

نقش اورکسین - هیپوکرین در بی‌دردی ناشی از استرس

حسن اژدری زرمهری^۱، محمد محمدزاده^۲، محمد شعبانی^{۳*}

خلاصه

اورکسین در هیپوتالاموس جانبی به میزان وسیعی تولید می‌شود، ناحیه‌ای که در تعدیل درد از طریق ساقه مغز نقش دارد. با توجه به نقش مهمی که این پپتید در اعمالی از جمله خواب و بیداری، تغذیه و اعتیاد دارد، مورد توجه محققان علوم اعصاب قرار گرفته است. این پپتید هیپوتالاموسی نقش حیاتی در برانگیختگی حیوان در شرایط استرس‌زا و همچنین تعدیل رفتارهای مربوط به درد دارد. گیرنده‌های اورکسین در بسیاری از ساختارهایی که در پردازش درد نقش دارند، یافت می‌شود. در این مطالعه نقش اورکسین در بی‌دردی ناشی از استرس مورد بررسی قرار گرفت. اگرچه تزریق داخل بطنی یا نخاعی اورکسین سبب ایجاد بی‌دردی گردید، اما مکان دقیق و مکانسیم‌های آن به طور کامل مشخص نشد. از طرف دیگر مشخص نشده است که اطلاعات درد در چه شرایطی از استرس تغییر می‌کند. به نظر می‌رسد بیان اورکسین در شرایط استرس‌زا افزایش می‌یابد و این امر سبب افزایش برانگیختگی می‌گردد که برای افزایش کارایی حیوان در شرایط استرس‌زا مهم بوده و سبب مهار ارسال اطلاعات درد می‌شود و در مواجهه با این شرایط کمک می‌کند. در نتیجه مدل‌های حاد و مزمن استرس می‌تواند بر روی سیستم اورکسین اثر بگذارد و مسئول تغییرات در هر دو آستانه درد و رفتارهای درد باشد. این امر نشان می‌دهد که گیرنده ۱ اورکسین ممکن است در رفتارهای ضد درد ناشی از استرس درگیر باشد. بررسی حاضر به نقش قابل توجه گیرنده ۱ اورکسین به عنوان هدف جدیدی برای درمان اختلالات مربوط به استرس در کلینیک پرداخت.

واژه‌های کلیدی: اورکسین (هیپوکرین)، درد، استرس

۱- استادیار، گروه علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران ۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران ۳- دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: shabanimoh@yahoo.com

پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۳/۲۱

دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۳/۲/۱۸

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۱۰/۱۹

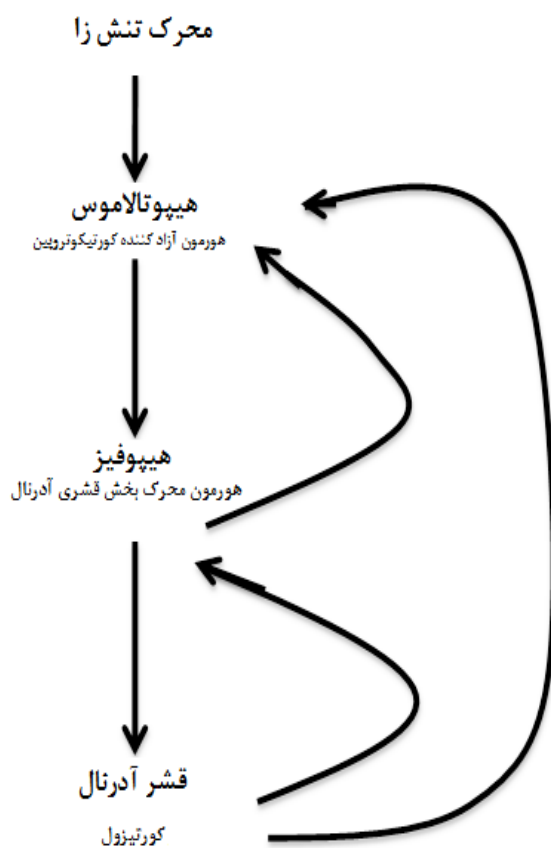
مقدمه

استرس به عنوان یک حالت رفتاری در مواجهه با موقعیت چالش برانگیز و یا در تهدید وقایع شناخته می‌شود. در این نگاه حوادث محیطی نامتجانس که سبب اختلال در هموستاز می‌شود، حیوان را تهدید کرده که در سطوح مختلف سیستم‌های فیزیولوژیک قابل مشاهده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که استرس سبب فعال‌سازی نورون‌ها و سیستم‌های انتقال دهنده عصبی در گیر در سرکوب درد می‌شود. این پدیده به عنوان بی‌دردی ناشی از استرس (SIA یا Stress induced analgesia) شناخته شده و توسط سیستم‌های مهارتی درد درون‌زاد فعال می‌شود. بسته به نوع استرس، مسیرهای اپیوئیدرژیک و غیر اپیوئیدرژیک درون‌زاد در بی‌دردی القا شده توسط استرس در جوندگان دخالت دارند (۱، ۲).

اثرات مختلف استرس حاد و مزمن در پاسخ به درد در حیوانات آزمایشگاهی بیان شده است. مواجهه حاد با انواع عوامل استرس‌زا سبب بی‌دردی در آزمون‌های مختلف شده است. برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که بعضی از شرایط استرس حاد و مزمن می‌تواند پردردی به جای بی‌دردی ایجاد کند. برای مثال قرار گرفتن مکرر در معرض محیط سرد موجب سه روز پردردی مکانیکی می‌شود (۳، ۱).

