Archive of SID

نقش گیرنده‌های وانیلوئیدی نوع ۱ در عملکرد مغز

The Role of TRPV1 Receptors in the Brain Function

فاطمه صفارزاده[۱،۲]، محمود رضا حاجی قاسم[۳]

۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، تهران، ایران.
۲. گروه علوم اعصاب دانشکده فناوریهای نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳. گروه علوم اعصاب دانشکده فناوریهای نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

Fatemeh Saffarzadeh[1, 2], Mahmoud Reza Hadjighassem[3]

1. Shefa Neuroscience Research Center, Tehran, Iran.
2. Department of Neuroscience, School of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Neuroscience, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

تاریخ دریافت: ۲۰ مرداد ۱۳۹۲
تاریخ پذیرش: ۸ مهر ۱۳۹۲

کلید واژه:
گیرنده TRPV1،
انتقال سیناپسی،
شکل پذیری نورونی.

چکیده

مقدمه گیرنده وانیلوئیدی نوع ۱ متعلق به خانواده کانالهای یونی وابسته به لیگاند است. این کانال کاتیونی غیر انتخابی به سدیم، پتاسیم و مخصوصا به کلسیم نفوذپذیری دارد. ورود کلسیم از طریق آن منجر به فعال شدن سیگنالینگ داخل سلولی می شود. هر چند که این رسپتور فقط در شاخ خلفی نخاع وجود دارد اما مطالعات بیشتر نشان دهنده حضور فعال آن در سایر مناطق سیستم عصبی مرکزی و مغز می باشد. **نتیجه‌گیری** شواهدی وجود دارد که نشان می دهد که گیرنده های TRPV1 در مغز، در بسیاری از عملکردهای اساسی عصبی از جمله انتقال سیناپسی و شکل پذیری سیناپسی نقش دارند.

Received: 11 Aug. 2013
Accepted: 30 Sept. 2013

Key words:
TRPV1 Receptor,
Synaptic Transmission,
Neuronal Plasticity.

ABSTRACT

Introduction Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) belongs to a family of ligand gated ion channels. This non-selective cation channel is permeable to Na+, K+ and highly to Ca2+ ions. It acts as a trigger for Ca2+ mediated cell signaling. Although this channel has been previously found highly expressed in dorsal root ganglion, there is a line of evidence indicating the remarkable expression of TRPV1 channels in other parts of the central nervous system. **Conclusion** There is evidence to suggest that TRPV1 channels in the brain contribute in many basic neuronal functions, including neurotransmitter release and synaptic plasticity.

• نویسندگان مسئول:
محمود رضا حاجی قاسم
آدرس الکترونیکی: mahmoudreza@hotmail.com
فاطمه صفارزاده
آدرس الکترونیکی: fsaffarzadeh@gmail.com

** Corresponding Authors:*
Mahmoud Reza Hadjighassem
E-mail: mahmoudreza@hotmail.com
Fatemeh Saffarzadeh
E-mail: fsaffarzadeh@gmail.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

سیستم اندوکانابینوئیدی و اندووانیلوئیدی

کانابینوئیدها (از اجزا فعال کانابیس ساتیوا[۱]) و مشتقات آنها اولین بار در دهه ۶۰ قرن ۲۰ از یک گیاه گرفته شدند (۱). کانابینوئیدها به صورت اندوژن در داخل بدن تولید می شوند و از خانواده لیپیدها می باشند. سیستم اندوکانابینوئیدی از سه گیرنده، لیگاندها و آنزیم های تولید و تجزیه کننده آنها تشکیل شده اند. گیرنده های آنها متشکل از گیرنده های کانابینوئیدی متصل شونده به G پروتئین (CB1 و CB2) و گیرنده وانیلوئیدی یونوتروپیک نوع ۱ (TRPV1)[۲] می باشند. لیگاندهای اندوژن آنها شامل آناندامايد (AEA)[۳] و آراشتیدونویل گلیسرول (2-AG)[۴] هستند که از اسید آراشیدونیک تولید می شوند. این اسید چرب از انواع غیر ضروری است که پیش ساز آیکوزانوئیدها در نورونها، گلیا و سلولهای دیگر می باشند (۲).

اندوکانابینوئیدها به عنوان تعدیل‌کننده‌های رهاسازی نوروترنسمیتر شناخته می شوند اما بر روی اعمال دیگری از جمله فرآیند شناخت، عواطف، عملکرد حرکتی و اندوکرین تاثیر دارند (۳). اندوکانابینوئیدها در محل مورد نظر بر اساس نیاز بلافاصله ساخته می شوند و سپس به سرعت بازجذب و یا حذف می‌شوند (۴). سطح اندوکانابینوئیدها و بیان CB1 در طی رشد[۵] تغییر می‌کند (۵). بیان اجزا سیستم اندوکانابینوئیدی در موارد و موقعیت‌های پاتولوژیک نیز تغییر می‌کند (۶). گیرنده CB1 در مناطق مختلفی از مغز بیان می شود اما گیرنده CB2 به طور عمده در سلول‌های ایمنی از جمله میکروگلیای مغز وجود دارد (۴).

از طرفی اندووانیلوئیدها به عنوان لیگاندهای اندوژن گیرنده TRPV1 تعریف می شوند. اندوکانابینوئیدها از جمله AEA می‌تواند بر روی کانال TRPV1 هم اثر بگذارد. در ابتدا تصور می شد که سیستم اندوکانابینوئیدی و وانیلوئیدی دو سیستم مجزا و غیروابسته از هم می باشند اما در مطالعات و بررسی های اخیر شواهدی از ارتباط و تعامل این دو مطرح شد. این دو سیستم دارای لیگاندها و رسپتورهای مشترک هستند که اغلب با هم بیان می شوند و حتی می توانند بر روی عملکرد یکدیگر اثر تنظیمی داشته باشند. به عنوان مثال ارتباط عملکردی بین CB1 و TRPV1 در نورون دوپامینرژیکی مغز نشان داده شده است (۷). همچنین ارتباط و تعامل این دو در درد نوروپاتیک (۸) و کنترل رفتار اضطرابی بررسی شده است (۹).

