مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، شماره ۱۲، آذر ۱۳۹۳، صفحه ۶۱-۵۴

نقش اورکسین در تحمل و وابستگی به مرفین

صمد ناظمی (PhD)[۱]، حسن اژدری زرمهری (PhD)*[۲]، هاشم حق دوست- یزدی (PhD)[۳]

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار
۲- گروه علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه
۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

دریافت: ۹۲/۱۲/۸، اصلاح: ۹۳/۲/۱۰، پذیرش: ۹۳/۴/۱۹

خلاصه

سابقه و هدف: اگر چه داروهای خانواده اپیوئیدی سبب ایجاد بی‌دردی شدید می‌شوند و موثرترین شیوه درمان برای درد هسستند ولی ایجاد تحمل و وابستگی به آنها، استفاده مکرر از آنها را محدود می کند. اورکسینA و اورکسینB (هیپوکرتین ۱ و هیپوکرتین ۲) در سال ۱۹۹۸ کشف شدند که در مناطق درگیر در تحمل و وابستگی یافت می شوند. کاهش چشمگیر علائم فیزیکی سندرم محرومیت در موش‌های فاقد اورکسین پیشنهاد می‌کند که اورکسین سهم مهمی در وابستگی فیزیکی به مرفین و بروز علائم فیزیکی محرومیت ایفا می‌کند.

مواد و روشها: این مطالعه بصورت مرور سیستماتیک بر روی مقالات منتشر شده بین سالهای ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۲ در پایگاه های اطلاعات پزشکی MEDLINE، Pubmed، ISI و Scopus با استفاده از واژه های کلیدی مرفین، اورکسین، تحمل و وابستگی انجام شد.

یافته ها: در حالی که تکرار تزریق مورفین تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را توسعه می داد، آنتاگونیست گیرنده اورکسین ۱ قبل از درمان تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را کاهش می داد، و باعث تاخیر در توسعه تحمل به مرفین می شد. علاوه بر این، تجویز کمکی آنتاگونیست گیرنده اورکسین ۱ با مورفین به میزان قابل توجهی باعث کاهش عوارض جسمی قطع مصرف شد.

نتیجه گیری: توسعه آنتاگونیست های گیرنده اورکسین به عنوان پیشگیری از بروز تحمل و وابستگی به مرفین مورد پیشنهاد است.

واژه های کلیدی: مرفین، اورکسین، تحمل، وابستگی.

مقدمه

در ۳ قرن قبل از میلاد مسیح (ع) اطباء عربی از اوپیوم یا شیره گیاه خشخاش برای موارد درمانی استفاده می‌کردند. اوپیوم حاوی بیش از ۲۰ نوع آلکالوئید متفاوت می‌باشد. در سال ۱۹۰۶ دانشمند و داروساز آلمانی بنام Sertürner جداسازی ماده خالص از اوپیوم را گزارش نموده و نام آن را مرفین نامیدند. اگر چه داروهای خانواده اپیوئیدی بهترین داروی ایجادکننده بی‌دردی شناخته شده تاکنون می‌باشد، ولی ایجاد تحمل و وابستگی به آنها، استفاده مکرر از آنها را محدود می کند. مکانیسم سلولی و ملکولی تحمل و وابستگی به مرفین بطورکامل شناسایی نشده است. تحمل نوعی واکنش و پاسخ بدن به استفاده مکرر از یک ترکیب است و می‌تواند به صورت کاهش در پاسخ به دارو در استعمال مکرر آن تعریف شود. در برخی موارد ممکن است دوز استفاده شده بعد از بروز تحمل چندین برابر دوز اولیه باشد. در اینحالت برای بروز اثر استعمال اولین دوز می‌بایست مقادیر بیشتری از دارو مصرف شود. این پدیده به علت پاسخ‌های جبرانی جهت کاهش عملکرد فارماکودینامیک دارو و معمولاً براساس مکانیسم عصبی بروز می کند (۱). وابستگی به دارو یک بیماری ماندگار مغزی با ویژگی‌های جستجوی دارو، اشتیاق اجباری به دارو و مصرف آن علی‌رغم عواقب مضر دارو تعریف می‌شود. مکانیسم‌های مولکولی وابستگی طی مصرف نامتعارف دارو به میزان زیادی ناشناخته باقی مانده‌است (۲و۱). احتمالاً سازش‌های مولکولی در مدارهای عصبی خاصی در پاسخ به در معرض قرارگیری مکرر دارو برای وابستگی به دارو ضروری است (۳). نورونهای نواحی خاصی از مغز، در اثر قرار گرفتن در معرض استعمال نامناسب دارو، دچار سازش می شوند که در مجموع باعث ایجاد رفتارهای پیچیده ای مانند وابستگی، تحمل و طلب دارو می گردد، که از آن تحت عنوان حالت اعتیاد، یاد می کنند. بر این اساس، وابستگی حالتی است که فرد علیرغم اطلاع از اثرات مضر ماده مصرفی بارها برای بدست آوردن آن تلاش مجدانه می‌کند. به نظر می‌رسد وابستگی فیزیکی به دو عامل بستگی دارد. در افراد وابسته به ترکیب خاص، قطع ورود دارو یا عامل وابسته شده و یا کاهش غلظت پلاسمایی آن باعث بروز علایم روانی و فیزیولوژیک خاصی

* مسئول مقاله: دکترحسن اژدری زرمهری
آدرس: تربت حیدریه، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، گروه علوم پایه، تلفن: ۰۵۱-۵۲۲۲۴۳۹۷
Email.hasan.azhdari@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.12.7.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.12.54]

می‌گردد که همراه با تظاهرات جسمانی موجب تمایل شدید در فرد برای مصرف مجدد و یا استعمال دوز زیادتر می‌شود. اثرات حاد محرومیت از اوپیوئیدها معمولاً شامل: احساس درد و تحریک‌پذیری، بیقراری، پریدن، افزایش دفع مدفوع و اسهال، اتساع مردمک چشم، افزایش حرارت بدن، آبریزش بینی، انزال خودبخودی، لرزیدن، سیخ شدن موها و برخی علایم دیگر است (۶-۴).