یکی از عوامل مؤثر در تعدیل درد، پدیده بی‌دردی ناشی از استرس می‌باشد که حدود سی سال است مورد توجه قرار گرفته و این بدان معناست که هر گونه محرک استرس‌زا و یا محرک ترسناک می‌تواند مسیرهای درد را مهار کند (۱). در ابتدا تأکید عمده بر عامل استرس‌زا ناشی از فعال شدن سیستم‌های غدد درون‌ریز محیطی به ویژه سیستم‌های کاتکول آمینی (نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین) و محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal یا HPA) می‌باشد (شکل ۱). فعال‌سازی محور HPA شامل افزایش عامل آزادسازی کورتیکوتروپین از هسته پاراوتریکولار هیپوتالاموس، آزاد شدن هورمون

کورتیکوتروپین از هیپوفیز و به دنبال آن افزایش ترشح کورتیکواستروئیدهای آدرنال شامل کورتیکوسترون و کورتیزول است. فعال شدن این سیستم سبب افزایش توانایی حیوان به لحاظ جسمی با شرایط چالش برانگیز می‌شود.



شکل ۱. فعال‌سازی محور HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal)

توسط استرس و بازخوردهای منفی مرتبط با آن

CRH: Corticotropin-releasing hormone;

ACTH: Adrenocorticotropic hormone

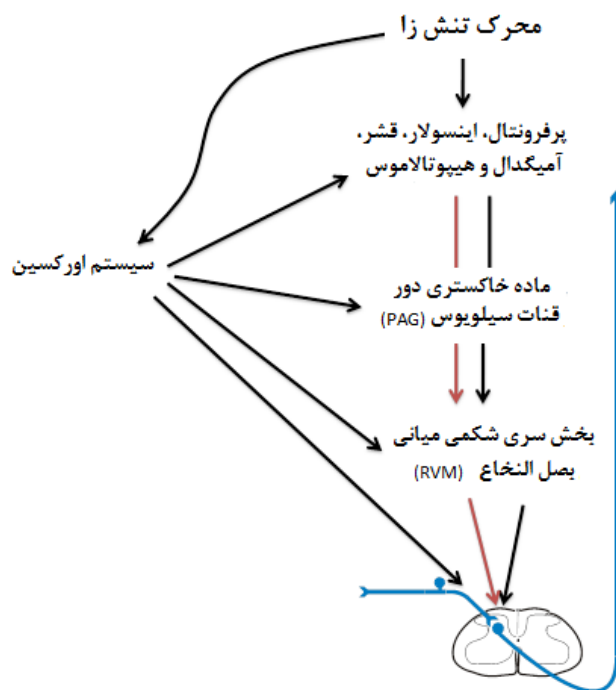
مرحله بعد بررسی مکانیسم‌های مرکزی درگیر در رفتار مربوط به استرس بود. یکی از جنبه‌های کلیدی استرس، سطح بالایی از برانگیختگی و آمادگی برای عمل است. در واقع برانگیختگی جسمی مداوم ممکن است از ویژگی‌های استرس باشد و این برانگیختگی بالا سبب افزایش کارایی موجود می‌شود. به عنوان مثال، افزایش برانگیختگی مرتبط با

طرف نخاع می‌باشند (۷-۴). بیشتر مطالعات نشان داده است که ناحیه PAG و ناحیه منقاری شکمی میانی بصل‌النخاع سیستم تعدیلی درد را تشکیل می‌دهند که در انواع مختلف پدیده‌های مرتبط با درد از جمله سیستم ضد دردی اپیوئیدی، پدیده کنترل دروازه‌ای و پدیده کنترل بی‌دردی ناشی از استرس دخیل است (۱۰-۸).

در مطالعات قبلی سیستم اورکسینرژیک هسته هیپوتالاموس که به ساقه مغز می‌آید در پدیده بی‌دردی ناشی از استرس و پدیده تحمل دخیل دانسته شده‌اند (شکل ۲) (۱۱، ۶). نتایج مطالعات الکتروفیزیولوژیک در خصوص RVM بر نقش دو گانه این ناحیه در کنترل درد دلالت دارد؛ به طوری که سه نوع نورون (On cells، Off cells و Neutral cells) در این هسته شناسایی شده‌اند. تحریک الکتریکی نورون‌های On cell باعث تسهیل درد و تحریک الکتریکی نورون‌های Off cell باعث مهار درد می‌شود. اطلاعات در خصوص نورون‌های Neutral cells اندک است (۱۰-۸).

استرس نشان دهنده فعال شدن سیستم‌های فیزیولوژیک و به دنبال آن آماده‌سازی حیوان برای چالش می‌شود. افزایش برانگیختگی مرتبط با استرس شامل تغییر در انواع فرایندها از جمله توجه، حافظه و تعدیل پردازش اطلاعات حسی می‌باشد. اگرچه استرس نیز ممکن است با تغییر در حالت عاطفی منفی در ارتباط باشد، اما اهمیت این نکته در آن است که هم شرایط مثبت و هم منفی سبب فعال شدن سیستم استرس می‌شود.

در پدیده بی‌دردی ناشی از استرس ساختارهای متفاوتی از جمله قشر مغز، ماده خاکستری دور قنات مغز (Periaqueductal gray یا PAG)، هیپوتالاموس، هسته‌های پارابراکیال و هسته‌های مسیر راه منزوی تعدیل کننده می‌باشند (۶-۴). منطقه نورونی PAG در کنترل درد نقش مهمی دارد. این منطقه از طریق پیام‌های خروجی به نخاع باعث بی‌دردی می‌شود. ناحیه شکمی میانی بصل‌النخاع (Rostral ventromedial medulla یا RVM) و هسته پاراژینگانتوسولاریس مسیر اصلی خروجی پیام‌های PAG به



شکل ۲. نمایی از سیستم اورکسین و دخالت آن در پدیده مهار نزولی درد

خطوط مشکی: مسیر تحریکی؛ خطوط قرمز: مسیر مهارتی و خطوط آبی: مسیر ارسال پیام‌های درد به مغز