۱. *cannabis sativa*
۲. Transient receptor potential vaniloid 1
۳. Anandamide (AEA)
۴. 2- arachydonoylglycerol (2-AG)
۵. Development

TRPV1

TRPV1 یکی از انواع رسپتورهای پتانسیلی گذرا (TRP) می‌باشد و کانالی است که از ۶ سگمان عرض غشایی تشکیل شده است. مکانیسم دقیق فعالیت و عملکرد این رسپتور به خوبی مشخص نمی باشد. این رسپتور یک کانال کاتیونی وابسته به لیگاند و وابسته به ولتاژ غیر اختصاصی است که نفوذپذیری بیشتری به کلسیم در مقایسه با سایر کاتیون ها دارد. نفوذپذیری این کانال به کلسیم در مقایسه با نفوذپذیری به سدیم مشابه نفوذپذیری کانال گلوتاماتی NMDA[۶] می باشد (۱۰). محرک های مختلفی از جمله گرمای بیشتر از ۴۲ درجه سانتی گراد، تغییرات pH، لیگاندهای لیپیدی، کپسایسین (ماده موثره در فلفل قرمز چیلی) و بعضی از انواع لیپیدهای اندوژن و مشتقات آنها از جمله AEA، آراشیدونیل دوپامین (NADA)[۷]، 12-HPETE[۸] و مشتقات لیپواکسیژناز در مغز پیدا شده اند که می توانند TRPV1 را فعال کنند (۱۰). فعال شدن کانال توسط یک لیگاند می تواند سبب تقویت پاسخ کانال به محرک بعدی شود (۱۱). این مشخصه TRPV1 را قادر می سازد تا در شرایط خاص چندین سیگنال مختلف را همپارچه سازی کند. به عنوان مثال در التهاب رهاسازی موضعی فعال کننده های TRPV1 از جمله فاکتورهای رشد، برادی کینین و پروستاگلاندین ها به همراه افزایش پروتون و درجه حرارت بافتی مشاهده می شود که سبب می شود این رسپتور پاسخ و واکنش لازم را در شرایط التهاب برانگیزد (۱۲). بررسی این تعامل برای فهمیدن نقش TRPV1 در مغز مهم است چرا که بسیاری از این فعال کننده های رسپتور در مغز به وفور یافت می شوند و حتی ممکن است در شرایط پاتولوژیک نقش پررنگی را ایفا کنند (۱۳).

همانطور که گفته شد AEA یک آگونیست رسپتور CB است، می تواند سبب تنظیم فعالیت کانال TRPV1 شود (۱۴). AEA به مقدار زیاد در مغز وجود دارد و توسط نوعی از فسفولیپاز D که در مغز به میزان زیادی بیان می شود، سنتز می شود (۱۵).

تنظیم عملکرد TRPV1

فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون پروتئین می‌تواند ساختار و عملکرد کانال‌های یونی را تنظیم کند. فسفریلاسیون/دفسفریلاسیون مناطق خاصی می‌تواند فعالیت کانال را دستخوش تغییر کرده و در نتیجه خصوصیات الکتروفیزیولوژی سلول‌های تحریک‌پذیر و غیرتحریک‌پذیر را تغییر دهد. مولکول‌های سیگنالینگ داخل سلولی از جمله پروتئین کیناز A (PKA)، پروتئین کیناز C (PKC) و فسفولیپاز C (PLC) بر روی فعالیت این رسپتور نقش تنظیمی و تعدیلی دارند. به عنوان مثال با فعال شدن PLC،

۶. N-Methyl-D-Aspartate
۷. N-arachidonyldopamine
۸. Hydroperoxyeicosatetraenoic acids

www.SID.ir

Archive of SID

فسفاتیدیل اینوزیتول بیس فسفات (PIP2)به اینوزیتول تری فسفات و دی اسیل گلیسرول هیدرولیز شده و TRPV1 از مهاری که با واسطه PIP2 بر روی آن اعمال می‌شود آزاد می شود (۱۶). مطالعات دیگری نشان می دهند که TRPV1 برای پروتئین کیناز وابسته به cAMP (PKA) یک سوبسترا می‌باشد. فعال شدن PKA سبب فسفریلاسیون TRPV1 و تقویت پاسخ نسبت به کپسایسین می شود (۱۷). همچنین کیناز وابسته به کالمودولین TRPV1 را فسفریله و حساسیت آن را نسبت به کپسایسین افزایش می دهد. از طرف دیگر کلسین اورین این کانال را دفسفریله و آن را غیر حساس می کند (۱۸). TRPV1 توسط واسطه های التهابی و سیتوکین های پیش برنده التهاب از جمله برادی کینین، هیستامین، سروتونین و پروستاگلاندین E2، حساس می شود (۲۰، ۱۹) (تصویر ۱).

