

6.3.1 Zusammenfassung

Säugetiere nehmen die Umgebungstemperatur durch primäre afferente sensorische Neurone der dorsalen Wurzelganglien oder des trigeminalen Ganglions wahr. Diese Zellen vermitteln Informationen über die Temperatur zum Rückenmark und ins Gehirn, wo die Signale integriert und interpretiert werden, um letztendlich kognitive Prozesse oder Reflexantworten auszulösen. In jedem Moment können Säugetiere einen weiten Bereich von Temperaturen wahrnehmen, die von der Hitze eines Feuers bis zur Kälte eines starken Windes reicht.

Das Nervensystem der Säugetiere kann seine sensorische Funktion ausüben, weil thermo-TRPs Z.B. in peripheren freien Nervenendigungen und in Keratinozyten vorkommen. Thermo-TRPs sind eine Unterklasse der Superfamilie der kationenspezifischen TRP-Kanäle und bestehen aus sechs Mitgliedern verschiedener Ionenkanal-formender Proteine. Sie werden in dieser Gruppe zusammengefasst, da die Temperaturwahrnehmung eine ihrer Funktionen ist. Im Einzelnen sind es TRPM8 (ein Mitglied der Melastinfamilie), TRPV1, V2, V3 & V4 (Mitglieder der Vanilloidrezeptorfamilie) und TRPA1 (das einzige Mitglied der Ankyrin-repeat-1 bzw. A1-Familie). TRPA1 nimmt kalte Temperaturen wahr ($<15^{\circ}\text{C}$), TRPM8 nimmt kühle Temperaturen wahr ($<25^{\circ}\text{C}$), TRPV3 und TRPV4 TRPA1 nehmen Temperaturen wahr, die im Bereich der Körpertemperatur liegen (28°C & 33°C), TRPV1 nimmt heiße Temperaturen wahr ($>42^{\circ}\text{C}$) und TRPV2 ist an der Wahrnehmung von schädlicher Hitze beteiligt ($>52^{\circ}\text{C}$).

Für die thermo-TRPs sind eine Vielzahl von weiteren Funktionen beschrieben, so ist z.B. TRPM8 ein Marker von androgenabhängigem Prostatakrebs, während TRPV4 an der Zilienbewegung des vaskulären Epithels beteiligt ist. Da bislang noch keine spezifischen und hoch affinen Aktivatoren (Agonisten) und Antagonisten bekannt sind, sollten in der vorliegenden Arbeit Liganden von natürlicher und synthetischer Herkunft identifiziert und charakterisiert werden, welche hohe Affinität und Wirksamkeit für Thermo-TRPs zeigen. Die Aktivierung durch Chemikalien erzeugt eine kühle Empfindung, wie die von Menthol oder eine heiße, wie die von Capsaicin aus den roten Chillischoten. Deshalb ist das Verständnis der chemischen Aktivierung wichtig, um die Temperaturdetektion durch diese Ionenkanäle zu beschreiben.

In dieser Untersuchung gelang es, wertvolle Liganden für TRPV3 und TRPM8 zu identifizieren und das chemische rezeptive Feld von TRPA1 zu untersuchen. Monoterpenoide wurden eingesetzt, um TRPV3 bezüglich seiner chemischer Aktivierung

und Modulation zu untersuchen. Mono- und bityklische Terpenoide beeinflussen TRPV3 unterschiedlich, indem sie an verschiedene Domänen des Ionenkanalproteins binden. Bityklische Terpenoide wie Campher und 1,8-Cineol bewirken eine robuste akute Desensibilisierung von TRPV3. Monozyklische Terpenoide, wie Menthol und Dihydrocarveol bewirken eher Tachyphylaxis nach wiederholter oder längerer Stimulation. Diese Desensibilisierung von TRPV3 könnte einer der molekularen Mechanismen sein, durch den Terpenoide schmerzlindernd und gegen Hautirritationen wirken. Durch Mutationen in der Porenschleife des Ionenkanals konnte eine Mikrodomäne identifiziert werden, welche für die Campherempfindlichkeit des Ionenkanals wichtig ist. In Gegensatz zu Menthol ist Icilin, eine sogenannte "super-cooling" Substanz, kein TRPV3 Agonist. Sie scheint aber abhängig von der extrazellulären Calciumkonzentration einen blockierenden Effekt auf TRPV3 zu haben. Menthol aktiviert sowohl TRPV3 als auch den humanen TRPA1, was die Grundlage für die brennende Empfindung sein kann, die bei der äußerlichen Anwendung dieser Substanz zur Schmerzlinderung in den gebräuchlichen Konzentrationen von 10% w/v auftritt. hTRPA1 wird auch von Nikotin, der aktiven Substanz in Tabak, aktiviert. Dies kann einige Nebenwirkungen des Tabakmissbrauchs erklären, insbesondere solche, die mit dem respiratorischen System zu tun haben, wo TRPA1 stark vertreten ist. Interessanterweise aktivieren Mentholderivate TRPM8 selektiv. Die Derivatisierung bewirkt eine verbesserte Wirksamkeit und Potenz dieser Liganden für TRPM8. Diese hochaffinen Liganden könnten für weitere therapeutische Anwendungen wie der Diagnose von Prostatakrebs oder der Behandlung von Hautkrebs genutzt werden, da TRPM8 bei diesen Krankheiten überexprimiert ist. TRPM8-Agonisten könnten auch für kosmetische Anwendungen eingesetzt werden, um eine kühlende Empfindung zu erzeugen, was in einem heißen Sommer sehr erwünscht ist.