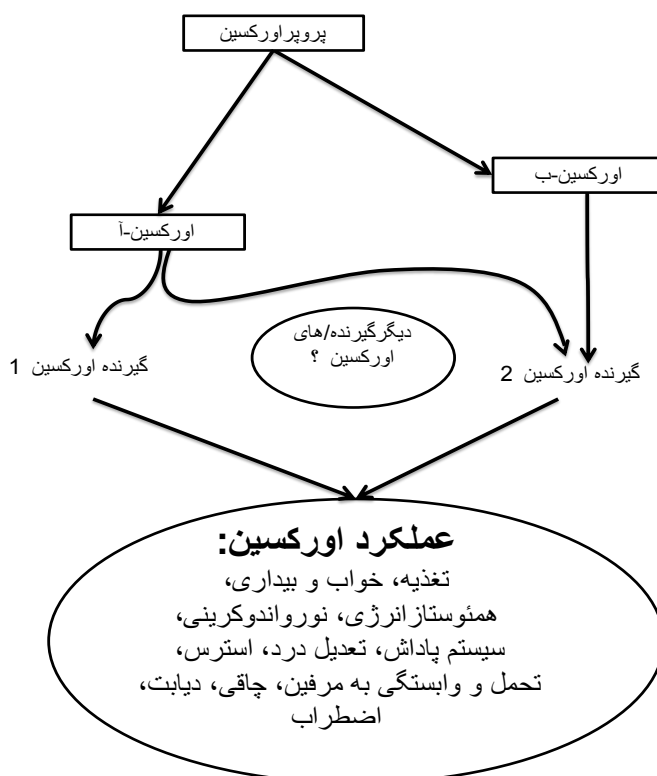
سیستم اورکسینرژیک

اورکسین A و اورکسین B (هیپوکرتین ۱ و هیپوکرتین ۲) در نورون‌های پری‌فورنیکال، قسمت پشتی-شکمی، پهلویی و شکمی هیپوتالاس یافت می‌شوند. اورکسین A پتیدی ۳۳ اسید آمینه‌ای و اورکسین B پتیدی ۲۸ اسید آمینه‌ای است. هر دو از پیش‌ساز ۱۳۱-۱۳۰ اسید آمینه‌ای پری‌پرواورکسین A مشتق شده‌اند. Sakurai و همکاران دو گیرنده اورکسین جفت شونده با پروتئین G را توصیف کردند (۱۲). پژوهش‌های بافت‌شناسی ثابت کرد که نورون‌ها و فیبرهای اورکسین A در مناطق گوناگون مغزی درگیر در اعمال مختلف توزیع شده است. اورکسین A انسانی در موش صحرائی، موش سوری و خوک مشابه است؛ در حالی که اورکسین B انسانی در دو اسید آمینه با اورکسین A جوندگان تفاوت دارد (۱۲، ۱۳).

اورکسین A به طور مساوی به هر دو گیرنده اورکسین ۱ و ۲ متصل و از راه گیرنده ۱ سبب فعال شدن مسیر پروتئین Gq می‌گردد. هر دو اورکسین A و B از راه گیرنده ۲ سبب افزایش فعالیت پروتئین‌های Gq و Gi/Go می‌شود. اورکسین B میل ترکیبی ترجیحی برای گیرنده اورکسین ۲ نسبت به گیرنده اورکسین ۱ دارد. این گیرنده‌ها در مناطق گوناگون مغزی بیان می‌شوند (شکل ۳) که با اعمال اورکسین در ارتباط است (۱۴). مطالعات فیزیولوژیک در ۱۰ سال گذشته پیچیدگی عملکردی اورکسین را در روندهای بیولوژیک زیادی از جمله تغذیه، هموستاز انرژی، سیکل‌های خواب و بیداری، اعتیاد، سیستم پاداش و استرس نشان می‌دهد. شواهد مشخصی مبنی بر دخالت نقص سیگنالینگ اورکسین در دیابت و چاقی القا شده توسط رژیم غذایی، خواب آلودگی، اختلالات

اضطرابی، اعتیاد دارویی و بیماری آلزایمر وجود دارد. هسته‌های داخل تیغه‌ای و میانی تالاموس قسمتی از سیستم هوشیار کننده صعودی (Ascending arousal system) هستند. مطالعات تصویربرداری کاربردی نشان داده است که فعالیت این هسته‌های تالاموسی منجر به سطح بالایی از سیستم هوشیاری (Arousal) و توجه (Attention) می‌شود (۱۵، ۱۶).

نورون‌های آزاد کننده اورکسین در هیپوتالاموس جانبی به نواحی زیادی از مغز که در سیستم هوشیاری و توجه نقش دارد، از جمله کورتکس پری‌فرونتال و تالاموس منتهی می‌شوند. به خصوص در تالاموس، استپاله‌های اصلی فیبرهای آزاد کننده اورکسین به هسته‌های داخل تیغه‌ای و میانی تالاموس می‌باشد. نورون‌های هیپوکرتینی علاوه بر استپاله‌های مستقیم به تالاموس، از طریق عصب‌دهی بسیاری از نورون‌های ساقه مغز به صورت غیر مستقیم نیز در نهایت به کورتکس پری‌فرونتال و تالاموس منتهی می‌شوند. بنابراین نورون‌های اورکسینرژیک چه به صورت مستقیم و چه غیر مستقیم به نورون‌های تالاموسی درگیر در سیستم هوشیاری و توجه استپاله می‌فرستد (۱۷، ۱۸). پاسخ‌های هیپوکرتینی به عنوان مارکری از ورودی‌های سیناپسی به پری‌فوننتال کورتکس هستند؛ به گونه‌ای که آتروفی دندریت‌های رأسی و سیناپس‌های تحریکی ممکن است در نقص‌های شناختی و سندرم‌های عدم توجه همراه با استرس در بیماری اسکیزوفرنی نقش داشته باشند (۱۷). با توجه به شواهد موجود مبنی بر کاهش ارتباطات بین هسته‌های میانی تالاموس و کورتکس پری‌فرونتال در بیماری اسکیزوفرنی، به نظر می‌رسد اورکسین نقش بسزایی در این بیماری ایفا کند (۱۷).



