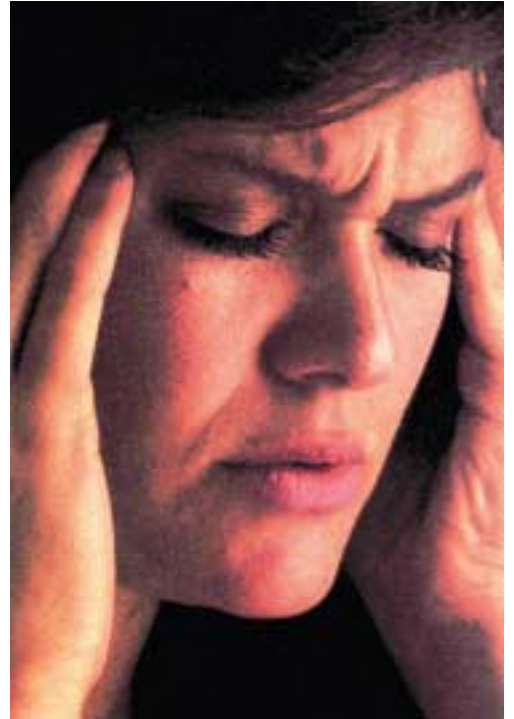


Der Schmerzfreiheit auf der Spur

Ein neu entdeckter Gendefekt beflügelt die Suche nach effizienteren Analgetika

Schmerzen sind untrennbar mit dem Leben verbunden. Als Warnsignale des Körpers dienen sie dem Schutz der Gesundheit und erfüllen damit lebenswichtige Aufgaben. Werden sie dagegen chronisch, wird das Leben für die Betroffenen zur Qual. Während sich plötzliche, vorübergehende Schmerzen durch die Gabe eines Analgetikums in der Regel erfolgreich behandeln lassen, ist der chronische Schmerz häufig nur schwer therapierbar. Die Entdeckung eines für das Schmerzempfinden verantwortlichen Gens hat der Suche nach einem potenten Wirkstoff zur Schmerzbekämpfung neuen Auftrieb gegeben. Die Forschung läuft bereits auf Hochtouren.



CLAUDIA REINKE

Die Vorstellungen, die der Zehnjährige regelmässig bei Strassentheateraufführungen im nördlichen Pakistan bot, werden seinen Zuschauern sicher unvergesslich bleiben: Der Junge lief über glühende Kohlen und stiess ohne zu zögern Messer durch seine Arme – Schmerzen kannte er nicht. Seinem Organismus

**Science Writers Forum
(Pfizer Global Research & Development in collaboration with King's College Hospital & King's College London),
London, 11. Dezember 2006**

fehlte offensichtlich dieses überlebenswichtige Signal. Seinen Wagemut musste er schliesslich mit dem Tod bezahlen: Er starb, als er an seinem 14. Geburtstag von einem Hausdach sprang – schmerzlos vermutlich. Wissenschaftler, die sich für die ungewöhnlichen Fähigkeiten des Jungen interessierten, untersuchten sein Umfeld und entdeckten in drei miteinander verwandten pakistanischen Familien fünf weitere Personen, die noch nie im Leben Schmerzen empfunden hatten, sich sonst aber als völlig gesund erwiesen.

Genmutation legt Ionenkanal lahm

Diese Story fand kürzlich Eingang in das Fachblatt «Nature», nachdem Forscher um den Humangenetiker Geoffrey Woods

von der Universität Cambridge herausgefunden hatten, dass es sich bei diesem ausserordentlich seltenen Phänomen der fehlenden Schmerzempfindung um einen Gendefekt handelt. Betroffen ist das Gen SCN9A mit Sitz auf dem Chromosom 2, das eine spezifische Proteinuntereinheit des spannungsabhängigen Natrium-Ionenkanals $Na_v1.7$ kodiert. Ionenkanäle sind porenähnlich aufgebaute Proteine, die in den Zellmembranen eingebettet sind und für die Erzeugung und Weiterleitung elektrischer Impulse (Signaltransduktion) verantwortlich sind. Diese Membranproteine bilden eine polare Pore, durch die – ähnlich einer Schleuse – bestimmte geladene Ionen, wie Na^+ , K^+ , Ca^{2+} oder Cl^- , ins Zellinnere gelangen können.