اگرچه مرفین بهترین داروی ایجادکننده بی‌دردی شناخته شده تاکنون می‌باشد استفاده از مرفین بعنوان ضد دردهای مؤثر و قوی در بیماران با دردهای مزمن به دلیل بروز تحمل وابستگی محدود می‌شود. بعلاوه در بازتوانی بیماران وابسته به مرفین به دلیل بروز علائم محرومیت مشکلات فراوانی وجود دارد. همواره سعی شده‌است تا در مدل‌های حیوانی وابستگی که الگوهای اصلی وابستگی در انسان را تقلید می‌کنند، به مکانیسم‌های پایه‌ای آن پی ببرند و با این شناخت بتوانند این مواد را مناسب‌تر در خدمت گیرند. هر چند که اهمیت نقش اورکسین در وابستگی به دارو تا حدودی روشن شده است، اطلاعات کمی در مورد مدارهای عصبی و مکانیسم‌هایی که اورکسین در این حالت اثر می‌کند در دست است. توسعه آنتاگونیست های گیرنده اورکسین به عنوان پیشگیری از بروز تحمل و وابستگی به مرفین مورد پیشنهاد است و می توان بوسیله مدولاسیون سیستم اورکسین به عنوان یک رویکرد جدید درمانی در پیشگیری از تحمل و وابستگی دلگرم بود.

اورکسین به عنوان نوروپپتید هیپوتالاموسی: فکر نخستین در مورد نقش هیپوتالاموس پهلویی (LH) بر پایه مشاهدات تخریب و تحریک مناطق خاص هیپوتالاموس در حیوانات آزمایشگاهی و انسان استوار بود (۹-۷). اگر چه تحریک LH سبب افزایش اشتهاء و خوردن غذا می شود، تخریب LH منجر به کما و هیپوفاژی شد در صورتیکه تخریب هیپوتالاموس میانی منجر به هیپرفاژی شده است (۱۱و۱۰و۸). افزون بر این نشان داده شد که حیواناتی که الکترود در LH آنها کاشته شده بود، پدال را برای تحریک فشار می‌دادند که نشان می دهد LH در رفتار پاداشی دخیل است (۱۲). مدار عصبی و ملکول های مسئول برای هماهنگ کردن این رفتار تا پیشرفت تکنیک های ملکولی و کشف سیستم اورکسین و هورمون تغلیظ کننده ملانین ناشناخته ماند. نگاه نخستین به اورکسین از جستجو برای پپتید تنظیمی کشف نشده در هیپوتالاموس شروع شد. Gautvik و همکاران در مطالعه خود تکنیک Systematic Subtractive Hybridization را هدایت کردند که در شناسایی گونه‌های mRNA که در هسته‌های مشخص از هیپوتالاموس محدود می‌شود، کمک کرد. در میان mRNA هایی که شناسایی شد mRNA اورکسین بود که به‌وسیله تکنیک in situ hybridization analyses آشکار شد که به طور دوطرفه به هزاران نورون در هیپوتالاموس پشتی- پهلویی محدود می‌شود (۱۳).

اورکسین A و اورکسین B (هیپوکرتین ۱ و هیپوکرتین ۲) در نورون‌های پری فورنیکال، قسمت پشتی-شکمی، پهلویی و شکمی‌هیپوتالاس یافت می‌شوند. اورکسین A پپتیدی ۳۳ اسید آمینه و اورکسین B پپتیدی ۲۸ اسید آمینه‌ای است. هر دو از پیش ساز ۱۳۱-۱۳۰ اسید آمینه‌ای پری‌پرواورکسین مشتق شده‌اند. مطالعات مورفولوژیکی ثابت کرده است که نورون ها و فیبرهای اورکسین در مناطق مختلف مغزی درگیر در تعدیل درد شامل: شاخ خلفی نخاع، هیپوکامپ، هیپوتالاموس،NRM ، LH، کورتکس مغزی، RVM و PAG توزیع شده است (۱۴) اورکسین در تنظیم عملکردهای بدنی و مغزی مختلف از قبیل تغذیه، هموستاز انرژی (۱۷-۱۵)، نوراندوکرین، قلب و عروق، خواب (۲۰-۱۸) حرکت، کنترل تون عضله، پاداش و اعتیاد (۲۵-۲۱)، همچنین درد و درگیر است (۲۹-۲۶). همچنین یافته های اخیر نقش اورکسین-A را در بی‌دردی (مشابه مرفین) ناشی از استرس نشان می دهند (۳۱و۳۰).