بیان و عملکرد TRPV1

مطالعات قبلی حاکی از حضور این کانال در نورون های غیرمیلینه درد در سلول های گانگلیون ریشه خلفی نخاع و گانگلیون عصب سه قلو یعنی در نواحی که برای دریافت و انتقال محرک های شیمیایی و حرارتی دردناک نقش مهمی دارند، می‌باشد (۲۲، ۲۱). فعال شدن TRPV1 در نورون حسی منجر به ورود کلسیم به داخل شاخ خلفی و رهاسازی سیتوکین های پیش برنده التهاب و نوروپپتیدها (ماده P و پپتید مرتبط با ژن کلسی تونین)[۹] و گلوتامات می شود که در نهایت سیگنال درد از محیط به سیستم عصبی مرکزی منتقل می شود (۲۳). مطالعات بعدی در بافت های عصبی دیگر و بافت های غیر عصبی شواهدی از حضور این رسپتور را یافتند (۲۵، ۲۴). رسپتور TRPV1 در سطح کمتری در سلولهای اپیتلیال، ماکروفاژها، ماست سل ها، سلولهای عضلانی صاف و فیبروبلاست ها پیدا شدند (۳۰-۲۶). موش های تراویخته از مدل های مورد استفاده برای بررسی نقش و عملکرد رسپتور TRPV1 می باشد (۳۱). این حیوانات به محرک های مکانیکی دردناک پاسخ های طبیعی می دادند اما در درک محرک های دردناکی که با واسطه تحریک رسپتورهای وانیلوئیدی هستند مثل درد ناشی از حرارت و حساسیت به حرارت در التهاب، دچار اختلال هستند (۳۲، ۳۱).

اولین شواهدی که حاکی از نقش و اهمیت رسپتورهای TRPV1 در مغز است در مطالعاتی می باشد که با تزریق کپسایسین در هیپوتالاموس و جسم سیاه، هیپوترمی و هایپرلوکوموتور مشاهده شده است (۳۴، ۳۳). میزان بیان TRPV1 در سیستم عصبی مرکزی در مقایسه با سیستم محیطی به مقدار قابل توجهی کمتر است اما همین مقدار کم اثرات مهم و معنی داری در سیستم عصبی مرکزی ایفا می کند (۳۵، ۳۱).

۹. Calcitonin gene related peptide

بیان TRPV1 در سیستم عصبی مرکزی (مغز و نخاع) در مطالعات زیادی گزارش شد. در این مطالعات روشهای مختلف مولکولی و ایمونوهیستوشیمی استفاده شده است (۳۹-۳۶، ۲۵، ۱۵) البته با توجه به اختلاف در روش به کار رفته و نوع و مرحله رشد حیوان، میزان و الگوی بیان آن متفاوت می‌باشد. این مطالعات حاکی از بیان TRPV1 در هیپوکمپ، هسته‌های تالاموس و هیپوتالاموس، لوکوس سرولئوس، ماده خاکستری اطراف قنات مغزی (PAG)[۱۰]، مخچه، کورتکس، آمیگدال، استریاتوم و جسم سیاه هستند.

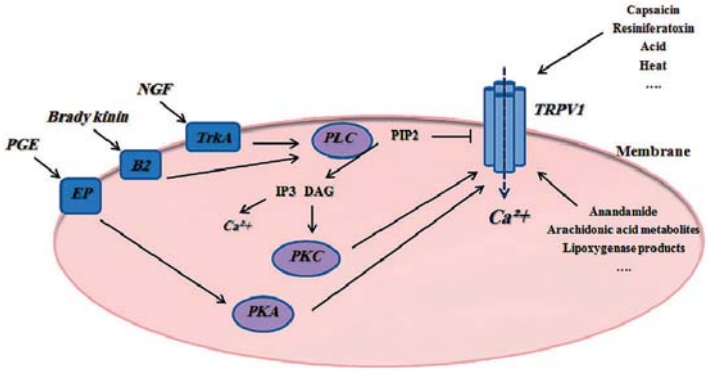
محققین به بررسی عملکرد این رسپتور در نواحی از مغز که در انتقال یا تنظیم حس درد دخیل هستند مثل PAG پرداختند. فعال شدن این رسپتور توسط AEA در PAG از طریق مهار مسیرهای نزولی درد سبب بی‌دردی می‌شود (۳۶). در نورون‌های طناب نخاعی تحریک رسپتور توسط NADA و کپسایسین سبب افزایش جریان‌های خود به خودی تحریکی در پایانه پس‌سیناپسی می‌شود (sEPSC)[۱۱] که با افزایش کلسیم در پایانه پیش سیناپسی همراه است. این افزایش سطح کلسیم تا چند دقیقه ادامه دارد و به نظر می‌رسد که رهایش کلسیم از میتوکندری باشد (۴۰). مشابه این اثرات در نواحی مختلف مغز از جمله هسته سولیتاریوس، PAG، لوکوس سرولئوس و هیپوکمپ گزارش شده است (۴۴-۴۱). کپسایسین یا NADA در سیناپس‌های تحریکی به نورون‌های دوپامینی نیز منجر به افزایش EPSC شده است که باز هم تائید کننده جایگاه پیش سیناپسی رسپتور می‌باشد (۴۴). کپسایسین در برش‌های مغزی ناحیه هسته پره اپتیک هیپوتالاموس سبب افزایش فرکانس جریان‌های خودبه‌خودی گابائرژیکی مهاری (sIPSC)[۱۲] در پایانه پس سیناپسی و sEPSC می‌شود (۳۷). TRPV1 با کنترل رهاسازی گلوتامات در انتقال سیناپسی نقش ایفا می‌کند. در سیستم عصبی محیطی و همچنین مرکزی از جمله عقده‌های قاعده‌ای، هیپوتالاموس، ماده خاکستری اطراف قنات مغزی و هیپوکمپ به دنبال فعال شدن TRPV1 رهایش گلوتامات از پایانه عصبی زیاد می‌شود (۴۹-۴۴، ۲۱). تمام این مطالعات نشان می‌دهد که TRPV1 غالبا به صورت پیش سیناپسی در پایانه نورون‌های گلوتاماتی و بعضی پایانه‌های گابائرژیک می‌باشد که کار اصلی آن افزایش انتقال سیناپسی است. در همه موارد احتمالا افزایش انتقال سیناپسی در نتیجه ورود مستقیم کلسیم از طریق TRPV1 می‌باشد.