شکل ۳. نمایی از گیرنده‌های اورکسین A و عملکرد آن‌ها (۱۳، ۱۲)

نقش اورکسین در استرس و محور HPA

شمار زیادی از سیستم‌های انتقال دهنده مرکزی از جمله کاته‌کولامین‌ها و فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپینی در استرس نقش دارند. مطالعات اخیر نقش قوی اورکسین در رفتار و فیزیولوژی استرس را مطرح کرده‌اند. اورکسین باعث تولید عملکردهای فیزیولوژیک وابسته به استرس می‌شود (۱۹). به عنوان مثال، مشخص شده است که اورکسین باعث فعال کردن نورون‌های پیش عقده‌ای سمپاتیکی، نورون‌های دسته هسته منزوی و هسته‌های اتونومیک در مغز که همه مرتبط با رفتارهای استرسی هستند، می‌شود (۲۰).

تزریق اورکسین به داخل هسته دسته منزوی باعث افزایش فشار خون و بروز رفتارهای استرسی می‌شود؛ در حالی که از بین بردن ژن اورکسین در موش‌ها باعث کاهش رفتارهای استرسی و کاهش پاسخ‌های قلبی-عروقی

از جمله کاهش فشار شریانی می‌گردد (۲۱). اورکسین ممکن است به عنوان تعدیل کننده سیستم خودمختار و پاسخ‌های قلبی-عروقی در استرس عمل کند. تجویز اورکسین باعث افزایش پاسخ‌های اتونومیک همراه با استرس از جمله افزایش فشار متوسط شریانی، ضربان قلب، مصرف اکسیژن و حرارت بدن (۲۵-۲۲) و از طریق افزایش فعالیت نورون‌های آزاد کننده کورتیکوتروپین، باعث افزایش فعالیت محور HPA به عنوان مهم‌ترین محور در سیستم استرس می‌شود (۲۶). حال آن که مشخص شده است تجویز آنتاگونیست گیرنده‌های اورکسینی میزان ACTH (Adrenocorticotropic hormone) افزایش یافته در اثر استرس را کاهش می‌دهد (۲۷). از طرف دیگر، اورکسین نقش خود را در سیستم استرس با افزایش فعالیت نورون‌های کاته‌کولامینرژیک به ویژه نورون‌های لوکوس سرولئوس شبیه آن چه در استرس اتفاق می‌افتد، نشان می‌دهد (۲۹)،

گزارش کرده است که استرس از طریق مسیر نزولی مهاری درد به نخاع، مانع انتقال اطلاعات درد در شاخ خلفی می شود (۴). Bodnar و Sikorszky نشان دادند که نالوکسان به طور نسبی سبب کاهش اثر ضد دردی در آب سرد به طور وابسته به دوز می شود (۳۶). استرس شنا در آب گرم (درجه حرارت گرم) در جوندگان موجب بی دردی شده و این اثر توسط نالوکسون مسدود می شود، در حالی که شنا در آب سرد (درجه حرارت سرد) به طور معمول اثر ضد دردی غیر وابسته به سیستم اپیوئیدرژیک درون زاد تولید می کند (۳۷).

اگرچه به نظر می رسد سیستم اپیوئیدرژیک درون زاد واسطه ای کلیدی در مهار درد به محرک های استرس زا می باشد، اما در حال حاضر مطالعات دیگری بر وجود مکانیسم های بی دردی القا شده توسط استرس غیر وابسته بر سیستم اپیوئیدرژیک درون زاد تأکید دارند (۴۰-۳۸). تا به حال مطالعات زیادی اثرات بی دردی اورکسین را به دنبال تزریق سیستمیک نشان داده است (۴۶-۴۱) و مشخص شده است که تجویز سیستمیک اورکسین سبب بی دردی غیر حساس به نالوکسان در برخی از مدل های درد می شود. این مطالعات بر دخالت گیرنده ۱ اورکسین در سیستم عصبی مرکزی تأکید دارد.

Kiss در مطالعه ای گزارش کرد که استرس بی حرکتی سبب برانگیخته شدن هم زمان C-FOS در بسیاری از سلول های عصبی هیپوتالاموس میانی و جانبی با پاسخ محدود به نورون اورکسین می شود (۴۷). علاوه بر این، Ida و همکاران نشان دادند که استرس بی حرکتی و سرما سبب افزایش سطوح mRNA (Messenger ribonucleic acid) اورکسین در منطقه هیپوتالاموس جانبی می گردد (۴۸). پژوهش های ریخت شناسی ثابت کرده است که نورون ها و فیبرهای اورکسین در مناطق گوناگون مغزی درگیر در تعدیل درد در برگیرنده شاخ پشتی نخاع، هیپوکامپ، هیپوتالاموس، هسته رافه، هیپوتالاموس جانبی، کورتکس

(۲۸). در مطالعات آزمایشگاهی قبلی، تزریق آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین (sb 334867) سبب پیشگیری از کاهش رفتارهای درد به دنبال استرس حاد شد (۶). نتایج نشان داد که اعمال استرس حاد موجب بی دردی در فاز ۱ و طول فاز ۲ برای درد تونیک می شود و اورکسین می تواند در بی دردی ناشی از استرس حاد نقش داشته باشد (۱۱، ۶).