گیرنده های اورکسین: Sakuria و همکاران در سال ۱۹۹۸ دو گیرنده اورکسین جفت شونده با پروتئین G را توصیف کردند (۳۲). اورکسین Aبطور مساوی به هر دو گیرنده اورکسین ۱ و ۲ متصل می‌شود. اورکسین از مسیرگیرنده ۱ سبب پرکار شدن راه‌های پروتئین Gq می‌شود هر دوی اورکسین A وB از مسیرگیرنده ۲ سبب پرکار شدن مسیر پروتئین های Gq و Gi/Go می‌شوند. اورکسین B میل ترکیبی ترجیحی برای گیرنده اورکسین ۲ نسبت به گیرنده اورکسین ۱ دارد. این گیرنده‌ها در مناطق گوناگون مغزی قرار می‌گیرند (۳۲).

نقش اورکسین در رفتار پاداشی: برخی نواحی مغز از جمله اینسولا به عنوان مناطقی از مغز شناخته شده اند که نقش به سزائی در رفتارهای پاداشی و هوسی دارند (۳۳). آسیب به این نواحی مغز منجر به افزایش انگیزه معتادین به ادامه رفتار اعتیادگونه آنها می شود (۳۴). ناحیه اینسولا مشخص شده است که در رفتار پاداشی و اعتیاد به مرفین، الکل و کوکائین نقش دارد (۳۵). نورونهای تولید کننده اورکسین به صورت متراکم ناحیه اینسولا را عصب دهی می کنند و مشخص شده است که اورکسین یک نقش کلیدی در رفتارهای مربوط به این ناحیه بازی می کند. مطالعات اخیر نشان داده است که تجویز آنتاگونیستهای انتخابی رسپتورنوع ۱ اورکسینی (SB334867) به صورت معنی داری مصرف خودبخودی نیکوتین را در حیوانات کاهش می دهد (۳۶و۳۵) و همچنین در حالی که تکرار تزریق مورفین تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را توسعه می داد، آنتاگونیست OXR1 قبل از درمان تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را کاهش می داد، و باعث تاخیر در توسعه تحمل به مرفین می شد. علاوه بر این، تجویز کمکی آنتاگونیست OXR1 با مورفین به میزان قابل توجهی باعث کاهش عوارض جسمی قطع مصرف از جمله اسهال، دندان قروچه، پریدن و دفع مدفوع می شد. این نتایج نشان می دهد که غیر فعال شدن OXR1 ممکن است در جلوگیری از توسعه به تحمل و وابستگی به مرفین نقش ایفا کند (۶). مطالعات قبل از کلینیک در جوندگان قویا پیشنهاد می کنند که استفاده از آنتاگونیستهای اختصاصی رسپتورنوع ۱ اورکسینی ممکن است داروهای موثری جهت ترک اعتیاد باشند (۳۵).

دخالت اورکسین در پدیده تحمل و وابستگی: Harris و همکاران در سال ۲۰۰۵ برای اولین بار نشان دادند که اورکسین مترشحه از هیپوتالاموس جانبی یک نقش حیاتی در سیستم پاداش و سوء مصرف مواد بازی می کند (۳۷). مطالعات اخیر نشان داده اند که اورکسین اینترکشن معنی داری با عملکرد نورونهای گلوماترژیک و دوپامینرژیک در ناحیه VTA دارد که این ارتباط نقش مهمی را برای اورکسین در رفتار مربوط به سوء مصرف دارو و مواد اعتیاد آور متصور می شود (۳۸). بورگلند و همکارانش ثابت کردند که پلاستیسیتی القاء شده ناشی از کوکائین در نورونهای دوپامینرژیک ناحیه VTA به صورت معنی داری به ورودیهای اورکسینرژیک وابسته است. آنها نشان دادند که آنتاگونیست رسپتور نوع ۱ اورکسینی (SB) در صورتیکه همزمان با کوکائین تجویز شود، باعث بلوک LTP وابسته به گلوتامات در نورونهای دوپامینرژیک ناحیه مغز میانی می شود (۳۹). مطالعات نشان دادند که ترک اعتیاد به مواد نیز می تواند سیستم اورکسینرژیک را تغییر دهد و اختلال در سیگنالیگ اورکسین ایجاد کند.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.12.7.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.12.54]

Georgescu و همکارانش نشان دادند کـه سیسـتم اورکسـینرژیک در سـندرم ترک مرفین نقش بسزائی دارد (۲۵). سندرم ترک مرفین به همرا تزریق نالوکسان یا نالتروکسان منجر به افزایش فعالیت و بیان FOS در نورونهای اورکسـینرژیک می شود. افزایش فعالیت نورونهـای اورکسـینرژیک در پاسـخ بـه قطـع داروهـای اوپیوئیدی ایجاد می شود و مختص به سیستم اوپیوئیدی است بطوریکه در سندرم قطع مصرف مزمن کوکائین، تغییری در فعالیت این دسته نورونهای اورکسینرژیک مشاهده نمی شود (۴۰).

بحث و نتیجه گیری

کشف اورکسین و دخالت آن در فراینـد خـواب و بیـداری بـا سـرعت بـالا، تحقیقات پایه را عبور کرده است و با این سرعت رشد وارد تحقیقات کلینیکی شده است و در استراتژی تولید دارو های جدید قرار گرفته است. ولی آیا این پپتید بتواند در جلوگیری از بروز تحمل و وابستگی مرفین دخالت داشته باشد مورد سوال است. تجویز مکرر مرفین، که به عنوان یک داروی مسکن معمـول اسـتفاده مـی شـود، تحمل و وابستگی فیزیکی را توسعه و افزایش می دهد که این امـر اسـتفاده ایـن دارو را برای مقاصد درمانی محدود می کند (۱). توسعه تحمل و وابستگی فیزیکی به مرفین با مکانیسم های انطباقی آغاز شده و در نتیجه در کوتـاه مـدت و حتـی بلند مدت باعث تغییر در عملکرد نورون ها و شبکه های عصبی حساس بـه مـواد اپیوئیدی می شود (۱).