TRPV1 در شکل پذیری سیناپسی هیپوکمپ نقش دارد که اهمیت آن را در یادگیری و حافظه نشان می دهد. در مطالعه ای که توسط Marsch و همکارانش انجام شد تقویت سیناپسی بلند مدت (LTP)[۱۳] در هیپوکمپ مشاهده شد و در مطالعه ای دیگر

۱۰. Periaqueductal gray
۱۱. spontaneous Excitatory post synaptic current
۱۲. spontaneous Inhibitory post synaptic current
۱۳. Long term potentiation

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر ۱. تنظیم فعالیت TRPV1. TRPV1 توسط حرارت، اسید، لیگاندهای درون زا از قبیل اندوکانابینوئیدها یا لیگاندهای برون زا از قبیل کپسایسین به طور مستقیم فعال می شود. TRPV1 یک سوبسترا برای PKC، PKA و CaMKII می باشد و هر محرکی که سبب فعال شدن این آنزیم ها شود به طور غیر مستقیم TRPV1 را فعال می کند. همچنین PIP2 بر روی این رسپتور نقش مهاری دارد و فعالیت PLC رسپتور TRPV1 را از این مهار آزاد می کند. DAG: دی اسیل گلیسرول، IP3: اینوزیتول تری فسفات، NGF: فاکتور رشد عصبی، PGE: پروستاگلاندین، PKA: پروتئین کیناز Á، PKC: پروتئین کیناز C، PLC: فسفولیپاز C، PIP2: فسفاتیدیل اینوزیتول بیس فسفات، TrkA: رسپتور تیروزین کیناز نوع A، CaMKII: پروتئین کیناز نوع ۲ وابسته به کلسیم/ کالمولودین.

شفای خاتم

مهار سیناپسی بلند مدت (LTD)[۱۴] نیز مشاهده شد (۵۰، ۴۹). در سیناپس های تحریکی به اینترنورون های گابائرژیکی TRPV1 در ایجاد LTD نقش ضروری ایفا می کند. در حضور آگونیست TRPV1 تحریک الکتریکی سبب القای LTD می شود. LTD در حضور آنتاگونیست مسدود می شود و در برش های هیپوکمپ موش‌های تراویخته که فاقد ژن TRPV1 می باشند، LTD مشاهده نمی شود. وجود 12-HPETE برای ایجاد این نوع از LTD لازم است که از سلولهای هیپوکمپ در نتیجه تحریک الکتریکی آزاد می شود. فعال شدن رسپتورهای متابوتروپیک گلوتاماتی نوع ۱ باعث تولید 12-HPETE در پایانه پس سیناپسی می شود و از آنجا خارج شده و به پایانه پیش سیناپسی انتشار یافته و سبب تحریک TRPV1 می شود (تصویر ۲). این نتایج نیز حاکی از آن است که TRPV1 نیز به صورت پیش سیناپسی در این ناحیه وجود دارد که با نتایج پیشین در نواحی دیگر مغز همخوانی دارد. البته این که فعال شدن TRPV1 و به دنبال آن ورود کلسیم به داخل پایانه سبب کاهش آزادسازی گلوتامات می شود و نه افزایش آن قابل بررسی بیشتر است. شاید ورود کلسیم از طریق TRPV1 مسیرهای سیگنالینگ وابسته به کلسیم را فعال می کند که در نهایت سبب کاهش رهایش گلوتامات می شود (۱۰). TRPV1 در رفتارهای وابسته به هیپوکمپ از جمله تشکیل حافظه اخباری جدید مشارکت دارد. موش های فاقد ژن TRPV1 نسبت به موش‌های سالم اختلال در شناخت و هیجانات را در تست های اضطراب و یادگیری و کاهش LTP نشان می دهند (۵۰).

TRPV1 نه تنها در نورون‌ها بلکه در آستروسیت‌ها و پری‌سیت‌ها نیز بیان می‌شود (۷، ۵۱). مطالعات بیشتر حاکی از وجود این رسپتور در میکروگلیا در طناب نخاعی و شبکیه چشم می باشد (۵۲، ۲۹، ۷). حضور TRPV1 تنها مربوط به شرایط فیزیولوژیک نیست بلکه در شرایط پاتوفیزیولوژی که همراه با درد التهابی محیطی است مثل کولیت اولسراتیو و مواردی همانند میگرن، دیابت اتوایمیون و چاقی نیز نقش مهمی ایفا می کند (۵۶-۵۳).

بیان TRPV1 متغیر است و وابسته به حضور و یا عدم حضور فاکتورهای رشد می باشد. فاکتور رشد عصبی (NGF)[۱۵] و فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلولهای گلیا (GDNF)[۱۶] بر روی بیان TRPV1 در DRG[۱۷] نقش دارند (۵۷). NGF در نورونهای DRG در محیط کشت سبب افزایش سطح mRNA، افزایش تردد و حضور در غشای پلاسمایی و افزایش حساسیت این رسپتور به کپسایسین می شود. همچنین NGF در طی التهاب باعث تنظیم افزایشی TRPV1 می شود (۵۹-۵۷). از طرف دیگر در مواردی که قطع عصب اتفاق می افتد مثل آکسوتومی عصب سیاتیک تنظیم کاهشی TRPV1 دیده شده که احتمالا به علت کمبود فاکتورهای رشد می باشد و به نوعی اهمیت حضور این فاکتورها را بر روی بیان TRPV1 مشخص می کند (۶۰).

علاوه بر فعال شدن مستقیم TRPV1 توسط لیگاندهای درون زا، این رسپتور می تواند توسط موادی فعال شود که خود این مواد از فعالیت رسپتور دیگری تولید یا فعال شده باشند. به عنوان مثال ثبت الکتریکی از سلول های پیرامیدال قشر مغز نشان می دهد که تحریک رسپتور دوپامینی نوع ۱ پیش سیناپسی سبب فعال شدن PKC شده که این کیناز TRPV1 را نیز فعال می کند و رهاسازی گلوتامات را بر روی سلول های پیرامیدال افزایش می‌دهد (۴۴).

