



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Mechanismen der Wirkung von Azetylsalizylsäure auf den
polymodalen Schmerzrezeptor TRPV1**

Autor: Kristina Maurer
Institut / Klinik: Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim (CBTM)
Doktorvater: Prof. Dr. R.-D. Treede

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass die analgetische, anti-inflammatorische und gerinnungshemmende Wirkung der Azetylsalizylsäure (ASS) auf eine irreversible Azetylierung der Zyklooxygenase (COX) zurückzuführen ist. In Untersuchungen an nativem neuronalen Gewebe kam in der Schmerzforschung erstmals die Vermutung auf, dass der polymodale Schmerzrezeptor TRPV1 einen neuen Angriffspunkt für Aspirin-artige Wirkstoffe darstellen könnte. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurde in dieser Arbeit ein heterolog TRPV1-GFP-exprimierendes Zellsystem etabliert. Hierfür wurde die vollständige Sequenz des TRPV1-Rezeptors der Ratte in den eukaryontischen Expressionsvektor pTagGFP2-N kloniert und in HEK 293-Zellen transfiziert. Durch die Koexpression von TRPV1 mit dem fluoreszierenden Protein GFP war eine Identifikation anhand sichtbarer Fluoreszenz möglich, die gut mit der Expression und Funktionalität des TRPV1-Rezeptors korrelierte. Mittels Mikroskopsystem zur Lebendzellbeobachtung wurde das Expressionssystem durch Dosiswirkungskurven mit Capsaicin und dem kompetitiven Capsaicinantagonisten Capsazepin charakterisiert und scheint für pharmakologische Untersuchung am isolierten TRPV1-Rezeptor geeignet zu sein. Nachdem in der funktionalen Untersuchung des Rezeptors gezeigt werden konnte, dass ASS keine Wirkung auf einzelne Capsaicinreize vermittelt, wurde der Effekt von ASS auf das Tachyphylaxieverhalten des TRPV1-Rezeptors nach repetitiver Capsaicinreizung untersucht. Hier konnte sowohl für ASS als auch für dessen Derivate Methylsalizylsäure (MSA) oder Salizylsäure (SAc) eine signifikante Hemmung der Capsaicin-induzierten Rezeptoraktivierung nachgewiesen werden, die eine konzentrationsabhängige, u-förmige Kinetik aufwies (Daten veröffentlicht in „Der Schmerz“, 2015 und Neuroscience Letters, 2014). Die Wirkung von ASS auf die TRPV1-Rezeptortachyphylaxie war hierbei abhängig von der Reizintensität. Die mittlere effektive Konzentration für eine TRPV1-Rezeptorhemmung durch ASS lag bei diesen Versuchen um ein Vielfaches niedriger, als die für eine Hemmung der Thrombozytenzyklooxygenase benötigte Konzentration und macht somit eine Beteiligung der COX unwahrscheinlich. Da der Effekt von ASS lediglich bei repetitiver, nicht jedoch bei singulärer Capsaicinreizung des Rezeptors auftritt, kann ein kompetitiver Capsaicinantagonismus für ASS mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Ein direkter, nicht-kompetitiver Mechanismus oder die Modulation intrazellulärer Signalwege, die das Tachyphylaxieverhalten des TRPV1-Rezeptors beeinflussen, ist hingegen denkbar. Durch Versuche mit dem MAP-Kinaseinhibitor U0126 konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität des TRPV1-Rezeptors durch Hemmung der MAPK-Aktivität verringert wird und ASS nur bei einem veränderten Phosphorylierungs-gleichgewicht eine Wirkung zeigt. Durch eine Hemmung der MAPK-Signalkaskade konnte bei repetitiver Stimulation des Rezeptors in Abhängigkeit des Inkubationszeitraumes eine Verstärkung bzw. Hemmung des Tachyphylaxieverhaltens erzielt werden, die mit der Wirkung von ASS interagiert. Wurde statt Capsaicin ein Laserreiz zur Aktivierung des TRPV1-Rezeptors verwendet, war auch hier das Ausmass der Rezeptortachyphylaxie durch die Zugabe von ASS verstärkt. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass der TRPV1-Rezeptor und/oder nachgeschaltete Signalwege pharmakologische Zielstrukturen für Aspirin-artige Wirkstoffe darstellen. Der Salizylateffekt scheint aufgrund der geringen effektiven Konzentration unabhängig von einer Zyklooxygenasehemmung aufzutreten und trägt möglicherweise ebenfalls zur analgetischen Wirkung Aspirin-artiger Wirkstoffe bei. Der Wirkmechanismus scheint eine Interaktion mit Signalwegen zu beinhalten, die das Tachyphylaxieverhalten des TRPV1-Rezeptors beeinflussen und mit der MAPK-Signalkaskade interagieren.