اورکسین و بی دردی القا شده توسط استرس

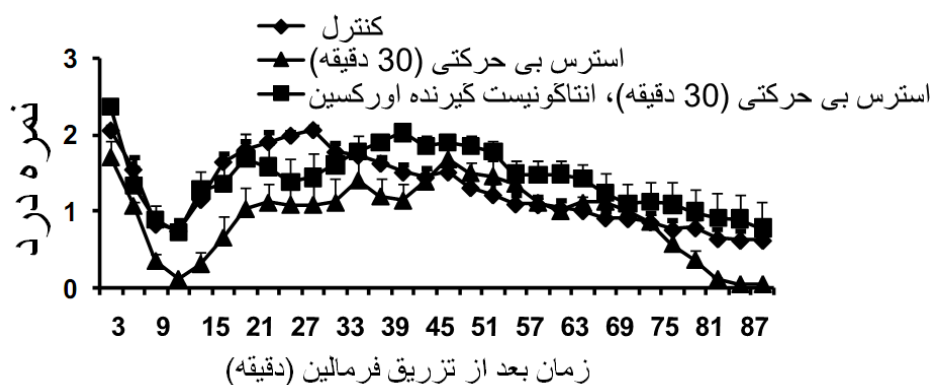
گزارش شده است که آنتاگونیست کردن سیستم اپیوئیدرژیک درون زاد با نالوکسان یا نالترکسون موجب کاهش پاسخ های رفتاری درد پس از قرار گرفتن در معرض استرس می شود که حاکی از درگیر بودن سیستم اپیوئیدرژیک درون زاد در بی دردی القا شده توسط استرس است (۳۰). تزریق سیستمیک یا تزریق داخل بطن مغزی آنتاگونیست گیرنده مو، کاپا و دلتا برای جلوگیری از بی دردی القا شده توسط استرس در موش صحرائی بیان شده است (۳۲، ۳۱، ۴). استرس بر فعالیت مغز اثر گذاشته و سبب ترویج تغییرات طولانی مدت در سیستم های مختلف عصبی می شود (۳۴، ۳۳). شواهدی مبنی بر دخالت گیرنده ۱ اورکسین در پاسخ به درد و محرک های استرس زا وجود دارد و در نتیجه در بی دردی القا شده توسط استرس نقش مهمی ایفا می کند (۳۵، ۱۱). به عنوان مثال در موش های فاقد سیستم اورکسینی، درجه بیشتر پردردی ناشی از التهاب محیطی و بی دردی القا شده توسط استرس نسبت به موش های معمولی در سطح پایین تری مشاهده شد (۳۵).

در مطالعات مشخص شده است که استفاده از اورکسین سبب بی دردی غیر حساس به نالوکسان می شود و اثرات ضد دردی استرس به طور قابل توجهی توسط آنتاگونیست کردن گیرنده ۱ اورکسین در آزمون فرمالین کاهش می یابد و سیستم اپیوئیدی تا حدی تحت تأثیر اثرات ضد دردی القا شده توسط استرس در مدل استرس شنا و استرس محدود کننده (Restrainer) است (۱۱، ۶). مطالعات متعدد

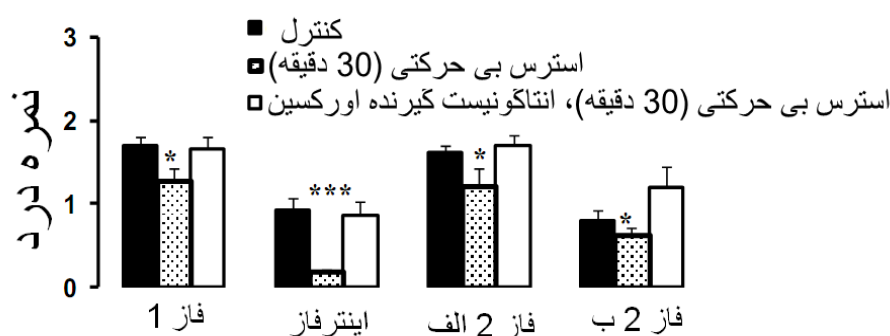
به کاهش بی‌دردی ناشی از استرس شنا کردن و محدود کننده در آزمون فرمالین می‌شود. بنابراین نتیجه‌گیری شد که اثر ضد دردی استرس قبل از درمان با یک آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین و تا حدی توسط نالوکسان مسدود گردید که اثر دخالت گیرنده ۱ اورکسین در اثرات ضد دردی ناشی از این دو نوع استرس را تأیید می‌کند (شکل ۴) (۱۱، ۶). استرس محدود کننده به مدت ۳۰ دقیقه سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز ۱، اینترفاز و فاز ۲ آزمون فرمالین شد (شکل ۵) و این استرس در مرحله دوم فاز مزمن (B ۲) فقط با گروه آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین معنی‌دار است.

مغزی، قسمت سری شکمی-میانی پیاز مغز و ماده خاکستری دور کاریز مغزی توزیع شده‌اند (۵۳-۴۹، ۱۴). جالب توجه است که استتاله‌های سیستم اورکسین از هیپوتالاموس جانبی به منطقه خاکستری دور قنات مغزی و مدولا وجود دارد که این مناطق در تعدیل درد نقش بسزایی دارند (۵۴).

به وضوح شناخته شده است که بی‌دردی القا شده توسط استرس به وسیله تعداد گسترده‌ای از سیستم‌های انتقال دهنده عصبی از جمله مخدرها، گابا، گلوتامات، مونوآمین‌ها و کانابینوئیدهای درون‌زاد وساطت می‌شود (۴). مطالعات قبل نشان داد که تزریق آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین منجر



شکل ۴. مقایسه نمره آزمون فرمالین در گروه شاهد و گروه‌های تحت استرس حاد به وسیله استرس محدود کننده و گروهی که قبل از آزمون فرمالین در داخل بطن جانبی آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین تزریق شده است.