۱۴. Long term depression

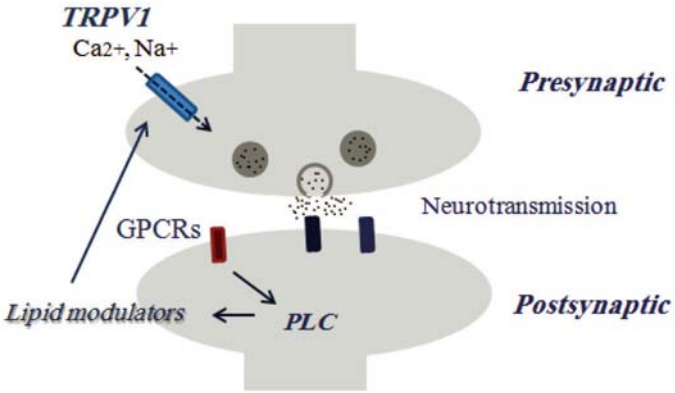
۱۵. Nerve growth factor

۱۶. Glial cell-derived neurotrophic factor

۱۷. Dorsal root ganglion

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر ۲. مکانیسم پیشنهادی برای ایجاد LTD در سیناپس تحریکی به اینترنورون های ناحیه CA1 هیپوکمپ. رهاسازی نوروترنسمیتر (گلوتامات) از پایانه پیش سیناپسی منجر به فعال شدن رسپتورهای گلوتاماتی نوع ۱ و سپس فعال شدن فسفولیپاز C می شود. در نهایت واسطه های لیپیدی تولید شده، از پایانه پس سیناپسی عبور کرده و رسپتورهای TRPV1 را در پایانه پیش سیناپسی فعال می کند. به نظر می رسد که احتمالا کلسیم ورودی از این رسپتور با فعال کردن سیگنالینگ های وابسته به کلسیم سبب کاهش رهاسازی گلوتامات و ایجاد LTD می شود. GPCR: رسپتور متصل به G پروتئین؛ PLC: فسفولیپاز C.

کاربردهای بالینی TRPV1

با توجه به نقش پر رنگ این رسپتور بر روی درد، کانال TRPV1 یکی از اهداف درمانی جهت تسکین درد می باشد که یا توسط غیر حساس کردن کانال با آگونیست یا مسدود کردن کانال با استفاده از آنتاگونیست انجام می شود. البته با توجه به نقش آن در طیف گسترده ای از موارد پاتولوژیک مثل میگرن، سرفه، التهاب پانکراس و بیماری التهابی روده (۵۶-۵۴) می تواند به عنوان یک هدف دارویی مورد توجه باشد. هر چند که مطالعات دوره ای کلینیکی حاکی از آن است که آنتاگونیست TRPV1 اثرات جانبی ناخواسته ای از جمله هیپرترمی و افزایش آستانه گرما در بیماران را ایجاد می کند. همچنین داروی دیگری که به منظور کنترل چاقی در بیماران مورد استفاده قرار می گرفت علاوه بر مسدود کردن CB1 کانال TRPV1 را هم مسدود کرده و در بیماران افسردگی، اضطراب و افکار خودکشی مشاهده شده بود (۶۲، ۶۱).

فعال شدن TRPV1 در سلول های پیرامیدال سبب ایجاد تحریک و کاهش مهار می‌شود (۵۰) و این رسپتورها می‌توانند در افزایش تحریک‌پذیری به علت افزایش درجه حرارت به عنوان مثال در تشنجات ناشی از تب (febrile seizure) نقش داشته باشند.

نقش TRPV1 در اثرات لوکوموتور جسم سیاه مغز می تواند مطرح کننده نقش بالقوه این رسپتور در ارتباط با بیماری پارکینسون باشد. تزریق سیستمیک کپسایسین در موش های نرمال بر روی فعالیت لوکوموتور اثر دارد. 12-HPETE در نورون های دوپامینی در محیط کشت از طریق فعال کردن TRPV1 منجر به مرگ سلولی می شود (۴۴، ۳۴). تزریق مستقیم 12-HPETE در جسم سیاه بعد از ۷ روز به طور معنی داری سبب از دست رفتن نورون های دوپامینی می شود در حالی که تزریق همزمان آن با آنتاگونیست TRPV1 از مرگ سلول‌ها جلوگیری می کند (۷). همچنین در این ناحیه فعال شدن TRPV1 سبب افزایش انتقال سیناپسی گلوتاماتی می شود که شاید بعضی از اثرات رفتاری مشاهده شده در نتیجه فعالیت این رسپتور در آوران های گلوتاماتی باشد (۴۴).

همچنین TRPV1 در شرایط استرسی حاد بررسی شده است که اثرات ضد استرسی این رسپتور بر حافظه فضایی و شکل پذیری سیناپسی مشاهده شده است (۶۳). در این مطالعه پیشنهاد می شود TRPV1 سبب تسهیل LTP و تضعیف LTD می شود که با یافته های پیشین مبنی بر تغییرات LTP و LTD در موش های تراویخته همخوانی دارد (۵۱، ۵۰). اختلال در عملکرد شکل پذیری سیناپسی مربوط به بیماری هایی از جمله آلزایمر، بیماری پارکینسون و صرع می باشد (۶۴).

