MedWiss.Online

Gendefekt eines Schmerzkanals wirkt anders als erwartet

Neue Studie in PAIN zur genetischen Veränderung des TRPA1-Schmerzkanals: Trotz der verminderten Funktion des Kanals kommt es zu starken Schmerzen

Würzburg. Schmerz wird durch ein ausgeklügeltes Alarmsystem des Körpers ausgelöst, das dazu dient, uns vor Gefahren zu warnen. Spezialisierte Nervenzellen, sogenannte Nozizeptoren, nehmen Reize wie extreme Hitze oder starken Druck wahr und leiten diese als elektrische Signale an das Gehirn weiter. Dabei helfen ihnen Schmerzkanäle, die sich als Proteine auf ihrer Oberfläche befinden und wie ein molekulares Tor funktionieren. Wird der Schmerzkanal durch einen Reiz aktiviert, können geladene Teilchen, so genannte Ionen, durch die Membran strömen, wodurch das elektrische Signal entsteht. Somit entscheiden die Schmerzkanäle auch darüber, wann ein Schmerzreiz entsteht und wie stark das Signal weitergeleitet wird. Einer dieser Kanäle ist TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1).

Starke Schmerzen trotz verminderter Funktion des Schmerzkanals

Prof. Dr. Nurcan Üçeyler, leitende Oberärztin der Neurologie des Universitätsklinikums Würzburg (UKW), hat mit ihrer Arbeitsgruppe „Translationale Somatosensorik" eine seltene genetische Veränderung des TRPA1-Kanals genauer untersucht und dabei eine Überraschung erlebt: Obwohl der Studienpatient unter starken Schmerzen leidet, zeigte sich, dass dieser veränderte Schmerzkanal weniger aktiv ist.

„Das Überraschende ist der scheinbare Widerspruch", erläutert die Professorin für neuromuskuläre Neurologie und Schmerz. „Die untersuchte TRPA1-Variante macht den Schmerzkanal nicht, wie man zunächst vermuten könnte, überaktiv, sondern im Gegenteil, seine Funktion ist vermindert. Trotzdem ist die genetische Variante mit starken Schmerzen und einer Small Fiber Neuropathie verbunden", so Üçeyler.

Bei einer Small Fiber Neuropathie sind die dünnen Nervenfasern des Körpers geschädigt, an deren Ende die Nozizeptoren sitzen. Durch die Schädigung dieser Fasern kommt es zu extremen Fehlsteuerungen der Schmerzsignale. Häufige Symptome sind beispielsweise brennende oder stechende Schmerzen, eine Überempfindlichkeit gegenüber Berührungen sowie eine veränderte Wahrnehmung von Temperaturen.

Titelbild der Oktoberausgabe von PAIN

Um die Auswirkungen der genetischen Veränderung auf den Schmerz genauer zu untersuchen, stellte Dr. Nicole Michelle Schottmann, wissenschaftliche Mitarbeiterin von Nurcan Üçeyler, aus den Zellen des Patienten im Labor Nervenzellen her. Diese patienteneigenen Nervenzellen wurden zudem mit einem weiteren Zellmodell verglichen. Die Ergebnisse konnte Nicole Schottmann nun als Erstautorin in der renommierten Fachzeitschrift PAIN platzieren. Das offizielle Journal der International Association for the Study of Pain, wählte sogar eine Abbildung der patienteneigenen Nervenzellen als Titelbild für die Oktoberausgabe aus.

Schmerzkanal gelangt nicht an die Oberfläche der Nervenzellen

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

Was sind die Erkenntnisse? „Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Kanal nicht richtig an die Oberfläche der Nervenzellen gelangt und dadurch in seiner Funktion beeinträchtigt ist“, erklärt Schottmann. „Damit zeigen wir, dass der Zusammenhang zwischen einer genetischen Veränderung und der Entstehung von Schmerzen deutlich komplexer sein kann als bisher angenommen.“

Genetische Befunde mit Vorsicht interpretieren

Selbst wenn eine Genveränderung die unmittelbare Funktion des betroffenen Proteins nicht verstärkt, sondern beeinträchtigt, kann sie mit einer Erkrankung in Verbindung stehen. „Mit unserer Arbeit verdeutlichen wir, wie vielseitig der Zusammenhang zwischen genetischen Veränderungen und Schmerz ist, und unterstreichen, dass genetische Befunde in der klinischen Praxis mit Vorsicht interpretiert werden müssen“, sagt Nurcan Üçeyler.

Auf der Suche nach neuen Therapieansätzen

Im nächsten Schritt möchte sich die Arbeitsgruppe auf die Erforschung der Mechanismen konzentrieren, die genetische Befunde in schmerzassoziierten Genen mit dem klinischen Phänotyp verbinden. Ein besseres Verständnis dieser Mechanismen könnte neue Ansatzpunkte für die Entwicklung gezielter Medikamente und somit bessere Behandlungsmöglichkeiten liefern. Bis daraus konkrete Therapien entstehen, sind jedoch noch weitere Forschungsschritte notwendig.

Förderung und Kooperationen

Die Studie wurde unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Beteiligt waren neben dem UKW die Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover sowie das Institut für Humangenetik der Medizinischen Fakultät an der RWTH Aachen.

Publikation: Schottmann, N. M., Eberhardt, M. J., Wehmeyer, S., Medala, V. K., Meyer zu Altenschildesche, C., Grüner, J., Eggermann, K., Kurth, I., Leffler, A., & Üçeyler, N. (2026). Functional impact of the TRPA1 H560D variant on neuropathic pain. *Pain*, *167*(10), 2375–2390. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000004078

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de