

Vincenzo Prato

Dr. Sc. hum

Functional properties and molecular markers of mechanoinsensitive “silent” nociceptors

Fachgebiet: Pharmakologie

Doktormutter: Prof. Dr. Rohini Kuner

Chronischer Schmerz ist bis heute immer noch unzureichend aufgeklärt und mit den derzeit verfügbaren Arzneimitteln oftmals schwer zu behandeln. Die Entzündungszustände, die mit chronischem Schmerz verbunden sind, verursachen zwei schwere Formen von Hypersensitivität gegenüber Schmerzreizen: mechanische und thermische Hyperalgesie. Während viele Studien zum Verständnis der molekularen Ereignisse, die für die thermische Hyperalgesie verantwortlich sind, beigetragen haben, sind die Prozesse, die der mechanischen Hyperalgesie zugrunde liegen, weiterhin unbekannt. Man nimmt an, dass einer der Mechanismen, die mit mechanischer Hyperalgesie in Zusammenhang stehen, insbesondere in entzündetem viszeralem und tiefem Gewebe, in der Rekrutierung mechanisch „stummer“ Nozizeptoren besteht – eine Population von sensorischen Neuronen, die unter normalen Bedingungen nicht auf mechanische Reize reagieren, im Rahmen von Entzündungen jedoch mechanosensitiv werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass eine Untergruppe sensorischer Neuronen, die die alpha-3-Untereinheit des nikotinischen Acetylcholinrezeptors (CHRNA3) exprimieren, charakteristische Merkmale stummer Nozizeptoren aufweist. Daher wurde mit immunhistochemischen Verfahren und mit retrogradem Tracing gezeigt, dass CHRNA3⁺-Neuronen eine Untergruppe peptiderger Nozizeptoren mit C-Fasern darstellen, die überwiegend Gelenke, Muskeln, das Colon und die Harnblase innervieren und 50% aller peptiderger, afferenter sensorischer Nervenfasern in diesen Geweben ausmachen. Darüber hinaus wurden Patch-Clamp-Messungen an kultivierten sensorischen Neuronen durchgeführt, die gezeigt haben, dass in CHRNA3⁺-Neuronen bei mechanischer Reizung unter normalen Bedingungen keine mechano-elektrische Transduktion stattfindet, nach 24-stündiger Exposition gegenüber dem Nervenwachstumsfaktor NGF (nerve growth factor)

jedoch eine mechano-elektrische Transduktion stattfindet. Weiterhin wurde in der vorliegenden Arbeit experimentell gezeigt, dass die Mechanosensitivität anderer sensorischer Neuronen, die den NGF-Rezeptor TrkA exprimieren, durch Exposition gegenüber NGF nicht verändert wird. NGF ist ein sehr potenter inflammatorischer Mediator, der nachweislich eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischem Schmerz spielt, insbesondere in den Organen des Bauchraums und tiefen somatischen Geweben. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen den Schluss zu, dass das NGF-induzierte „Un-Silencing“ von CHRNA3⁺-Nozizeptoren entscheidend zur Entstehung von mechanischer Hyperalgesie in diesen Geweben beiträgt. Weiterhin wurde in der Arbeit gezeigt, dass die mechano-elektrische Transduktion in „un-silenced“ CHRNA3⁺-Neuronen durch den mechanisch aktivierten Ionenkanal PIEZO2 vermittelt wird. Es wurde gezeigt, dass das NGF-induzierte „Un-Silencing“ von CHRNA3⁺-Neuronen die *De-novo*-Transkription eines bisher nicht identifizierten Gens erfordert, das durch den NGF-TRKA-ERK1/2-Signalweg gesteuert wird.

Zusammengefasst stellen CHRNA3⁺-Nozizeptoren eine Population sensorischer Neuronen dar, die möglicherweise eine zentrale Rolle bei chronischem Schmerz spielen. Diese Arbeit bildet daher eine wertvolle Grundlage für zukünftige Studien mit dem Ziel, die molekularen Mechanismen, die der mechanischen Hyperalgesie zugrunde liegen, besser zu verstehen und/oder neuartige Analgetika gegen chronische Schmerzen zu entwickeln, die wirksamer sind und weniger Nebenwirkungen haben als die derzeit verfügbaren Anti-NGF-Arzneimittel.