اندوکانابینوئیدها و اندووانیلوئیدهای درون زا همانند AEA در طی نورودژنراسیون تولید می شوند (۶۷-۶۵). AEA آگونیستی است که هم بر روی TRPV1 و هم CB1 اعمال اثر می کند و این دو رسپتور در مناطق مختلفی از مغز از جمله هیپوکمپ که با اختلالات نورولوژیکی زیادی در ارتباط است، با هم بیان می شوند. این یافته ها می تواند دلیل بر این باشد که TRPV1 در اختلالات نوروپاتولوژیکی از جمله بیماری پارکینسون، آلزایمر، اسکیزوفرنی و صرع نقش دارد (۶۸). به طور مثال در بیماری اسکیزوفرنی نقص در سیستم حسی پیکری و درک درد مشاهده می شود و با توجه به اینکه TRPV1 در نورون های آوران درد تراکم بالا و نقش مهمی دارند احتمال درگیری این رسپتورها مطرح می شود. در موش هایی با سن ۷ تا ۹ هفته که با آگونیست TRPV1 درمان شدند پس از مدتی تغییراتی از جمله کاهش ضخامت کورتکس، کوچک شدن هیپوکمپ و افزایش تراکم نورونی در مناطقی از مغز مشاهده می‌شود که مشابه تغییرات ساختاری مغز در اسکیزوفرنی در موش‌های بالغ است. در برش‌های مغزی آگونیست TRPV1

www.SID.ir

Archive of SID

سبب افزایش رهاسازی دوپامین از ناحیه تگمنتوم شکمی می‌شود که وابسته به گلوتامات می‌باشد زیرا آنتاگونیست‌های یونوتروپیکی گلوتامات سبب مهار این رهایش می‌شود. ارتباط سیستم دوپامینی،گلوتاماتی و TRPV1 می‌تواند بیانگر نقش این رسپتور در بیماری اسکیزوفرنی و پارکینسون که دوپامین از نوروترنسمیترهای دخیل در پاتوفیزیولوژی آنهاست می‌باشد (۶۹).

نتیجه گیری

در نهایت می توان گفت تعامل این دو سیستم در مغز نیاز به شناخت دقیق دارد و مسیرهای سیگنالینگ آنها بررسی‌های بیشتری را می‌طلبد چرا که فهم آنها، دیدگاه جدیدی برای درمان اختلالات نورولوژیکی می باشد تا با حفظ هومئوستاز مغز بر اساس شکل پذیری اصلی مغز بهترین درمان ممکن صورت گیرد.

شواهدی که نشان دهنده نقش TRPV1 در مغز است روز به روز در حال پیشرفت است اما هنوز یک نقش و عملکرد مشخص از آن به تصویر کشیده نشده است. نتایج به دست آمده تاکنون حاکی از مشارکت این رسپتور در انتقال و شکل پذیری سیناپسی و شاید در سطح کلسیم داخل سلولی و احتمالا درگیری این رسپتور در مرگ سلولی در طی ایسکمی و تروما باشد. شناخت عملکرد دقیق TRPV1 در مغز دریچه ای است به سوی پیدا کردن داروهای جدید برای بیماری های عصبی که هنوز درمان قطعی برای آنها یافت نشده است.

سوال هایی که هنوز مطرح است و جواب به آنها در مشخص کردن نقش و عملکرد این رسپتور در مغز می تواند مفید باشد عبارتند از: آیا نورون از کلسیم ورودی از طریق TRPV1 برای فعالیت طبیعی سلول استفاده می کند و آیا افزایش یا کاهش کلسیم داخل سلولی بر روی فعالیت TRPV1 تاثیری دارد؟ شواهد نشان می دهد که بسیاری از نورون ها در نتیجه فعال شدن TRPV1 جریان رو به داخل را نشان می دهند. اگر چنین است چه عواملی می تواند رسپتور را ببندد یا آن را غیرحساس کند؟ نقش و مشارکت TRPV1 چقدر می تواند در بیماری ها و اختلالاتی از جمله تشنج، استروک یا بیماری های تحلیل رونده مغز مهم باشد؟

منابع

1. Lerner M. Marijuana: Tetrahydrocannabinol and Related Compounds. Science. 1963; 140(3563): 175-6.
2. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Physiol Rev. 2003; 83(3): 1017-66.
3. Mackie K, Stella N. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: evidence for new players. AAPS J. 2006; 8(2): E298-306.
4. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. Nat Rev Neurosci. 2003; 4(11): 873-84.
5. Begbie J, Doherty P, Graham A. Cannabinoid receptor, CB1, expression follows neuronal differentiation in the early chick embryo. J Anat. 2004; 205(3): 213-8.
6. Wu X, Han L, Zhang X, Li L, Jiang C, Qiu Y, et al. Alteration of endocannabinoid system in human gliomas. J Neurochem. 2012; 120(5): 842-9.
7. Kim SR, Lee DY, Chung ES, Oh UT, Kim SU, Jin BK. Transient receptor potential vanilloid subtype 1 mediates cell death of mesencephalic dopaminergic neurons in vivo and in vitro. J Neurosci. 2005; 25(3): 662-71.
8. Maione S, Bisogno T, de Novellis V, Palazzo E, Cristino L, Valenti M, et al. Elevation of endocannabinoid levels in the ventrolateral periaqueductal grey through inhibition of fatty acid amide hydrolase affects descending nociceptive pathways via both cannabinoid receptor type 1 and transient receptor potential vanilloid type-1 receptors. J Pharmacol Exp Ther. 2006; 316(3): 969-82.
9. Fogaça MV, Aguiar DC, Moreira FA, Guimarães FS. The endocannabinoid and endovanilloid systems interact in the rat prelimbic medial prefrontal cortex to control anxiety-like behavior. Neuropharmacol. 2012; 63(2): 202-10.
10. Kauer JA, Gibson HE. Hot flash: TRPV channels in the brain. Trends Neurosci. 2009; 32(4): 215-24.
11. Clapham DE, Runnels LW, Strübing C. The TRP ion channel family. Nat Rev Neurosci. 2001; 2: 387-96.
12. Jordt SE, Tominaga M, Julius D. Acid potentiation of the capsaicin receptor determined by a key extracellular site. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97(14): 8134-9.
13. Nilius B. TRP channels in disease. Biochim Biophys Acta. 2007; 1772(8): 805-12.
14. Di Marzo V, Bisogno T, De Petrocellis L. Anandamide: some like it hot. Trends Pharmacol Sci. 2001; 22(7): 346-9.
15. Cristino L, de Petrocellis L, Pryce G, Baker D, Guglielmotti V, Di Marzo V. Immunohistochemical localization of cannabinoid type 1 and vanilloid transient receptor potential vanilloid type 1 receptors in the mouse brain. Neurosci. 2006; 139(4): 1405-15.
16. Prescott ED, Julius D. A Modular PIP2 Binding Site as a Determinant of Capsaicin Receptor Sensitivity. Science. 2003; 300: 1284-88.
17. Bhave G, Zhu W, Wang H, Brasier DJ, Oxford GS, Gereau RW. cAMP-Dependent Protein Kinase Regulates Desensitization of the Capsaicin Receptor (VR1) by Direct Phosphorylation. Neuron. 2002; 35: 721-31.

