmerzüberempfindlichkeit auf Ebene der Nervenenden zu dämpfen, ohne wichtige Regulationsprozesse im Körper zu stören. Es ist beispielsweise vorstellbar, eine GABA-ähnliche Substanz zu entwickeln, deren Verteilung auf die Peripherie beschränkt ist und die nicht in das zentrale Nervensystem übertritt. So lassen sich unerwünschte zentrale Effekte vermeiden. Der Arzneistoff Baclofen etwa, ein spezifischer GABA_{B1}-Agonist, könnte zwar als eine solche Leitsubstanz dienen, beschränkt seine Wirkung aber nicht allein auf die Nervenenden, sondern gelangt auch in das zentrale Nervensystem und weist deshalb starke Nebeneffekte auf.

Ein alternativer Weg wäre, eine Substanz zu entwickeln, welche die Freisetzung des endogenen Botenstoffes GABA fördert. Ein Medikament, das die besondere Zusammenarbeit des GABA_{B1}- mit dem Capsaicin-Rezeptor ausnutzt

„Womöglich lässt sich der neue Mechanismus auch nutzen, um chronischen Schmerzen, beispielsweise infolge operativer Eingriffe, vorzubeugen.“

und simuliert, ist ebenfalls denkbar. Therapieansätze, die diesen Mechanismus in Gang setzen, könnten zum Beispiel dort helfen, wo der Schmerzauslöser und damit die Sensibilisierung der Nervenenden dauerhaft bestehen bleibt, wie es bei chronischen Entzündungen oder Tumoren der Fall ist. Womöglich ließe sich der neue Mechanismus auch nutzen, um chronischen Schmerzen, beispielsweise infolge operativer Eingriffe, vorzubeugen. Bis zum Nachweis, dass dieser Ansatz auch beim Menschen greift, ist es allerdings ein langer Weg mit sicherlich noch vielen „Stops“ und „Gos“. ●

Herausgeber

Universität Heidelberg
Der Rektor
Kommunikation und Marketing

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Peter Comba (Vorsitz)
Prof. Dr. Beatrix Busse
Prof. Dr. Markus Hilgert
Prof. Dr. Nikolas Jaspert
Prof. Dr. Marcus A. Koch
Prof. Dr. Carsten Könneker
Prof. Dr. Alexander Marx
Prof. Dr. Thomas Pfeiffer
Prof. Dr. Joachim Wambsganß
Prof. Dr. Reimut Zohlnhöfer

Redaktion

Marietta Fuhrmann-Koch
(verantwortlich)
Ute von Figura (Leitung)
Claudia Eberhard-Metzger

Gestaltung und Reinzeichnung

KMS TEAM GmbH, München

Druck

ColorDruck Solutions GmbH, Leimen

Auflage

6.000 Exemplare

ISSN

0035-998 X

Vertrieb

Universität Heidelberg
Kommunikation und Marketing
Grabengasse 1, 69117 Heidelberg

Tel.: +49 6221 54-19026

kum@uni-heidelberg.de

Das Magazin kann kostenlos unter oben genannter Adresse abonniert werden.

Im Internet ist es verfügbar unter www.uni-heidelberg.de/rupertocarola.