

Carolin Sarah Escherich
Dr. med.

Protein interaction in inflammatory pain modulation - Regulation of transient receptor potential vanilloid 1 by the surrounding proteome

Fach/Einrichtung: Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Jan Siemens

Chronische Schmerzen sind eine häufige Begleiterscheinung vieler Erkrankungen und stellen eine große Belastung für die Patienten, wie auch die Gesellschaft dar. In vielen Fällen können herkömmliche Analgetika (wie Opioide und NSAID's) keine adäquate Schmerzreduktion gewährleisten und verursachen diverse Nebenwirkungen. Um zukünftig eine verbesserte Schmerztherapie zu ermöglichen, werden daher neue Ansatzpunkte im nozizeptiven System untersucht.

Transient receptor potential vanilloid 1 (TrpV1) Ionen-Kanäle werden in primären nozizeptiven Neuronen exprimiert und spielen eine wichtige Rolle in der peripheren Schmerz Wahrnehmung. Der Rezeptor detektiert schädliche Umwelteinflüsse in dem er auf Hitze ($>43^{\circ}\text{C}$), Protonen, Spinnentoxine und Capsaizin reagiert und ein akutes Schmerzempfinden auslöst. Darüber hinaus werden die pathologischen Eigenschaften von TrpV1 in der Entwicklung chronischer Schmerzen durch dessen ausgeprägte Sensitivierung unter entzündlichen Bedingungen hervorgehoben. Eine Vielzahl von Entzündungsmediatoren aktivieren intrazelluläre Signalkaskaden, reduzieren die Aktivierungsschwelle von TrpV1, erleichtern die Detektion nozizeptiver Signale und führen somit zur Entstehung von Hyperalgesie (gesteigerte Schmerz Wahrnehmung) und Allodynie (Schmerzempfinden bei nicht-scherzhaften Reizen). Diese integrativen Eigenschaften unter entzündlichen Bedingungen heben die entscheidende Rolle von TrpV1 in der Pathophysiologie chronischer Schmerzen hervor. Aufgrund dessen wurde der Rezeptor zu einem zentralen Ansatzpunkt in der Entwicklung neuer Analgetika. Eine direkte Inhibition von TrpV1 verursacht jedoch gravierende gesundheitliche Risiken. Daher konzentrieren sich neuere Ansätze zur Schmerzreduktion auf TrpV1-Protein Interaktionen während der Sensitivierung, ohne die basale Aktivität des Rezeptors zu beeinflussen.

Diese Doktorarbeit wurde entwickelt um mögliche neue Interaktionspartner von TrpV1 zu charakterisieren. So wurden Annexin-1, -4, -6 und -11, Gnb2, Gnb4, L1cam, Susd2 und der Glukokortikoid Rezeptor genauer untersucht. Zu Beginn wurde das Expressionsmuster der möglichen Interaktionspartner und TrpV1 in primär sensorischen Neuronen analysiert und die Co-expression von TrpV1 mit den ausgewählten Kandidaten validiert. Mit Ausnahme von Annexin-1, zeigten alle weiteren Kandidaten eine Überlappung mit der Expression von TrpV1 in DRG (dorsal root ganglia) Neuronen, wodurch die Voraussetzung für eine funktionelle Proteininteraktion gegeben ist. Für die darauffolgende funktionelle Analyse mittels Calcium Imaging in HEK293 Zellen und DRG Neuronen rückte der Glukokortikoidrezeptor in den Fokus. Zunächst konnte ein schnell wirkender Glukokortikoid-induzierter Effekt identifiziert werden, welcher die Sensitivierung von TrpV1 in DRG-Neuronen teilweise inhibiert ohne die basale Aktivität zu beeinträchtigen. Dieses Ergebnis deutete zunächst auf einen neuen, am ehesten nicht-genomischen Glukokortikoidrezeptor-abhängigen Signalweg hin, welcher der Sensitivierung von TrpV1 entgegenwirkt. Dieser vielversprechende Effekt war jedoch nicht reproduzierbar. Daher bleibt es offen, ob der Glukokortikoidrezeptor einen Einfluss auf die TrpV1-Sensibilisierung hat.

Diese Arbeit hat den Glukokortikoidrezeptor als einen neuen TrpV1 modulierenden Kandidaten untersucht, es konnte jedoch kein Einfluss auf TrpV1 bestätigt werden. Im Allgemeinen bietet das Verständnis über die Modulation und Regulation von TrpV1 mittels Proteininteraktion die Möglichkeit neue Ansatzpunkte in der pharmakologischen Schmerztherapie zu identifizieren - ein wichtiges Ziel, in Anbetracht des unbefriedigten Angebotes an Analgetika zur effizienten Behandlung von chronischen Schmerzen.