www.SID.ir

Archive of SID

18. Jung J, Shin JS, Lee SY, Hwang SW, Koo J, Cho H, et al. Phosphorylation of Vanilloid Receptor 1 by Ca2+-Calmodulindependent Kinase II Regulates Its Vanilloid Binding. J Biol Chem. 2004; 279: 7048-54.

19. Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, et al. Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. Mol Pain. 2005; 17: 1-3.

20. Chuang HH, Prescott ED, Kong H, Shields S, Jordt SE, Basbaum AI, et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition. Nature. 2001; 411(6840): 957-62.

21. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature. 1997; 389(6653): 816-24.

22. Szallasi A, Nilsson S, Farkas-Szallasi T, Blumberg PM, Hökfelt T, Lundberg JM. Vanilloid (capsaicin) receptors in the rat: distribution in the brain, regional differences in the spinal cord, axonal transport to the periphery, and depletion by systemic vanilloid treatment. Brain Res. 1995; 703(1-2): 175-83.

23. Premkumar LS. Targeting TRPV1 as an alternative approach to narcotic analgesics to treat chronic pain conditions. AAPS J. 2010; 12(3): 361-70.

24. Caterina MJ. Vanilloid receptors take a TRP beyond the sensory afferent. Pain. 2003; 105(1-2): 5-9.

25. Steenland HW, Ko SW, Wu LJ, Zhuo M. Hot receptors in the brain. Mol Pain. 2006; 2: 34.

26. Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC, Kiss S, Nealen ML, Burke NE, et al. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98(23): 13396-401.

27. Birder LA, Nakamura Y, Kiss S, Nealen ML, Barrick S, Kanai AJ, et al. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. Nat Neurosci. 2002; 5(9): 856-60.

28. Lazzeri M, Vannucchi MG, Zardo C, Spinelli M, Beneforti P, Turini D, et al. Immunohistochemical evidence of vanilloid receptor 1 in normal human urinary bladder. Eur Urol. 2004; 46(6): 792-8.

29. Chen CW, Lee ST, Wu WT, Fu WM, Ho FM, Lin WW. Signal transduction for inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 induction by capsaicin and related analogs in macrophages. Br J Pharmacol. 2003; 140(6): 1077-87.

30. Ständer S, Moormann C, Schumacher M, Buddenkotte J, Artuc M, Shpacovitch V, et al. Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. Exp Dermatol. 2004; 13(3): 129-39.

31. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. Ann Rev Neurosci. 2001; 24: 487-517.

32. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. Nature. 2000; 405(6783): 183-7.

33. Jancso-Gabor A, Szolcsanyi J, Jancso N. Irreversible impairment of thermoregulation induced by capsaicin and similar pungent substances in rats and guinea-pigs. J Physio. 1970; 206: 495-507.

34. Dawbarn D, Harmar AJ, Pycock CJ. Intranigral injection of capsaicin enhances motor activity and depletes nigral 5- hydroxytryptamine but not substance P. Neuropharmacol. 1981; 20: 341-46.

35. Wu ZZ, Chen SR, Pan HL. Transient receptor potential vanilloid type 1 activation down-regulates voltage-gated calcium channels through calcium-dependent calcineurin in sensory neurons. J Biologi Chemi. 2005; 280: 18142-51.

36. Mezey E, Toth ZE, Cortright DN, Arzubi MK, Krause JE, Elde R, et al. Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity in the central nervous system of the rat and human. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97: 3655-60.

37. Sasamura T, Sasaki M, Tohda C, Kuraishi Y. Existence of capsaicin-sensitive glutamatergic terminals in rat hypothalamus. Neuroreport. 1998; 9(9): 2045-8.

38. Sanchez JF, Krause JE, Cortright DN. The distribution and regulation of vanilloid receptor VR1 and VR1 5' splice variant RNA expression in rat. Neurosci. 2001; 107(3): 373-81.

39. Roberts JC, Davis JB, Benham CD. Resiniferatoxin autoradiography in the CNS of wild-type and TRPV1 null mice defines TRPV1 (VR-1) protein distribution. Brain Res. 2004; 995(2): 176-83.

40. Sikand P, Premkumar LS. Potentiation of glutamatergic synaptic transmission by protein kinase C-mediated sensitization of TRPV1 at the first sensory synapse. J Physiol. 2007; 581(Pt 2): 631-47.

41. Huang SM, Bisogno T, Trevisani M, Al-Hayani A, De Petrocellis L, Fezza F, et al. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99(12): 8400-5.

42. Xing J, Li J. TRPV1 receptor mediates glutamatergic synaptic input to dorsolateral periaqueductal gray (dl-PAG) neurons. J Neurophysiol. 2007; 97: 503-11.

