



## **Deutsche Forschungsgemeinschaft bewilligt zwei neue Sonderforschungsbereiche an der Medizinischen Fakultät Heidelberg**

### **Chronische Schmerzen: Wie verändern sich Zellen und Nervenbahnen, wenn Schmerzen lange andauern?**

Der SFB 1158 "Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz: Struktur-Funktions-Merkmale neuraler Bahnen und deren Reorganisation" untersucht, wie aus akuten Schmerzen chronische werden und wie sich dieser Übergang verhindern oder umkehren lässt. Sprecherin des mit 12,1 Millionen Euro geförderten SFBs ist Professor Dr. Rohini Kuner, Geschäftsführende Direktorin des Pharmakologischen Instituts der Medizinischen Fakultät Heidelberg.

### **Die Basis für eine gezielte Therapie: Chronische Schmerzen besser verstehen**

Dass Schmerzen z.B. bei Verletzungen auftreten, ist zunächst etwas Normales und dient der Schonung und Ausheilung. Doch was passiert, wenn diese Schmerzen bleiben, während die Verletzung längst verheilt ist? Dieser Frage geht der neue SFB 1158 an der Medizinischen Fakultät Heidelberg nach. Im Fokus steht, wie sich Nervenzellen und -bahnen verändern, wenn Schmerzen chronisch werden. "Während es in den letzten Jahren große Fortschritte in der Erforschung der molekularen Mechanismen bei der Schmerzchronifizierung gab, ist unser Wissen um die Veränderungen der neuronalen Netzwerke noch sehr lückenhaft", erklärt Kuner. Ein umfassendes Verständnis aller Aspekte der Chronifizierung - molekulare Mechanismen, neuronalen Netzwerke und subjektive Wahrnehmung - sei jedoch die Voraussetzung für die gezielte Entwicklung neuer Therapien.

Die Wissenschaftler verfolgen im SFB drei Schwerpunkte: Sie untersuchen Struktur und Funktion der Nervenbahnen, die schmerzhafte Reize von schmerzlosen Reizen unterscheiden, mit bildgebenden, elektrophysiologischen und verhaltensbasierten Verfahren. Außerdem gehen sie der Hypothese nach, dass chronische Schmerzen mehr sind als anhaltende akute Schmerzen. "Emotionen und kognitive Prozesse, die auch bei Angststörungen oder Depressionen eine wichtige Rolle spielen, könnten die chronischen Schmerzen beeinflussen", so Kuner. Im dritten Schwerpunkt wollen die Forscher herausfinden, ob die Veränderungen an Nervenzellen und -bahnen, die auftreten, wenn Schmerzen lange Zeit anhalten, Ursache oder Folge der chronischen Schmerzen sind. Projektpartner in diesem SFB sind das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim (ZI), die TU München, das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ), das European Molecular Biology Laboratory (EMBL) und das Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg beteiligt.



---

## **Körpereigenes Protein schützt Nervenzellen vor chronischer Überempfindlichkeit**

### **Neu entdeckter Schutzmechanismus liefert neue Perspektive für die Therapie chronischer Schmerzen nach Nervenschäden / Heidelberger Wissenschaftler veröffentlichen in "Nature Medicine"**

Nervenzellen schützen sich nach einer Verletzung mit einem bestimmten Protein vor chronischer Überempfindlichkeit. Ist das Protein dagegen in zu geringer Menge vorhanden, lösen bereits harmlose Reize - wie ein leichter Druck auf der Haut - Schmerzen aus. Diesen Schlüsselmechanismus der sogenannten Neuropathie haben Wissenschaftler aus Heidelberg, Israel und den USA in Laborversuchen entdeckt und nun im renommierten Journal "Nature Medicine" veröffentlicht. Sie zeigten außerdem: Ein Medikament gegen Atemwegserkrankungen wirkt auf diesen Mechanismus ein und lindert die Schmerzüberempfindlichkeit. "Damit gibt es erstmals einen Ansatzpunkt für gezielt wirkende Medikamente gegen diese häufig therapieresistente Schmerzform", sagt Seniorautorin Professor Dr. Rohini Kuner, Geschäftsführende Direktorin des Pharmakologischen Instituts der Universität Heidelberg. Tests mit möglichen Wirkstoffen laufen bereits.