اورکسین از گروه کوچکی از نورون‌های هیپوتالاموس پشتی ترشح می‌شود. اکسون‌های این نورون‌ها بطور گسترده به منـاطق گونـاگون دخیـل در تحمـل و وابستگی ارسال می‌شوند. دسته‌ای از نورون‌های هسته هیپوتالاموس پشتی که در ناحیه دور فورنیکس(Perifornical area) قرار دارند مسئول اصلی ترشـح آن بوده ولی این نورون‌ها تا قسمت‌های جانبی هیپوتالاموس نیـز کشـیده مـی‌شـوند (۱۴). نورون‌های اورکسینرژیک قسمت‌هـای مختلـف مغـز مخصوصـاً کـورتکس نواحی ارتباطی را عصب می‌دهند. مناطق کورتکس حسی و حرکتی تراکم کمتری از اکسون‌های اورکسینرژیک را نسبت به کـورتکس ارتبـاطی دریافـت مـی‌کننـد. اکسون‌های این نورون‌ها همچنین بصورت متراکم در نواحی دیگر هیپوتـالاموس، هسته LC، هسته‌های رافـه، تـالاموس میـانی کشـیده مـی‌شـوند (۱۴). الگـوی گسترش این نورون‌ها در مناطق مختلف نشـان‌دهنـده نقـش مهـم آنهـا در بـروز تحمل و وابستگی و تداوم آن می‌باشد. هسته LC از مناطقی است که نورون‌های اورکسینرژیک را دریافت می‌کند. اورکسین به این ترتیب می‌تواند برخی از اعمـال مربوط به هسته LC را تحت تاثیر قرار دهد. اورکسینA و اورکسینB دو گونـه اورکسین شناخته شده مغز می‌باشند. این پپتیدها به دو نوع گیرنده متفـاوت کـه از نوع گیرنده‌های مرتبط با پروتئین‌های G هستند اتصال می‌یابند (۴۲و۴۱).

سلول های اورکسین در رفتارهای تحریک شده با داروها، پاداش و اعتیاد به مرفین درگیر هستند (۴۳و۲۵). وجـود اسـتطالهـا و واکـنش ایمنوهیستوشـیمی اورکسینA در مناطق مختلف مغزی درگیر در تحمـل و وابسـتگی (۴۹-۴۴و۱۴)، نقش اورکسینA را در دخالت اعتیاد به مرفین مطرح مـی‌کنـد. اگرچـه، سیسـتم اورکسینرژیک نقش مهمی در بروز علائم ترک در حیوانات وابسته به مـرفین دارد (۵۱و۵۰و۲۵)، ولی دخالت این سیستم اورکسین و گیرنده های آنها در توسعه (یـا اکتساب) تحمل و وابستگی به مورفین، تا حـدودی نامشـخص اسـت. در مطالعـه قبلی تکرار تزریق مرفین سـبب تحمـل بـه اثـرات ضـد دردی مـرفین شـد، کـه آنتاگونیست گیرنده اورکسین ۱ قبل از درمان با مرفین، تحمل به اثرات ضد دردی مرفین را کاهش داد، و باعث تاخیر در توسعه تحمل به مرفین شد. علاوه بر ایـن، تجویز کمکی آنتاگونیست گیرنده اورکسین ۱ با مرفین بـه میـزان قابـل تـوجهی باعث کاهش عوارض جسمی قطع مصرف از جمله اسهال، دندان قروچه، پریدن و دفع مدفوع شد (۶). این نتایج نشان می دهد که فعال شـدن گیرنـده اورکسـین ۱ ممکن است در توسعه تحمل و وابستگی به مرفین نقش داشته باشد.

اگرچه پروتکل های مختلف برای القاء وابستگی به مرفین را بـرای بررسـی علائم قطع مصرف و تحمل به اثر ضد درد مرفین وجود دارد، به نظر می رسد که پروتکل تزریق مرفین اجازه می دهد تا کنترل بهتر غلظت مـرفین داشـته باشـیم. دوز ثابت از تزریق مرفین در پروتکل وابستگی می تواند بـه مـا اجـازه مـی دهـد تحمل به مرفین را با مقایسه اثر ضد دردی مـرفین در روزهـای مختلـف ارزیـابی کنیم. بررسی نقش اورکسینA در تحمل و وابستگی به مرفین می تواند فرصـتی را فراهم کند تا نقش اورکسینA جلو گیری از بروز تحمل و وابستگی به مـرفین مورد استفاده قرار گیرد.

برخی از مطالعات نیز درگیری سلول های عصبی هیپوتالاموس جانبی های اورکسینرژیک در رفتار پاداش نشان داده اند (۳۸و۳۷). Georgescu و همکاران در سال ۲۰۰۳ با اسـتفاده از بیـان C-fos بـه رنـگ پـذیری و فعالیـت CRE-LacZ نشان داد که تجویز مزمن مرفین سبب رونویسی و شکل پذیری نـورونی در نورون های اورکسین شده است، در حالی که عملا هیچ القـاء در سـلول هـای عصبی LH در هورمون ملانین دیده نشد. مطالعات قبلی در هیبریداسیون نشـان داده اند که گیرنده μ مخدر در منطقه LH بیان می شود (۲۵).

