

نقش miRNA-10a-5p و BDNF کورتکس پیش‌پیشانی در اثر ضد دردی آپومورفین و مورفین بر درد نوروپاتیک در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

کیانا محمری (M.Sc)*^۱، آمنه رضایوف (Ph.D)^۱، احسان عارفیان (Ph.D)^۲، لادن دلفی (Ph.D)^۱

۱- بخش زیست‌شناسی جانوری، دانشکده زیست‌شناسی، دانشکده‌گان علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- بخش میکروبیولوژی، دانشکده زیست‌شناسی، دانشکده‌گان علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

کیانا محمری: kianamohrrr@gmail.com

چکیده

هدف: درد نوروپاتیک در اثر آسیب به اعصاب مرکزی یا محیطی ایجاد می‌شود. اگرچه درد نوروپاتیک با مورفین درمان می‌شود اما باعث تحمل/وابستگی می‌شود. تحریک سیستم‌های نوروترنسمیتری توأم با دوز بی‌اثر مورفین می‌تواند یک استراتژی مفید برای تقویت اثرات ضد درد آن باشد. نواحی کورتیکوتالامولیمبیک نقش مهمی در مدیریت درد دارند، همچنین سیستم دوپامینرژیک در درد نوروپاتیک نقش دارد. فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) انعطاف‌پذیری سیناپسی را به‌عنوان یک مکانیسم حیاتی در زمینه درد پاتولوژیک تنظیم می‌کند. تغییرات بیان microRNAs (miRNA) در نواحی مختلف مغز بر انعطاف‌پذیری سیناپسی ناشی از درد تأثیر می‌گذارد. مطالعه حاضر دخالت miRNA-10a-5p و BDNF قشر پیش‌پیشانی (PFC) را در اثرات ضد دردی تزریق مزمن آپومورفین به هسته پستی-میانی تالاموس (MD)، قشر سینگولا قدامی (ACC) یا آمیگدال همراه با تزریق سیستمیک مورفین در مدل حیوانی درد نوروپاتیک مورد بررسی قرار داد.

مواد و روش‌ها: در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر ویستار، کانولاسیون دوطرفه در ACC و MD یا آمیگدال در جراحی استریوتاکسیک و سپس آسیب انقباضی مزمن (CCI) بر عصب سیاتیک انجام شد. آپومورفین، آگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های دوپامینرژیک D1/D2، به محل‌های مورد نظر تزریق شد (۵ نوبت/یک روز در میان). در روز پانزدهم پس از جراحی CCI، آستانه پس‌کشیدن پا توسط رشته‌های ون‌فری اندازه‌گیری شد. همچنین، تغییرات بیان دو بیومارکر miRNA-10a-5p و BDNF در PFC، با تکنیک RT-PCR تعیین شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تجویز مورفین باعث ایجاد بی‌دردی نوروپاتیک می‌شود. علاوه‌براین، تزریق ۵ نوبت آپومورفین به داخل ACC، MD یا آمیگدال، اثر ضد درد دوز غیرمؤثر مورفین را تقویت کرد، در حالی‌که آپومورفین به تنهایی بر بی‌دردی نوروپاتیک بی‌اثر بود. علاوه‌براین، تحریک مزمن سیستم دوپامینرژیک در مکان‌های هدف، سطوح بیان miRNA-10a-5p و BDNF mRNA را در PFC تغییر داد.

نتیجه‌گیری: سیستم دوپامینرژیک نواحی تالاموکورتیکولیمبیک می‌تواند از طریق تغییرات بیان miRNA-10a-5p و BDNF در PFC با سیستم اویپوئیدرژیک در درک درد نوروپاتیک تداخل عملکردی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: نواحی کورتیکوتالامولیمبیک، آپومورفین، مورفین، درد نوروپاتیک، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی



Contributions of the prefrontal cortical miRNA-10a-5p and BDNF in anti-allodynic effect of apomorphine and morphine on neuropathic pain in rats

Kiana Moharreri (M.Sc)^{*1}, Ameneh Rezayof (Ph.D)¹, Ehsan Arefian (Ph.D)², Ladan Delphi (Ph.D)¹

1- Department of Animal Biology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Department of Microbiology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

Kiana Moharreri: kianamohrrr@gmail.com

Introduction: Neuropathic pain is induced by damage to the central or peripheral nerves. Although chronic pain is treated with morphine, it causes tolerance/dependence. Stimulating the neurotransmitter agents with an ineffective dose of morphine may be a useful strategy for potentiating its analgesic effects. Corticothalamolimbic networks play a critical role in pain management. The dopaminergic system is involved in neuropathic pain. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates synaptic plasticity as a critical mechanism underlying pathological pain. The expression changes of microRNAs (miRNAs) in different brain areas affect pain-induced synaptic plasticity. The present study examined the involvement of prefrontal cortical (PFC) miRNA-10a-5p and BDNF in the anti-allodynic effects of chronic microinjection of apomorphine into the mediodorsal thalamus (MD), the anterior cingulate cortex (ACC) or the amygdala along with systemic administration of morphine in a neuropathic pain animal model.

Methods and Materials: In male Wistar rats, the bilateral cannulation was performed in the MD, the ACC, or the amygdala during stereotaxic surgery, followed by chronic constriction injury (CCI) on the sciatic nerve. Apomorphine, a non-selective dopaminergic D1/D2 receptor agonist, was microinjected into the targeted sites (5 times/every other day). On the 15th day after CCI surgery, the paw withdrawal threshold was measured by Von Frey filaments. Additionally, the PFC expression changes of the biomarkers, including miRNA-10a-5p and BDNF, were determined by the RT-PCR technique.

Results: The results showed morphine administration induced neuropathic analgesia. In addition, five times intra-MD, -ACC, or -amygdala microinjection of apomorphine potentiated the anti-allodynia effect of an ineffective dose of morphine. Apomorphine alone was ineffective on neuropathic analgesia. Moreover, chronic stimulation of the dopaminergic system in the targeted sites changed the PFC expression levels of miRNA-10a-5p and BDNF mRNA.

Conclusion: The thalamocorticolimbic dopaminergic system may have a functional interference with the opioidergic system in neuropathic pain perception through the PFC expression changes of miRNA-10a-5p and BDNF.

Keywords: Corticothalamolimbic regions, Apomorphine, Morphine, Neuropathic pain, Rat(s)