### **Noch keine befriedigende Therapie bei chronischen Nervenschmerzen**

Nervenschäden bei Diabetes oder Multipler Sklerose, Nervenverletzungen, etwa nach einem Unfall, Bandscheibenvorfälle oder Tumoren hinterlassen meist bleibende Spuren im Nervensystem und verursachen häufig chronische Schmerzen. Selbst wenn die ursprüngliche Verletzung geheilt ist, reagieren die Nervenzellen mit ihren Ausläufern in Armen, Beinen und Haut bereits auf leichte Reize wie Berührungen empfindlich. Bisher gibt es keine befriedigende Therapie für chronisch schmerz-krankte Patienten: Bei rund der Hälfte bleiben die Schmerzen trotz Therapie weiter bestehen oder die verfügbaren Medikamente können aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen nicht ausreichend hoch dosiert werden. In Deutschland sind mehrere Millionen Menschen betroffen.



Die Suche nach den molekularen Hauptakteuren bei Neuropathien gestaltet sich schwierig: Bei einer Verletzung am Rückenmark verändert sich die Aktivität hunderter Gene und Proteine, die für Reparatur- und Heilungsprozesse, die Schmerzempfindlichkeit zur Schonung der verletzten Nervenzellen oder auch das Absterben von Nervenbereichen benötigt werden. "Es ist extrem schwierig, in diesem komplexen Zusammenspiel genau die Faktoren auszumachen, die unmittelbar mit dem Schmerzempfinden zusammenhängen", so Kuner. Dank einer klugen Teststrategie gelang es den Kooperationspartnern der Hebräischen Universität in Jerusalem, Israel, und der Harvard Medical School in Boston, USA, gemeinsam mit dem Team um Professor Kuner, die sprichwörtliche Nadel im Heuhaufen zu finden.

Dabei handelt es sich um das Protein SerpinA3N, das im Tierversuch den wesentlichen Unterschied zwischen anhaltender Schmerzüberempfindlichkeit und normalem, wieder abklingendem Wundschmerz nach einer Nervenverletzung ausmachte. Während ein hoher Spiegel an SerpinA3N die Mäuse vor Überempfindlichkeit und Neuropathie schützte, hatte sein Fehlen bzw. ein Mangel eine anhaltend höhere Empfindlichkeit gegenüber leichten Druckreizen zur Folge.

### **Neue Wirkstoffe gegen Lungenentzündung blockieren Nervenschmerzen**

Doch welcher Faktor löst die Überempfindlichkeit aus, vor der SerpinA3N schützt? Als Übeltäter erwies sich das Protein Leukozyten-Elastase, das von bestimmten Immunzellen, den Leukozyten, gebildet wird. Es wird von SerpinA3N, wenn dieses in ausreichender Menge vorhanden ist, gehemmt. "Die Leukozyten-Elastase kennt man von Entzündungsreaktionen z.B. bei Atemwegserkrankungen. Dass es eine so wichtige Rolle bei Nervenschmerzen spielt, war eine Überraschung", sagt Lucas Vicuña, Doktorand bei Professor Kuner und Erstautor des Artikels. Zusammen mit einem Team des Deutschen Krebsforschungszentrums um Professor Dr. Bernd Arnold zeigte er außerdem, dass das Protein in diesem Fall nicht von Leukozyten stammt, sondern von anderen Immunzellen, den sogenannten T-Zellen, die in das verletzte Nervengewebe einwandern. "Auch dieser Mechanismus war vorher noch völlig unbekannt", so Vicuña.

"Diese Ergebnisse liefern uns mehrere neue Ansatzpunkte für Therapien: Man könnte die Leukozyten-Elastase oder eventuell auch die Einwanderung der T-Zellen hemmen. Für beide Wege befinden sich bereits Wirkstoffe in der Entwicklung, allerdings zur Behandlung anderer Erkrankungen", sagt Professor Kuner. So kam in der Arbeit ein Medikament zum Einsatz, das in Japan zur Therapie bei Lungenentzündungen zugelassen wurde und wie SerpinA3N die Leukozyten-Elastase blockiert. Der neu



entdeckte therapeutischen Ansatz mit Hemmstoffen der Leukozyten-Elastase ist mit Unterstützung der technology transfer heidelberg GmbH, einer Tochter des Universitätsklinikums, zum Patent angemeldet.