شکل ۵. میانگین نمره آزمون فرمالین در فاز ۱ (فاز حاد)، اینترفاز و ۲ مرحله از فاز مزمن (۲-الف و ۲-ب) (۲)

هسته نور آدرنژیک لوکوس سرلئوس، هسته دوپامینژیک منطقه تگمنتوم شکمی (Ventral tegmental area یا VTA) و هسته آمیگدال در تولید رفتارهای فیزیولوژیک در پاسخ به استرس نقش دارند. علاوه بر این، اثرات اورکسین ترشح شده از هیپوتالاموس جانبی در رفتار استرسی و واسطه‌گری درد ناشی از استرس در موش‌های صحرایی نر مشخص شده است. بنابراین به نظر می‌رسد که تغییر بیان اورکسین شاید سبب تغییر آستانه درد در زمان استرس شود که نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

اورکسین و ایجاد موقعیت جدید در درمان بیماری‌ها

همان‌طور که اشاره شد، اورکسین بعد از کشف با سرعت بالا از تحقیقات پایه عبور کرد و با این سرعت رشد وارد تحقیقات کلینیکی شد و در استراتژی تولید داروهای جدید قرار گرفت. اورکسین برای بیداری طبیعی لازم است و از دست دادن نورون‌های اورکسینژیک سبب ایجاد خواب در انسان و جوندگان می‌شود. آنتاگونیست اورکسین به ویژه مهار کننده گیرنده ۲ و یا هر دو گیرنده اورکسین به وضوح سبب خواب در حیوانات می‌گردد. نتایج بالینی دلگرم کننده‌ای از نقش اورکسین در فاز III وجود دارد. نتایج اخیر نقش گیرنده‌های اورکسینی را در برخی از تعدیل کننده‌های درد مانند سیستم کانابینوئیدی و تداخل گیرنده‌های این دو سیستم (اورکسینی و کانابینوئیدی) را در سرکوب درد مطرح کرده‌اند (۵۹). Chiou و همکاران (۵۹) و Hu و همکاران (۶۰) در مطالعه‌ای نشان دادند که نقش تعدیلی و سرکوب کننده درد در مکانیسم پیام‌رسانی عقب‌گرد در کانابینوئیدها ابتدا توسط فعال شدن گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات، اورکسین ۱ و گیرنده‌های نوع ۱ و ۳ موسکاربینی استیل کولین آغاز می‌شود. به نظر می‌رسد که نقش واسطه‌گری سیستم اورکسین یک رویکرد جدید درمانی است. واسطه‌گری این سیستم می‌تواند در سطوح متعدد برای اورکسین درون‌زا انجام گیرد که شامل سطح سنتز، انتشار، متابولیسم و یا تعامل با آگونیست گیرنده‌های اورکسین و توسعه اورکسین می‌باشد.

یک میانجی بالقوه که سیستم اورکسین را به بی‌دردی ناشی از استرس ربط می‌دهد، ممکن است هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین باشد که به عنوان یک عنصر کلیدی از محور HPA ترشح می‌شود (۵۶، ۵۵).

شواهد اخیر نشان داده است که تعامل بین سیستم هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین و (OxR) Orexin receptors باعث عملکرد رفتارهای مرتبط با استرس می‌شود. هم‌راستا با این یافته‌ها، وجود بسیاری از استتاله‌های سیستم اورکسین به هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس تأیید گردیده و مشخص شده است که نورون‌های هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین واقع در این هسته ژن گیرنده اورکسین را بیان می‌کنند و این امر نشان می‌دهد اورکسین می‌تواند بر روی فعالیت نورون هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین اثرگذار باشد (۵۷).

Winsky-Sommerer و همکاران نشان دادند که پایانه نورونی هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین با سلول‌های اورکسین در هیپوتالاموس جانبی تماس مستقیم دارد. آن‌ها نشان دادند که کاربرد هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین روی برش‌های مغزی هیپوتالاموس سبب دیپلاریزه کردن نورون اورکسینژیک و افزایش شلیک سلول می‌شود. همچنین آنان پیشنهاد کردند که هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین پس از قرار گرفتن در معرض محرک‌های استرس‌زا سبب آزاد کردن اورکسین می‌شود و این مدار به واسطه فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین (Corticotropin releasing factor یا CRF) و اورکسین، رفتارهای مربوط به شرایط استرس‌زا را تعدیل می‌کند (۵۸).

اورکسین در واسطه‌گری درد نقش دارد و سبب افزایش سطح برانگیختگی و تحریک مربوط به رفتار درد شبانه‌روزی مستقل از ریتم شبانه‌روزی (سیرکادین) می‌شود و بیان آن پس از استرس افزایش می‌یابد. این عملکردها اهمیت خاصی در برانگیختگی درد ناشی از استرس دارد. در مجموع، این مشاهدات نقش احتمالی اورکسین را در رفتارهای شبه استرسی پیشنهاد می‌کند. استتاله اورکسین و گیرنده‌های آن در داخل انواع هسته‌های مغزی از جمله در

