

## 5 Zusammenfassung

Die molekularen Mechanismen, die die Sensitivität von nozizeptivem Schmerz regulieren, sind bis heute nur zum Teil verstanden. In dieser Arbeit wird eine zentrale Rolle von SCF (stem cell factor) und c-Kit in der Bestimmung der Empfindlichkeit sensorischer Neuronen nach einem applizierten Reiz nachgewiesen.

Mäusen, denen das funktionelle c-Kit/SCF Signalsystem fehlt, zeigen thermische Hypoalgesie, mit einer deutlichen Reduktion von zum einen der thermischen Reizschwelle und zum anderen der Feuerungs-Frequenz von polymodalen hitzesensitiven Nozizeptoren. Akute Aktivierung von c-Kit durch seinen Liganden, SCF, resultiert in einer verringerten thermischen Reizschwelle und einer deutlichen Potenzierung von hitzeinduzierten Einwärtsströmen in isolierten Neuronen kleinen Durchmessers. In Mäusen löst die akute Aktivierung von c-Kit thermische Hyperalgesie aus. Diese durch SCF induzierte Hyperalgesie ist abhängig von dem zu der TRP-Familie gehörenden Kationen-Kanal TRPV1.

Interessanterweise wird der c-Kit Rezeptor für die normale funktionelle Entwicklung einiger Mechanorezeptoren benötigt. Die fehlende Signalgebung von c-Kit während der Entwicklung resultiert in einer Hypersensitivität einiger neuronaler Subtypen in Antwort auf mechanische Reize.

Somit ist c-Kit ein neues Mitglied in der kleinen Familie der Rezeptortyrosinkinasen, einschließlich TrkA und c-Ret, die die Leitungseigenschaften distinkter Typen sensorischer Neuronen in Bezug auf thermische und mechanische Reize kontrollieren. Allerdings spielt der c-Kit/SCF Signalweg, im Gegensatz zu den anderen im Hinterwurzelganglion exprimierten Rezeptortyrosinkinasen, keine Rolle für das Überleben der sensorischen Neurone.