#### **Literatur:**

Lucas Vicuña, David E Storchlic, Alban Latremoliere, Kiran Kumar Bali, Manuela Simonetti, Dewi Husainie, Sandra Prokosch, Priscilla Riva, Robert S Griffin, Christian Njoo, Stefanie Gehrig, Marcus A Mall, Bernd Arnold, Marshall Devor, Clifford J Woolf, Stephen D Liberles, Michael Costigan & Rohini Kuner. The serine protease inhibitor SerpinA3N attenuates neuropathic pain by inhibiting T cell-derived leukocyte elastase. Nature Medicine. April 2015 doi: 10.1038/nm.3852

#### **Weitere Informationen im Internet:**

[Pharmakologisches Institut](#)

[technology transfer heidelberg gGmbH](#)

Kontakt:

Prof. Dr. Rohini Kuner

Pharmakologisches Institut

Im Neuenheimer Feld 366

69120 Heidelberg

Tel. 06221-548247 (Skr.)

E-Mail: [rohini.kuner@pharma.uni-heidelberg.de](mailto:rohini.kuner@pharma.uni-heidelberg.de)

---

**New insights into the synaptic basis of chronic pain**



A team of scientists has found a novel road-block in the pain pathway, which could be used to treat chronic pain. Their results are published March 13 in the online, open-access journal *PLoS Biology*.

Pain is an important physiological function that protects our bodies from harm. Pain-sensing nerves transduce harmful stimuli into electrical signals and transmit this information to the brain via the spinal cord. However, when these nerves get activated persistently, such as after injury or inflammation, the information flow into the spinal cord is remarkably amplified. This phenomenon, termed 'synaptic long-term potentiation (LTP)', is an important biological property that is evolutionarily conserved from lower organisms to humans.

To gain a better understanding of how LTP works in the context of pain signaling, the team led by Rohini Kuner (Heidelberg University, Germany) and Ceng Luo (Fourth Military Medical University, China) took advantage of biochemical, genetic, physiological, and behavioral tools available in mice. They studied how LTP works at the synaptic connection between peripheral pain sensors and spinal cord neurons. They found that presynaptic events that unfold in the spinal endings of pain-sensing nerves are required for this pain amplification.

"Our results indicate that an enzyme termed cGMP-activated Kinase 1 (PKG-1) is a key player in this important process", says Ceng Luo. By removing PKG-1 specifically from the presynaptic neurons in this pathway, their group found that not only was LTP abolished, but that pain-related memory and behavior were also altered. Can these basic biological findings be put to use? Chronic pain is a major cause of poor quality of life worldwide; recent demographic studies indicate that one in every six people in Europe suffers from chronic pain.

"Our observation that genetically silencing PKG-1, or blocking its activation, in pain-sensing nerves markedly reduced chronic inflammatory pain paves the way for potential new therapeutic approaches", says Rohini Kuner.

Funding:



This work was supported by a Chica and Heinz Schaller Foundation prize to R.K., grants from National Science Foundation of China (No. 30970971 and No. 31171065) to C.L., grants from Fourth Military Medical University (No. 00002215) to C.L. and grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) to R.K. and a European Commission grant LSHM-CT-2005-019055 to T.K. R.K. and T.K. are supported by the CellNetworks Cluster of Excellence (EXC81). M.K. is a recipient of a postdoctoral program fellowship from the Medical Faculty of the University of Heidelberg. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Citation: Luo C, Gangadharan V, Bali KK, Xie R-G, Agarwal N, et al. (2012) Presynaptically localized cyclic GMP-dependent protein Kinase 1 is a key determinant of spinal synaptic potentiation and pain hypersensitivity. *PLoS Biol* 10(3): e1001283. doi:10.1371/journal.pbio.1001283

Contact: Rohini Kuner