References

1. Bodnar RJ, Kelly DD, Brutus M, Glusman M. Stress-induced analgesia: neural and hormonal determinants. *Neurosci Biobehav Rev* 1980; 4(1): 87-100.
2. Madden J, Akil H, Patrick RL, Barchas JD. Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat. *Nature* 1977; 265(5592): 358-60.
3. Guillemin R, Vargo T, Rossier J, Minick S, Ling N, Rivier C, et al. beta-Endorphin and adrenocorticotropin are selected concomitantly by the pituitary gland. *Science* 1977; 197(4311): 1367-9.
4. Butler RK, Finn DP. Stress-induced analgesia. *Prog Neurobiol* 2009; 88(3): 184-202.
5. Azhdari-Zarmehri H, Heidari-Oranjaghi N, Soleimani N, Sofi-Abadi M. Effects of lidocaine injections into the rostral ventromedial medulla on nociceptive behaviours in hot-plate and formalin tests in rats. *Koomesh* 2013; 14(4): 490-6. [In Persian].
6. Heidari-Oranjaghi N, Azhdari-Zarmehri H, Erami E, Haghparast A. Antagonism of orexin-1 receptors attenuates swim- and restraint stress-induced antinociceptive behaviors in formalin test. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 103(2): 299-307. [In Persian].
7. Azhdari-Zarmehri H, Rahmani A, Puzesh S, Erami E, Emamjomeh M. Assessing the Effect of Lidocaine Injection into the Nucleus Paragigantocellularis lateralis on Formalin Test and Hot Plate Test Induced Nociceptive Behaviors in Rats. *J Zanzan Univ Med Sci* 2013; 21(85): 10-29. [In Persian].
8. Fields HL, Heinricher MM. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985; 308(1136): 361-74.
9. Heinricher MM. Nociceptin/orphanin FQ: pain, stress and neural circuits. *Life Sci* 2005; 77(25): 3127-32.
10. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* 2009; 60(1): 214-25.
11. Sofiabad M, Heidari N, Ghasemi E, Esmaili M, Haghdoost-Yazdi H, Erami E, et al. Assesment of orexin receptor 1 in stress attenuated nociceptive behaviours in formalin test. *Physiol Pharmacol* 2011; 15(3): 395-402. [In Persian].
12. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92(4): 573-85.
13. de LL, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(1): 322-7.
14. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999; 827(1-2): 243-60.
15. Kinomura S, Larsson J, Gulyas B, Roland PE. Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science* 1996; 271(5248): 512-5.

16. Portas CM, Rees G, Howseman AM, Josephs O, Turner R, Frith CD. A specific role for the thalamus in mediating the interaction of attention and arousal in humans. *J Neurosci* 1998; 18(21): 8979-89.
17. Lambe EK, Liu RJ, Aghajanian GK. Schizophrenia, hypocretin (orexin), and the thalamocortical activating system. *Schizophr Bull* 2007; 33(6): 1284-90.
18. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de LL, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18(23): 9996-10015.
19. Berridge CW, Espana RA, Vittoz NM. Hypocretin/orexin in arousal and stress. *Brain Res* 2010; 1314: 91-102.
20. van den Top M, Nolan MF, Lee K, Richardson PJ, Buijs RM, Davies CH, et al. Orexins induce increased excitability and synchronisation of rat sympathetic preganglionic neurones. *J Physiol* 2003; 549(Pt 3): 809-21.
21. Smith PM, Connolly BC, Ferguson AV. Microinjection of orexin into the rat nucleus tractus solitarius causes increases in blood pressure. *Brain Res* 2002; 950(1-2): 261-7.
22. Kayaba Y, Nakamura A, Kasuya Y, Ohuchi T, Yanagisawa M, Komuro I, et al. Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(3): R581-R593.
23. Yoshimichi G, Yoshimatsu H, Masaki T, Sakata T. Orexin-A regulates body temperature in coordination with arousal status. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; 226(5): 468-76.
24. Samson WK, Gosnell B, Chang JK, Resch ZT, Murphy TC. Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain. *Brain Res* 1999; 831(1-2): 248-53.
25. Lubkin M, Stricker-Krongrad A. Independent feeding and metabolic actions of orexins in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253(2): 241-5.
26. Jaszberenyi M, Bujdoso E, Pataki I, Telegdy G. Effects of orexins on the hypothalamic-pituitary-adrenal system. *J Neuroendocrinol* 2000; 12(12): 1174-8.
27. Samson WK, Bagley SL, Ferguson AV, White MM. Hypocretin/orexin type 1 receptor in brain: role in cardiovascular control and the neuroendocrine response to immobilization stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(1): R382-R387.
28. Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(19): 10911-6.
29. Ivanov A, Aston-Jones G. Hypocretin/orexin depolarizes and decreases potassium conductance in locus coeruleus neurons. *Neuroreport* 2000; 11(8): 1755-8.
30. Amit Z, Galina ZH. Stress-induced analgesia: adaptive pain suppression. *Physiol Rev* 1986; 66(4): 1091-120.
31. Akil H, Young E, Walker JM, Watson SJ. The many possible roles of opioids and related peptides in stress-induced analgesia. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 467: 140-53.
32. Fanselow MS, Calcagnetti DJ, Helmstetter FJ. Role of mu and kappa opioid receptors in