43. Doyle MW, Bailey TW, Jin YH, Andresen MC. Vanilloid receptors presynaptically modulate cranial visceral afferent synaptic transmission in nucleus tractus solitarius. J Neurosci. 2002; 22(18): 8222-9.

www.SID.ir

Archive of SID

44. Marinelli S, Di Marzo V, Berretta N, Matias I, Maccarrone M, Bernardi G, et al. Presynaptic facilitation of glutamatergic synapses to dopaminergic neurons of the rat substantia nigra by endogenous stimulation of vanilloid receptors. J Neurosci. 2003; 23(8): 3136-44.

45. Li DP, Chen SR, Pan HL. VR1 receptor activation induces glutamate release and postsynaptic firing in the paraventricular nucleus. J Neurophysiol. 2004; 92(3): 1807-16.

46. Starowicz K, Maione S, Cristino L, Palazzo E, Marabese I, Rossi F, et al. Tonic endovanilloid facilitation of glutamate release in brainstem descending antinociceptive pathways. J Neurosci. 2007; 27(50): 13739-49.

47. Xing J, Li J. TRPV1 receptor mediates glutamatergic synaptic input to dorsolateral periaqueductal gray (dl-PAG) neurons. J Neurophysiol. 2007; 97(1): 503-11.

48. Musella A, De Chiara V, Rossi S, Prosperetti C, Bernardi G, Maccarrone M, et al. TRPV1 channels facilitate glutamate transmission in the striatum. Mol Cell Neurosci. 2009; 40(1): 89-97.

49. Gibson HE, Edwards JG, Page RS, Van Hook MJ, Kauer JA. TRPV1 channels mediate long-term depression at synapses on hippocampal interneurons. Neuron. 2008; 57: 746-59.

50. Marsch R, Foeller E, Rammes G, Bunck M, Kossl M, Holsboer F, et al. Reduced anxiety, conditioned fear, and hippocampal long-term potentiation in transient receptor potential vanilloid type 1 receptordeficient mice. J Neurosci. 2007; 27: 32-839.

51. Tóth A, Boczán J, Kedei N, Lizanecz E, Bagi Z, Papp Z, et al. Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain. Mol Brain Res. 2005; 135(1-2): 162-8.

52. Sappington RM, Calkins DJ. Contribution of TRPV1 to microglia-derived IL-6 and NFkappaB translocation with elevated hydrostatic pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49(7): 3004-17.

53. Razavi R, Chan Y, Afifiyan FN, Liu XJ, Wan X, Yantha J, et al. TRPV1 sensory neurons control beta cell stress and islet inflammation in autoimmune diabetes. Cell. 2006; 127(6): 1123-35.

54. White JP, Cibelli M, Rei Fidalgo A, Paule CC, Noormohamed F, Urban L, et al. Role of transient receptor potential and acid-sensing ion channels in peripheral inflammatory pain. Anesthesiology. 2010; 112(3): 729-41.

55. Goadsby PJ. Emerging therapies for migraine. Nat Clin Pract Neurol. 2007; 3(11):610-19.

56. Zhang LL, Yan Liu D, Ma LQ, Luo ZD, Cao TB, Zhong J, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity. Circ Res. 2007; 100(7): 1063-70.

57. Amaya F, Shimosato G, Nagano M, Ueda M, Hashimoto S, Tanaka Y, et al. NGF and GDNF differentially regulate TRPV1 expression that contributes to development of inflammatory thermal hyperalgesia. Eur J Neurosci. 2004; 20(9): 2303-10.

58. Winston J, Toma H, Shenoy M, Pasricha PJ. Nerve growth factor regulates VR-1 mRNA levels in cultures of adult dorsal root ganglion neurons. Pain. 2001; 89(2-3): 181-6.

59. Zhang X, Huang J, McNaughton PA. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. EMBO J. 2005; 24(24): 4211-23.

60. Michael GJ, Priestley JV. Differential expression of the mRNA for the vanilloid receptor subtype 1 in cells of the adult rat dorsal root and nodose ganglia and its downregulation by axotomy. J Neurosci. 1999; 19(5): 1844-54.

61. Tucci SA, Halford JC, Harrold JA, Kirkham TC. Therapeutic potential of targeting the endocannabinoids: implications for the treatment of obesity, metabolic syndrome, drug abuse and smoking cessation. Curr Med Chem. 2006; 13(22): 2669-80.

62. Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Després JP, McCarthy C, Scheen A. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. Diabetes Care. 2008; 31 Suppl 2: S229-40.

63. Li HB, Mao RR, Zhang JC, Yang Y, Cao J, Xu L. Antistress effect of TRPV1 channel on synaptic plasticity and spatial memory. Biol Psychiatry. 2008; 64(4): 286-92.

64. Sanderson JL, Dell'Acqua ML. AKAP signaling complexes in regulation of excitatory synaptic plasticity. Neuroscientist. 2011; 17(3): 321-36.

65. Hansen HH, Schmid PC, Bittigau P, Lastres-Becker I, Berrendero F, Manzanares J, et al. Anandamide, but not 2-arachidonoylglycerol, accumulates during in vivo neurodegeneration. J Neurochem. 2001; 78(6): 1415-27.

66. Fernández-Ruiz J, Hernández M, Ramos JA. Cannabinoid-dopamine interaction in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. CNS Neurosci Ther. 2010; 16(3): e72-91.

67. Fernández-Ruiz J. The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. Br J Pharmacol. 2009; 156(7): 1029-40.

68. Kim SR, Bok E, Chung YC, Chung ES, Jin BK. Interactions between CB (1) receptors and TRPV1 channels mediated by 12-HPETE are cytotoxic to mesencephalic dopaminergic neurons. Br J Pharmacol. 2008; 155(2): 253-64.

69. Chahl LA. TRP's: links to schizophrenia? Biochim Biophys Acta. 2007; 1772(8): 968-77.

www.SID.ir