در مطالعه دیگر با ایمونوفلورسانس به بررسی حضور گیرنده های μ مخـدر در سلولهای اورکسین در LH استفاده شد، آنها نشان دادند که تمام سـلول هـای اورکسینرژیک که پاسخ به CRE-LacZ یا c-fos می دهند نیز بیـان گیرنـده μ مخدر را نشان می دهند (۲۵) همراسـتا بـا ایـن مطالعـه بـرای بررسـی نقـش عملکردی اورکسین در رفتـار محرومیـت از مـرفین، از مـوش هـای فاقـد پپتیـد اورکسین استفاده شده است که کاهش رفتارهـای پـرش، لـرزش و اسـهال را بـه عنوان نشانه های ترک نشان دادند (۲۵).

در نتیجه، در موش های موتانت اورکسین کاهش علائم ترک مشاهده شـد که نشان می دهد که نوروپپتید اورکسین، برای توسـعه از وابسـتگی و / یـا بیـان طبیعی علائم قطـع مصـرف نقـش دارد. در مطالعـه قبلـی مـا، بـا تجـویز SB-334867، آنتاگونیست گیرنده اورکسین ۱، قبـل مـرفین سـبب کـاهش توسـعه تحمل به اثر ضد درد مرفین و کاهش رفتارهای قطع مصرف مانند: پریـدن، دفـع مدفوع، دندان قروچه و اسهال شد که حمایت از دخالت سیستم نوروپپتید اورکسین در سازگاری مولکولی به قرار گرفتن در معرض مرفین می باشد را نشان می دهـد (۶). مطالعات زیادی نشان داده اند که مسیرهای دوپامینرژیک مزولیمبیـک کـه از ناحیه تگمنتوم شکمی (Ventral Tegmental Area) منشاء گرفته اسـت و بـــه هســـته اکـــومبنس (nucleus accumbens)، قشـــر پرفرنتـــال میانی(Medial Prefrontal cortex) و هسـته لوکـوس سـرلئوس ورودی دارد در وابستگی و اعتیاد به مرفین و همینطور در بروز علائم سـندرم محرومیـت نقش دارد. آزمایشات بعدی نشان داد کـه القـاء سـندرم محرومیـت از دارو باعـث افزایش بیان C-Fos (به عنوان مارکر و نشانه افزایش فعالیت یک ناحیه بـافتی)

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.12.7.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.12.54]

در هسته اکومبنس می‌شود (۵۳و۵۲). بنظر می رسد سیستک اورکسین بـه همـان اندازه دو سیستم گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک در امر تحمل، وابسـتگی وسـندرم محرومیت از دارو دخالت داشته باشد.

فعال کردن گیرنـده هـای اورکسـین A باعـث فعـال شـدن نـورون هـای دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی و نورآدرنرژیک لوکوس سرلئوس می شود، در حالی که فعال کردن این گیرنده ها در هسته اکومبنس فعالیت نورون هـای آن را مهار می کند (۵۴). استطاله های که به ناحیه تگمنتوم شکمی می روند اثـر قـوی بر روی ترجیح مکانی شرطی شده مرفین دارند و ناحیه تگمنتوم شکمی مهمترین نقطه عمل اورکسین در پروسه تشویق مصرف مواد است (۳۸و۳۷). تحریک نورون های اورکسین هیپوتالاموس جانبی و یا تزریق اورکسین به درون ناحیه تگمنتـوم شکمی باعث افزایش شدید برگشت مجدد ترجیح مکانی بـه مـرفین مـی شـود و تزریق آنتاگونیست اورکسین۱ یعنی SB-334867 میزان خودتزریقی کوکـائین را برعکس کاهش می دهد (۳۸و۳۷).

در آزمایش دیگری مشخص شد کـه تجـویز سیسـتمیک SB-334867 قبل از ترجیح مکانی شرطی شده باعث کاهش معنی دار تـرجیح مکـانی شـرطی شده مرفین می شود . بر عکس خود اورکسین میزان ترجیح مکانی شـرطی شـده مرفین را افزایش می دهد که نشان می دهد اورکسین هیپوتالاموس جانبی (LH) نقش مهمی در هدایت ترجیح مکانی شرطی شده بازی مـی کنـد (۳۷). شـواهد موجود نشان می دهـد گیرنـد ه هـای گیرنـده اورکسـین ۱ و ۲ در نـورون هـای دوپامینرژیـک ناحیـه تگمنتـوم شـکمی موجـود مـی باشـند(۵۵). مطالعـات الکتروفیزیولوژیک نشان می دهد نورون های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی می توانند مستقیما به وسیله نورون های اورکسین هیپوتالاموس جـانبی تحریـک شوند. در این رابطه مشخص شده است که اورکسین مـی توانـد اثـرات تحریکـی گلوتامات بر روی ناحیه تگمنتوم شکمی را نیز تشدید کند. بنابراین اثر اورکسین بر روی ناحیه تگمنتوم شکمی یک اثر تحریکی است که ممکن است مستقیم یا غیر مستقیم باشد (۵۵) و احتمالا انفوزیون مستقیم اورکسین ۱ به درون ناحیه تگمنتوم شکمی باعث برگشت مجدد جستجوی مـرفین (۳۷) و انفوزیـون اورکسـین ۱ بـه درون بطن ها باعث برگشت مجدد جستجوی کوکائین شده است (۵۶). نتـایج مـا نشان داد که تزریق SB-334867 به داخل ناحیه تگمنتوم شکمی و یـا هسـته آکومبنس علائم سندرم محرومیت کاهش می‌دهد.

