
4. ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY

Eine Subpopulation von Nozizeptoren, die so genannten nicht-peptidergen C-Fasern, präsentieren ein IB₄-bindendes Glykokonjugat an ihrer Plasmamembran und können deshalb durch die Verwendung von Enzym- oder auch Fluorochrom-konjugiertem IB₄ spezifisch markiert und von anderen Nozizeptoren abgegrenzt werden. Die molekulare Identität des IB₄-bindenden Glykokonjugates war zu Beginn der vorliegenden Arbeit nicht bekannt.

Die Ausbildung einer peripheren Neuropathie im experimentellen Tiermodell ist nicht nur von einer Hypersensitivierung der durch den traumatisierten Nerv innervierten Regionen, sondern außerdem auch von einer dramatischen Abnahme der IB₄-Reaktivität in den von der Läsion betroffenen Hinterwurzelganglien sowie der ipsilateralen Seite des Dorsalhorns im Rückenmark begleitet. Die mit der Ausbildung der Neuropathie als auch der Abnahme der IB₄-Reaktivität zugrunde liegenden plastischen Veränderungen sind nicht wirklich bekannt. Es bestand deshalb die Hoffnung, über die Identifizierung des IB₄-bindenden Glykokonjugates eine Idee von den der plastischen Veränderung zugrunde liegenden molekularen Mechanismen zu erhalten.

Wir haben gezeigt, dass eine V₂-basierte Variante des extrazellulären Matrixproteins Versican durch die IB₄-bindenden Epitope modifiziert ist. Ergebnisse verschiedener Experimente lassen außerdem vermuten, dass diese Variante auch für die IB₄-Reaktivität der nicht-peptidergen C-Fasern verantwortlich ist.

Wir haben im Verlauf der vorliegenden Arbeit außerdem 3 weitere Exons im Versicangen der Ratte identifiziert. Zwei der drei Exons tragen allerdings keine proteincodierenden Informationen. Aus der Kombination der drei Exons mit den bisher bekannten Exons im Versicangen lässt sich die Existenz insgesamt sechs weiterer Splicevarianten postulieren. Vier der sechs neuen Varianten sind vermutlich rattenspezifisch, die weiteren zwei dürften auch in anderen Säugetieren zu finden sein.

A subpopulation of nociceptors, the so-called non-peptidergic C-fibers, is presenting one IB₄-binding glycoconjugate at their plasma membrane. For that reason, the non-peptidergic C-fibers can be specifically labelled and distinguished from other nociceptors by the use of enzyme or fluorescence conjugated IB₄. At the beginning of the present thesis, the molecular nature of the IB₄-binding glycoconjugate was not known.

The genesis of peripheral neuropathic pain in experimental animal models is not only linked to hypersensitivity of the regions that are innervated by the lesioned nerve. It is also accompanied by a dramatic decrease of IB₄-reactivity in the affected DRG and the ipsilateral side of the dorsal horn in the spinal cord. The plastic changes that are responsible for the neuropathy and the decrease of IB₄-reactivity are not really known. One could expect that it might be possible to get an idea of the molecular mechanisms that are responsible for the plastic changes by the identification of the IB₄-binding glycoconjugate.

We were able to demonstrate that one V₂-based splice variant of the extracellular matrix protein versican is modified by the IB₄-binding epitopes. Furthermore, results from different experiments support the idea that this variant is indeed responsible for the IB₄-reactivity of the non-peptidergic C-fibers.

We also were able to identify three additional exons in the versican gene of the rat. Two of these three exons do not contain any protein coding sequence information. By combination of these three exons with the exons of versican that are currently known, one can postulate the existence of six additional splice variants. Four of them are presumably rat specific, the other two should also exist in other mammals.