- conditional fear-induced analgesia: the antagonistic actions of nor-binaltorphimine and the cyclic somatostatin octapeptide, Cys2Tyr3Orn5Pen7-amide. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 250(3): 825-30.
33. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res* 2000; 886(1-2): 172-89.
34. Imbe H, Murakami S, Okamoto K, Iwai-Liao Y, Senba E. The effects of acute and chronic restraint stress on activation of ERK in the rostral ventromedial medulla and locus coeruleus. *Pain* 2004; 112(3): 361-71.
35. Watanabe S, Kuwaki T, Yanagisawa M, Fukuda Y, Shimoyama M. Persistent pain and stress activate pain-inhibitory orexin pathways. *Neuroreport* 2005; 16(1): 5-8.
36. Bodnar RJ, Sikorszky V. Naloxone and cold-water swim analgesia: Parametric considerations and individual differences? *Learning and Motivation* 1983; 14(2): 223-37.
37. Martin WR. Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev* 1983; 35(4): 283-323.
38. Watkins LR, Mayer DJ. Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. *Science* 1982; 216(4551): 1185-92.
39. LaFrance M, Roussy G, Belleville K, Maeno H, Beaudet N, Wada K, et al. Involvement of NTS2 receptors in stress-induced analgesia. *Neuroscience* 2010; 166(2): 639-52.
40. Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC. Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia. *Science* 1980; 208(4444): 623-5.
41. Azhdari Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y. Comparing the analgesic effects of periaqueductal gray matter injection of orexin A and morphine on formalin-induced nociceptive behaviors. *Physiol Pharmacol* 2008; 12(3): 188-93. [In Persian].
42. Azhdari Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y. Orexin A modulates rostral ventromedial medulla neuronal activity of rat in vitro. *Neuroscience Research* 2010; 68(Suppl 1): e102. [In Persian].
43. Azhdari ZH, Semnanian S, Fathollahi Y, Erami E, Khakpay R, Azizi H, et al. Intra-periaqueductal gray matter microinjection of orexin-A decreases formalin-induced nociceptive behaviors in adult male rats. *J Pain* 2011; 12(2): 280-7. [In Persian].
44. Bingham S, Davey PT, Babbs AJ, Irving EA, Sammons MJ, Wyles M, et al. Orexin-A, an hypothalamic peptide with analgesic properties. *Pain* 2001; 92(1-2): 81-90.
45. Mobarakeh JI, Takahashi K, Sakurada S, Nishino S, Watanabe H, Kato M, et al. Enhanced antinociception by intracerebroventricularly and intrathecally-administered orexin A and B (hypocretin-1 and -2) in mice. *Peptides* 2005; 26(5): 767-77.
46. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Chiba T. Analgesic effect of intrathecally administered orexin-A in the rat formalin test and in the rat hot plate test. *Br J Pharmacol* 2002; 137(2): 170-6.
47. Kiss A. Immobilization induced fos expression in the medial and lateral hypothalamic areas: a limited response of hypocretin neurons. *Ideggyogy Sz* 2007; 60(3-4): 192-5.
48. Ida T, Nakahara K, Murakami T, Hanada R, Nakazato M, Murakami N. Possible involvement of orexin in the stress reaction in

- rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270(1): 318-23.
49. Ciriello J, de Oliveira CV. Cardiac effects of hypocretin-1 in nucleus ambiguus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284(6): R1611-R1620.
50. Ciriello J, McMurray JC, Babic T, de Oliveira CV. Collateral axonal projections from hypothalamic hypocretin neurons to cardiovascular sites in nucleus ambiguus and nucleus tractus solitarius. *Brain Res* 2003; 991(1-2): 133-41.
51. Date Y, Mondal MS, Matsukura S, Nakazato M. Distribution of orexin-A and orexin-B (hypocretins) in the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 2000; 288(2): 87-90.
52. Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, Van der Ploeg LH, Guan XM. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett* 1998; 438(1-2): 71-5.
53. van den Pol AN. Hypothalamic hypocretin (orexin): robust innervation of the spinal cord. *J Neurosci* 1999; 19(8): 3171-82.
54. Lopez R, Cox VC. Analgesia for tonic pain by self-administered lateral hypothalamic stimulation. *Neuroreport* 1992; 3(4): 311-4.
55. Heinrichs SC, Menzaghi F, Merlo PE, Britton KT, Koob GF. The role of CRF in behavioral aspects of stress. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 92-104.
56. Koob GF, Cole BJ, Swerdlow NR, Le MM, Britton KT. Stress, performance, and arousal: focus on CRF. *NIDA Res Monogr* 1990; 97: 163-76.
57. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001; 435(1): 6-25.
58. Winsky-Sommerer R, Yamanaka A, Diano S, Borok E, Roberts AJ, Sakurai T, et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *J Neurosci* 2004; 24(50): 11439-48.
59. Chiou LC, Hu SS, Ho YC. Targeting the cannabinoid system for pain relief? *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2013; 51(4): 161-70.
60. Hu SS, Ho YC, Chiou LC. No more pain upon Gq-protein-coupled receptor activation: role of endocannabinoids. *Eur J Neurosci* 2014; 39(3): 467-84.

The Role of Hypocretin/Orexin in Stress-Induced Analgesia

Hassan Azhdari-Zarmehri Ph.D.¹, Mohammad Mohammad-Zadeh, Ph.D.², Mohammad Shabani Ph.D.^{3*}

1. Department of Basic Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

2. Associate Professor, Department of Physiology & Pharmacology, Cellular and Molecular Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

3. Associate Professor, Neuroscience Research Center, Neuropharmacology Institute, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

* Corresponding author; e-mail: shabanimoh@yahoo.com

(Received: 30 Jan. 2014 Accepted: 11 June 2014)

Abstract

Orexin is produced exclusively in the lateral hypothalamus, where it is known to be involved in pain modulation through brain stem. Due to the important role of this peptide in functions such as eating, sleeping and awaking, addiction, it attracted the attention of researchers in medical sciences specially neuroscientists. These hypothalamic peptides play a critical role in arousal in stressful situations and in pain modulation. Moreover, orexin receptors (OXRs) have been found in many brain structures involved in pain processing. In the present study, the role of orexin in stress-induced analgesia is reviewed. Although, intracerebroventricular or spinal injection of orexin-A have been shown to elicit analgesic responses; however, the locations of central sites that may mediate these effects have not been clearly elucidated. On the other hand, it is unclear in which stressful situations the nociceptive information is altered. It seems that in stressful situations, orexin expression increases which increases arousal, and thus, leads to elevation of animal performance and nociceptive signals blockage, which improve performance in stressful situations. It is well-established that the acute and chronic forms of stress can affect the orexin system and might be responsible for changes in both pain threshold and nociceptive behaviors. It is suggested that OXR1 might be involved in antinociception behaviors induced by stress. This review highlights the significant role of OXR1 as a novel target for treatment of stress-related disorders.

Keywords: Orexin (hypocretin), Pain, Stress

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2015; 22(2): 205-217