در کل نتایج مطالعات مکانیسم ترانسمیتری و مسیرهای عصبی جدیدی را برای توصیف مراحل بیداری و هوشیاری مطرح نموده است. همچنانکه در بسیاری از کتب و مقالات بیان می‌شود از اختلالات مهـم و قابـل توجـه در وابسـتگی بـه عوامل دارویی بروز اختلالات مربوط به خـواب و بیـداری و نیـز سـطوح مختلـف هوشیاری و شرایط حاکم بر عملکرد فرد از توانایی‌هـای مربـوط بـه هوشـیاری و بیداری است. با توجه به اینکه این اختلالات در طول زندگی فرد وابسته شـده بـه مواد دارویی بصورت پیوسته و مداوم وجود داشته و زمینه بسـیاری از اخـتلالات و حتی جرایم بوسیله این افراد تلقی می‌شود مناسـب خواهـد بـود کـه اعمـال ایـن نوروترانسمیتر مورد مطالعه بیشتری قرار بگیرد. به نظر می‌رسد مطالعه روابط بـین منابع ترشح و محل‌های اثر این نوروپپتید می‌تواند توجیه کننـده برخـی از علایـم وابستگی و یا محرومیت باشد. البته امروزه نقـش اخـتلالات ایـن مسـیر در بـروز اختلالات روانپزشکی همراه با اختلالات خوب، اخـتلالات مربـوط بـه اسـترس و بیماری‌های دیگر مطرح شده است.

تغییر احتمالی ترشح اورکسین در استعمال مزمن مرفین و بروز علایم وابستگی: از جمله موارد تغییر یافته در افراد وابسته به مرفین تغییر فعالیت‌های ریتمیک همانند خواب و بیداری و بهم خوردن عملکرد سیستم‌های تنظیمی مثل تنظـیم اشـتها و خورانش است. تا حال در مقدار تغییرات اورکسین و برخی از نوروپپتیدها در طـول مصرف مزمن مرفین و نیز حداکثر تغییرات آن در افراد انسانی وابسته به مـرفین و نیز حیوانات آزمایشگاهی وابسته به مرفین مطالعه مناسبی انجام نشده است. اما با توجه به نقش اورکسین در کنترل خواب و بیداری و اثـر آن در جلـوگیری از بـروز نارکولپسی و کاتاپلکسی این ایده به ذهن خطور می‌کند که احتمالاً مصرف مـزمن مرفین با اثرات پایدار می‌تواند موجب تغییر ترشح آن و برهم‌زدن شرایط هوشیاری فرد شود. از طرفی مشخص شده است این تصور پیش می‌آید که احتمـالاً مـرفین می‌تواند یک اثر بازدارندگی در تاثیر عوامل نورونی– هورمونی داشته باشد یا در اثر تاثیر آن میزان ترشح آنها تغییر یابند. با مهار کـردن مـرفین ممکـن اسـت اثـرات مهاری مرفین روی ترشـح اورکسـین برداشـته شـده و موجـب مـی‌گـردد ترشـح اورکسین این علامت سندرم محرومیت را ایجـاد کنـد. ایـن مطلـب کـه در دوره استعمال مزمن مرفین میزان اورکسین چه تغییراتی را دارد هنـوز مشـخص نشـده است. شاید موضوع بسیار خوبی باشد که بتوان با مشخص کردن میزان اورکسـین در طول استعمال مزمن مرفین رابطه مناسـبی بـین ایـن پپتیـد و اثـرات آن روی وابستگی و تحمل را بررسی کرد.

در مجموع می توان گفت که اورکسین از طریق گیرنده اورکسـین ۱ از طریق نورآدرنرژیک لوکـوس سـرلئوس و یـا سیسـتم دوپامینرژیـک در ناحیـه تگمنتوم شکمی یا هسته آکومبنس در توسعه تحمل و وابستگی به مـرفین نقـش داشته باشد که نیاز به مطالعه بیشتری دارد.

همانطورکه متذکر شدیم اگر چه داروهای خانواده اپیوئیدی سبب ایجاد بی‌دردی شدید می‌شوند و موثرترین شیوه درمان برای درد هسستند و در این میان مرفین بهترین داروی ایجادکننده بی‌دردی شناخته شده تاکنون می‌باشد، ولی ایجاد تحمل و وابستگی به آنها، استفاده مکرر از آنها را محدود می کند. اگرچه توسعه آنتاگونیست های گیرنده اورکسین به عنوان یک درمان جدید برای درمان بی خوابی بوجود آورد. و نتایج بالینی دلگرم کننده در فاز **III** قرار دارد. ولی توسعه آنتاگونیست های گیرنده اورکسین به عنوان پیشگیری از بروز تحمل و وابستگی به مرفین مورد سوال است و می تواند مدولاسیون سیستم اورکسین به عنوان یک رویکرد جدید درمانی باشد که این دستکاری می تواند در سطوح متعدد برای اورکسین درونزا انجام گیرد. که شامل سطح سنتز، انتشار، متابولیسم و یا تعامل با آگونیست گیرنده های اورکسین و توسعه اورکسین می باشد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.12.7.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.12.54]

