

Ting Ding
Dr. med.

Study on the role of BDNF-TrkB signaling in chronic neuropathic pain

Fach/Einrichtung: Pharmakologie
Doktormutter: Prof. Dr. Rohini Kuner

BDNF wurde bereits funktional als Regulator der Entwicklung neuropathischer Schmerzen identifiziert. Dabei ist der für BDNF hochaffine Rezeptor TrkB an BDNF-vermittelten Signalwegen an nozizeptiven Synapsen beteiligt. Dennoch sind die genauen Mechanismen, auf welche Weise verschiedene Zelltypen die präsynaptische BDNF-TrkB Interaktion regulieren und verschiedene sensorische Modalitäten beeinflussen, unklar. Wir konnten erfolgreich Mausmodelle etablieren, in denen spezifisch TrkB in den nozizeptoren Neuronen (SNS-TrkB^{-/-}) oder allen sensorischen Neuronen der Spinalganglien (Advillin-TrkB^{-/-}) fehlt. Hierbei entwickelten sich diese Mauslinien ohne signifikanten Verlust von Neuronen in den Spinalganglien, und zeigten zudem keine Veränderungen oder Auffälligkeiten in ihren motorischen Funktionen, ihrem Gangbild oder allgemeinen Verhalten im eigenen Käfig. Des Weiteren zeigten wir, dass TrkB exprimierende Zellen NF200-positive (überwiegend nicht nozizeptive) Neurone mit großem Durchmesser und CGRP-positive nozizeptive Neurone sind. SNS-TrkB^{-/-} und Advillin-TrkB^{-/-} Mäuse zeigten eine unauffällige Nozizeption bezüglich thermischer und mechanischer Stimulation, während nur Advillin-TrkB^{-/-} Mäuse Defekte in der milden, unschädlichen mechanischen Empfindungen in der behaarten Haut aufwiesen. Im Mausmodell einer Nervenläsion hingegen entwickelten sowohl SNS-TrkB^{-/-} Mäuse als auch Advillin-TrkB^{-/-} Mäuse schwere Defizite in der Entwicklung dynamischer und punktueller mechanischer Allodynie, während sich die thermische Hypersensibilität und Kälte-Allodynie normal entwickelte. Dies deutet auf eine Schlüsselrolle des TrkB bei neuropathischer mechanischer Allodynie hin welches vor allem in Nozizeptoren der Spinalganglien exprimiert wird. Wir injizierten BDNF

intrathekal bei Kontrollmäusen und Advillin-TrkB^{-/-} Mäusen, um die BDNF-Sekretion im Hinterhorn des Rückenmarks nach einer Nervenverletzung nachzuahmen; der Knockout des präsynaptischen TrkB führte zum Verlust der BDNF-induzierten dynamischen und punktuellen mechanischen Allodynie. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass das präsynaptisch exprimierte TrkB zur punktuellen und dynamischen mechanischen Allodynieentwicklung als Reaktion auf BDNF-induzierte Wirbelsäulenplastizität beiträgt. Im Kontext früherer Studien lassen unsere Daten vermuten, dass TrkB die BDNF-regulierte präsynaptische GABAerge-Inhibition nach Nervenverletzungen vermittelt. Diese Daten bieten eine nützliche Grundlage für die Entwicklung neuer Medikamente, die auf die BDNF-TrkB-Achse abzielen, und somit zur Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden können.