Spannungsabhängige Ionenkanäle werden durch das Membranpotenzial reguliert. Bei Depolarisierung der Membranen fällt die Spannung ab, sodass der Ioneneinstrom erfolgen und ein Aktionspotenzial entstehen kann. Ionenkanäle spielen eine wichtige Rolle bei der Erregungsleitung – sie sind sozusagen chemische Kommunikatoren zwischen Peripherie und ZNS.

Der Ionenkanal $\text{Na}_v1.7$ befindet sich vor allem in den Zellmembranen peripherer Schmerzrezeptoren sowie in den ableitenden Neuronen und ist für die Weiterleitung von Schmerzreizen unentbehrlich. Bei Sequenzanalysen des SCN9A-Gens der schmerztoleranten Personen fanden sich drei spezifische homozygote Nonsense-Mutationen, die einen Funktionsverlust des $\text{Na}_v1.7$ -Ionenkanals bewirken – der Kanal öffnet sich nicht mehr, die Leitung ist tot.

Mäuse ohne Schmerzempfinden sterben früh

Bereits vor einiger Zeit wurden andere Defekte des SCN9A-Gens bekannt, die nicht zu einer Blockade, sondern zu einer Überaktivität des $\text{Na}_v1.7$ -Kanals führen. Menschen mit solchen Mutationen leiden unter der sogenannten Erythromyalgie. Dabei treten unter dem Einfluss milder Wärme oder moderater körperlicher Aktivität episodisch unangenehme Schmerzen in den Extremitäten auf. Ein vollständiger Funktionsverlust des $\text{Na}_v1.7$ wurde bei Menschen bisher noch nie beobachtet. Von tierexperimentellen Untersuchungen mit Mäusen, denen der Kanal in den nozizeptiven Neuronen fehlt, ist jedoch bekannt, dass er an der Schmerzempfindung beteiligt ist. Allerdings geht diese Mutation bei den betroffenen Mäusen mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen einher – die Tiere sterben kurz nach der Geburt. Dass die fünf pakistanischen Kinder jedoch offensichtlich gesund sind, erstaunt die Wissenschaftler ebenso wie die Tatsache, dass die Entstehung und Weiterleitung von Schmerzsignalen durch Mutationen in einem einzigen Gen beziehungsweise durch den Ausfall eines einzigen Ionenkanals bereits blockiert werden. Es wäre durchaus vorstellbar gewesen, dass die Kommunikation (beispielsweise über bekannte Isoformen des $\text{Na}_v1.7$ -Kanals) mindestens teilweise andere Wege findet.

SCN9A – der Ansatzpunkt für neue Analgetika

Die Entdeckung der Schlüsselrolle, die dem SCN9A-Gen bei der Schmerzentstehung zukommt, bietet nun die einmalige Gelegenheit, neue spezifischere Analgetika zu entwickeln, die es erlauben könnten, durch die gezielte Blockade des Ionenkanals $\text{Na}_v1.7$ Schmerzen effizienter zu bekämpfen. Die Hoffnungen

scheinen berechtigt, insbesondere, da die Träger der Mutation ausser der fehlenden Schmerzempfindung völlig gesund erscheinen.

Wie bei einer Mitte Dezember 2006 in London abgehaltenen Schmerztagung zu hören war, läuft die Wirkstoffentwicklung bei Pfizer (das Unternehmen war unter anderen als Sponsor bei der «Nature»-Studie beteiligt) bereits auf Hochtouren. In einer Forschungskooperation mit dem King's College Hospital wird darüber hinaus intensiv nach geeigneten Biomarkern gefahndet, die es Schmerzspezialisten in Zukunft erlauben sollen, Schmerzempfinden und -intensität besser und objektiv beurteilen zu können. Dies könnte die wirksame Behandlung chronischer Schmerzen erleichtern, die ihre Funktion als Warnsignale oft schon lange verloren haben. Für die betroffenen Patienten wäre auch dies ein wichtiger Fortschritt. ■

Literatur:

Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006; 444: 894-898. doi:10.1038/nature05413.

Claudia Reinke

Interessenlage: Die Autorin wurde zum Sciences Writers Forum von Pfizer (Schweiz) AG eingeladen. Auf den Bericht nahm die Firma keinen Einfluss – weder finanziell noch inhaltlich.