Role of Orexin in the Tolerance and Physical Dependence to Morphine

S. Nazemi (PhD)[1], H. Azhdari-Zarmehri (PhD)*[2], H. Haghdoost-Yazdi (PhD)[3]

1. Cellular and Molecular Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, I.R. Iran
2.Department of Basic Sciences, TorbatHeydariyeh University of Medical Sciences, TorbatHeydariyeh, I.R. Iran
3.Department of Physiology, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I.R. Iran

J BabolUniv Med Sci; 16(12); Dec 2014; PP: 54-61
Received: Feb 26th 2013, Revised: Apr 30th 2013, Accepted: Jul 10th 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Although opioid drugs cause analgesia and more effective in treatment of pain but, its utility is hindered by the development of tolerance to its analgesic effects. Orexin A and B (hypocretin 1 and 2) discovered in 1998 and projected to large areas of the brain regions involved in the tolerance and dependence to morphine. The attenuated withdrawal syndrome seen in orexinknock-out mice suggests that such regulation of orexin neurons may be an important contributor to morphine physical dependence and to the expression of withdrawal.

METHODS: This systematic review conducted on articles published on orexin from 1998 to 2012 in the following electronic databases: Medline, Pubmed, ISI and Scopus by using keywords including morphine, orexin, tolerance and dependence.

FINDINGS: Although morphine-tolerance tended to develop in response to repeated injections of morphine, pre-treatment of OXR1 antagonist prevented this effect, causing a delay in the development of morphine-tolerance. Moreover, co-administration of orexin receptor 1 antagonist with morphine significantly decreased the somatic signs of withdrawal.

CONCLUSION: This suggested development of orexin receptor antagonists could prevent the development of tolerance and dependence to morphine.

KEY WORDS:*Morphine,Orexin, Tolerance, Dependence.*

Please cite this article as follows:

Nazemi S, Azhdari-Zarmehri H, Haghdoost-Yazdi H. Role of Orexin in the tolerance and physical dependence to morphine. J BabolUniv Med Sci 2014; 16(12): 54-61.

*Corresponding Author; H. Azhdari-Zarmehri (PhD)
Address: Department of Basic Sciences,TorbatHeydariyeh University of Medical Sciences, TorbatHeydariyeh, I.R.Iran.
Tel: +98 51 52224397
E-mail:hasan.azhdari@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.12.7.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.12.54]

References

1.Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiol Rev 2001;81(1):299-343.

2.Zhang GC, Mao LM, Liu XY, Wang JQ. Long-lasting up-regulation of orexin receptor type 2 protein levels in the rat nucleus accumbens after chronic cocaine administration. J Neurochem 2007;103(1):400-7.

3.Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? Nat Neurosci 2005;8(11):1445-9.

4.Azizi H, Semnanian S, Fathollahi Y, Pakdell FG, Azhdari-Zarmehri H, Rohampour K. Effect of rolipram, a type 4-specific phosphodiesterase inhibitor, on unit activity of paragigantocellularis neurons and withdrawal signs in morphine dependent rats. Cell Journal (Yakhteh) 2005;7(25):35-42.

5.Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y, Pakdell FG. Responsiveness of paragigantocellularis nucleus neurons in morphine dependent rats to Forskolin in vivo: Single unit recording. Cell Journal (Yakhteh) 2005;6(24): 194-201.

6.Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Rahmani A, et al. Blockade of orexin receptor 1 attenuates the development of morphine tolerance and physical dependence in rats. PharmacolBiochemBehav 2012;103(2):212-9.

7.Anand BK, Dua S. Blood sugar changes induced by electrical stimulation of the hypothalamus in cat. Indian J Med Res 1955;43(1):123-7.

8.Delgado JM, Anand BK. Increase of food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus. Am J Physiol 1953;172(1):162-8.

9.Kosenko AF. The effect of electrical stimulation of the hypothalamus on gastric secretion. BiullEkspBiol Med 1963; 56:21-4.

10.Anand BK, Dua S. Feeding responses induced by electrical stimulation of the hypothalamus in cat. Indian J Med Res 1955;43(1):113-22.

11.Wirth KE. Food intake of rats after removal and electrical stimulation of the hypothalamus. Pflugers Arch GesamtePhysiol Menschen Tiere 1961;272:602-11.

12. Wyrwicka W, Dobrzecka C, Tarnecki R. On the instrumental conditioned reaction evoked by electrical stimulation of the hypothalamus. Science 1959;130(3371):336-7.

13.Gautvik KM, de LeceaL, Gautvik VT, et al. Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. ProcNatlAcadSci U S A 1996;93(16): 8733-8.

14.Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. J Neurosci 1998;18(23): 9996-10015.

15. Wolf G. Orexins: a newly discovered family of hypothalamic regulators of food intake. Nutr Rev 1998;56(6):172-3.

16.Sweet DC, Levine AS, Billington CJ, Kotz CM. Feeding response to central orexins. Brain Res 1999;821(2):535-8.

17. Sakurai T. Roles of biologically active peptide in regulation of feeding behavior and energy homeostasis. Nihon YakurigakuZasshi 2003;122(3):236-42.

18.Collier DA. Orexins, sleep and arousal. Mol Psychiatry 2000;5(1):10.

19.Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. ProcNatlAcadSci U S A 1999;96(19):10911-6.

20. Siegel JM. Narcolepsy: a key role for hypocretins (orexins). Cell 1999;98(4): 409-12

21. DiLeone RJ, Georgescu D, Nestler EJ. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction. Life Sci 2003;73(6):759-68.

