

Die Protein Kinase IKK epsilon ist ein potentielles Ziel für die Behandlung von entzündungsbedingter Hyperalgesie

IKK-epsilon (IKK ϵ) ist ein erst kürzlich identifiziertes Enzym, welches eine hohe Sequenzhomologie zu den klassischen NF- κ B-aktivierenden I- κ B Kinase Untereinheiten IKK α und IKK β hat. Trotz dieser Ähnlichkeit wird IKK ϵ hauptsächlich als Repressor von viralen Infektionen diskutiert, der die Typ1 Interferon (IFN)-vermittelte Antwort moduliert. Daneben haben in vitro Studien gezeigt, dass IKK ϵ auch an der Regulation der NF- κ B-Aktivität beteiligt zu sein scheint, wobei der genaue Mechanismus allerdings noch nicht vollständig geklärt ist. Da NF- κ B bei Entzündungen eine entscheidende Rolle spielt, war die zentrale Frage dieser Studie, ob und in welcher Weise IKK ϵ bei der Aktivierung von NF- κ B zur Entstehung und Unterhaltung von Entzündungsschmerzen beiträgt und so als mögliches Zielprotein für die analgetische Therapie dienen könnte. Es wurde gezeigt, dass IKK ϵ konstitutiv in nozizeptiven Neuronen im Rückenmark und den Hinterwurzelganglien exprimiert wird. Nach peripherer, entzündlich-nozizeptiver Stimulation der Pfoten kam es zu einem signifikanten Anstieg der IKK ϵ -mRNA- und Protein-Expression im Rückenmark und den Hinterwurzelganglien. Um die Rolle von IKK ϵ während der Schmerzentstehung und -verarbeitung besser beurteilen zu können, wurde das Verhalten von IKK ϵ -Knockout Mäusen in akuten und inflammatorischen Schmerzmodellen charakterisiert. IKK ϵ -Knockout Mäuse zeigten bei der physiologisch wichtigen akuten Nozizeption ein normales Verhalten nach thermischer oder mechanischer Stimulation. Dahingegen konnte bei den IKK ϵ -defizienten Mäusen im Modell der mechanischen Hyperalgesie nach Entzündungsinduktion ein signifikant verringertes nozizeptives Verhalten im Vergleich mit Wildtyp-Mäusen beobachtet werden. Dieses Resultat korrelierte mit einer verminderten Expression der NF- κ B-abhängigen pronozizeptiven Gene Cyclooxygenase (COX)-2, induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase (iNOS) und Matrixmetalloprotease (MMP)-9. Funktionell scheinen diese Effekte mit einer verminderten Phosphorylierung der p65-Untereinheit von NF- κ B am Serinrest 536 im Zusammenhang zu stehen, der eine essentielle Rolle für die Transaktivierung spezifischer NF- κ B-abhängiger Zielgene spielt. Gleichzeitig konnte nach entzündlich-nozizeptiver Stimulation keine Regulation des Transkriptionsfaktors Interferon-regulierender Faktor (IRF)-3 beobachtet werden, welcher ein wichtiges Ziel der IKK ϵ bei der viralen Abwehr ist. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich schlussfolgern, dass IKK ϵ die Aktivierung von NF- κ B nach entzündlich-nozizeptiver Stimulation positiv

beeinflusst und eine Hemmung dieser Kinase demnach ein neues, lohnendes Ziel für die Entwicklung neuer Medikamente für die Schmerztherapie darstellen könnte (Möser et al., *Journal of Immunology*, 2011, 187, 2617-2625).