22.Harris GC, ston-Jones G. Arousal and reward: a dichotomy in orexinfunction. Trends Neurosci 2006;29(10):571-7.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.12.7.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.12.54]

23.Zhou Y, Bendor J, Hofmann L, Randesi M, Ho A, Kreek MJ. Mu opioid receptor and orexin/hypocretin mRNA levels in the lateral hypothalamus and striatum are enhanced by morphine withdrawal. J Endocrinol 2006;191(1):137-45.

24.Narita M, Nagumo Y, Hashimoto S, et al. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine. J Neurosci 2006;26(2):398-405.

25.Georgescu D, Zachariou V, Barrot M, et al. Involvement of the lateral hypothalamic peptide orexin in morphine dependence and withdrawal. J Neurosci 2003;23(8):3106-11.

26. Azhdari ZH, Semnanian S, Fathollahi Y, 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.

27. Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Ghasemi-Dashkhasan E, Esmaeili MH, Semnanian S. Intra-paragigantocellularislateralis injection of orexin-A has an antinociceptive effect on hot plate and formalin tests in rat. Brain Res 2012; 1478:16-23.

28.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.

29.Bingham S, Davey PT, Babbs AJ, et al. Orexin-A, an hypothalamic peptide with analgesic properties. Pain 2001; 92(1-2):81-90.

30.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. PharmacolBiochemBehav 2012;103(2):299-307.

31.Sofi-Abadi M, Heidari-Oranjaghi N, Ghasemi E, Esmaeili MH, Haghdoost-Yazdi H, Erami E, et al. Assesment of orexin receptor 1 in stress attenuated nociceptive behaviours in formalin test. PhysiolPharmacol 2011;12(3):188-93.

32.Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, 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.

33. Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. Neuron 2003;38(5):701-13.

34.Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. Science 2007;315(5811):531-4.

35.Kodadek T, Cai D. Chemistry and biology of orexin signaling. MolBiosyst 2010;6(8):1366-75.

36. Hollander JA, Lu Q, Cameron MD, Kamenecka TM, Kenny PJ. Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. ProcNatlAcadSci U S A 2008;105(49):19480-5.

37.Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. Nature 2005;437(7058): 556-9.

38.Aston-Jones M, Smith RJ, Moorman DE, Richardson KA. Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction. Neuropharmacology 2009; 56 (Suppl 1):112-21 .

39. Borgland SL, Taha SA, Sarti F, Fields HL, Bonci A. Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine. Neuron 2006;49(4):589-601.

40.Zhou Y, Cui CL, Schlussman SD, et al. Effects of cocaine place conditioning, chronic escalating-dose "binge" pattern cocaine administration and acute withdrawal on orexin/hypocretin and preprodynorphin gene expressions in lateral hypothalamus of Fischer and Sprague-Dawley rats. Neuroscience 2008;153(4):1225-34.

41.deLeceaL, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. ProcNatlAcadSci U S A 1998;95(1):322-7.

42.Sakurai T, Nagata R, Yamanaka A, et al. Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. Neuron 2005;46(2):297-308.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.12.7.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.12.54]

43. Li SX, Liu LJ, Jiang WG, et al. Circadian alteration in neurobiology during protracted opiate withdrawal in rats. J Neurochem 2010;115(2):353-62.
44. Ciriello J, de Oliveira CV. Cardiac effects of hypocretin-1 in nucleus ambiguus. Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol 2003;284(6):R1611-20.
45. Ciriello J, McMurray JC, Babic T, de Oliveira CV. Collateral axonal projections from hypothalamic hypocretin neurons to cardiovascular sites in nucleus ambiguus and nucleus tractussolitarius. Brain Res 2003;991(1-2):133-41.
46. Date Y, Mondal MS, Matsukura S, Nakazato M. Distribution of orexin-A and orexin-B (hypocretins) in the rat spinal cord. NeurosciLett 2000;288(2):87-90.
47. 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.
48. van den Pol AN. Hypothalamic hypocretin (orexin): robust innervation of the spinal cord. J Neurosci 1999;19(8):3171-82.
49. 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.
50. Sharf R, Sarhan M, DiLeone RJ. Orexin mediates the expression of precipitated morphine withdrawal and concurrent activation of the nucleus accumbens shell. Biol Psychiatry 2008;64(3):175-83.
51. Azizi H, Mirnajafi-Zadeh J, Rohampour K, Semnanian S. Antagonism of orexin type 1 receptors in the locus coeruleus attenuates signs of naloxone-precipitated morphine withdrawal in rats. NeurosciLett 2010;482(3):255-9.
52. Stornetta RL, Norton FE, Guyenet PG. Autonomic areas of rat brain exhibit increased Fos-like immunoreactivity during opiate withdrawal in rats. Brain Res 1993;624(1-2):19-28.
53. Freedman JE, Aghajanian GK. Opiate and alpha 2-adrenoceptor responses of rat amygdaloid neurons: co-localization and interactions during withdrawal. J Neurosci 1985;5(11):3016-24.
54. Soffin EM, Evans ML, Gill CH, Harries MH, Benham CD, Davies CH. SB-334867-A antagonisesorexin mediated excitation in the locus coeruleus. Neuropharmacology 2002;42(1):127-33.
55. Wang B, You ZB, Wise RA. Reinstatement of cocaine seeking by hypocretin (orexin) in the ventral tegmental area: independence from the local corticotropin-releasing factor network. Biol Psychiatry 2009;65(10):857-62.
56. Boutrel B, Kenny PJ, Specio SE, et al. Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. ProcNatlAcadSci U S A 2005;102(52):19168-73.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.12.7.9]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.12.54]