

بررسی اثر مهارى تحريك رسپتورهای متابوتروپىک زیر واحد ۸ گلو تامات در ناحیه خاکستری دور قناتى در مدل درد نوروپاتىک مرکزى

مرجان حسینی^۱، محسن پرویز^{۲*}، علیرضا شعبانزاده^۲، الهام زمانى^۲، پروانه محسنى مقدم^۲، لیلا غلامی^۲، شیما مهرآبادی^۲، رهام مظلوم^۱

۱- دانشگاه علوم پزشکی البرز، البرز، ایران

۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

محسن پرویز: m.hosseini@abzums.ac.ir

چکیده

هدف: پاتوفیزیولوژی درد نوروپاتیک مرکزی بسیار پیچیده است و مکانیسم‌های محیطی و مرکزی متعددی را شامل می‌شود. در این مطالعه ما سعی داشتیم تا تأثیر تعدیلی (S)-3,4-Dicarboxyphenylglycine (DCPG) آگونیست رسپتور متابوتروپیک گلو تامات شماره ۸، را بر عوارض درد ناشی از درد نوروپاتیک مرکزی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بررسی نماییم. مواد و روش‌ها: در این مطالعه جمعاً از ۵۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار استفاده شد که به صورت تصادفی در ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند؛ سه هفته بعد از القای آسیب نخاعی (به منظور القاء درد نوروپاتیک مرکزی از مدل فشردگی نخاع در قطع T6-T8 طناب نخاعی استفاده نمودیم)، DCPG، siRNA و نرمال سالین (حلال داروها) به وسیله جراحی استریوتاکسی به داخل ناحیه خاکستری دور قناتی تزریق شدند. قبل از تزریق داروها و نیز ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق، تست مربوط به بررسی آلودینیای سرمایی انجام شد. مغز تعدادی از حیوانات به منظور بررسی ایمونوهیستوشیمی سطح فعالیت Off cell های ناحیه RVM بعد از پرفیوژن ترانس کاردیال خارج گردید و تعدادی از نمونه‌ها نیز به منظور آنالیز وسترن بلاتینگ برای میزان بیان رسپتور شماره ۸ مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته‌ها: تجویز داخل مغزی (PAG) آگونیست رسپتور متابوتروپیک شماره ۸، موجب افزایش آستانه درد حیوانات در مواجهه با محرک غیر دردناک سرمایی شد؛ به علاوه بررسی ایمونوهیستوشیمی سلول‌های Off ناحیه RVM نشان داد که تزریق DCPG می‌تواند فعالیت مهارى این سلول‌ها را افزایش دهد. همچنین کاهش در بیان ۸ mGluR در حیوانات گروه SCI و siRNA و افزایش نسبی بعد از درمان در میزان بیان این رسپتورها مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که افزایش فعالیت mGluR8 در ناحیه خاکستری دور قناتی قادر خواهد بود برخی از علائم درد نوروپاتیک مرکزی (از جمله آلودینیای سرمایی) را از طریق تعدیل فعالیت سلول‌های مهارى ناحیه RVM، تا حد قابل قبولی بهبود بخشد. در نهایت با مشاهده افزایش بیان mGluR8 به این نتیجه رسیدیم که فعال شدن این رسپتورها می‌تواند نقشی مهارى بر مرگ سلولی ناشی از آسیب به سیستم عصبی مرکزی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: رسپتور متابوتروپیک گلو تامات شماره ۸، درد نوروپاتیک مرکزی، ضایعه نخاعی، ناحیه خاکستری دور قناتی



Investigating the inhibitory effect of glutamate subunit 8 metabotropic receptor stimulation in the periaqueductal gray area in the central neuropathic pain model

Marjan Hosseini¹, Mohsen Parviz^{2*}, Alireza P. Shabanzadeh², Elham Zamani², Parvaneh Mohseni-Moghaddam², Leila Gholami², Shima Mehrabadi², Roham Mazloom¹

1- Alborz University of Medical Sciences, Alborz, Iran

2- Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mohsen Parviz: m.hosseini@abzums.ac.ir

Introduction: The pathophysiology of neuropathic pain is very complex. It involves several environmental and central mechanisms. In this study, we tried to assess the modulatory effect of (S)-3,4-Dicarboxyphenylglycine (DCPG), a metabotropic glutamate receptor subtype 8 (mGluR8) agonist, in a model of chronic central neuropathic pain in male rats.

Methods and Materials: In this study, a total of 50 Wistar rats were used, which were randomly divided into 5 groups of 10; Three weeks after the induction of spinal cord injury (in order to induce central neuropathic pain, we used the spinal cord compression model in T6-T8 spinal cord cut), DCPG, siRNA and normal saline (solvent drugs) were injected into the periaqueductal gray area by stereotaxic surgery. Before the injection of drugs and 30 and 60 minutes after injection, Paw's withdrawal response to acetone (cold allodynia) was assessed through an acetone test. The brains of some animals were removed for immunohistochemical examination of the activity level of *Off cells* in the RVM region after transcardial perfusion, and several samples were also used for western blotting analysis of the expression level of mGluR8.

Results: Intracerebral administration (PAG) of metabotropic receptor agonist No. 8 increased the pain threshold of animals when exposed to the non-painful cold stimulus; In addition, immunohistochemical examination of *Off cells* in the RVM area showed that DCPG injection can increase the inhibitory activity of these cells. Also, there was a decrease in the expression of 8 mGluR in SCI and siRNA group animals and a relative increase in the expression of these receptors after treatment.

Conclusion: The results of this study showed that increasing the activity of mGluR8 in the periaqueductal gray area will be able to improve some central neuropathic pain symptoms (including cold allodynia) by modulating the activity of inhibitory cells in the RVM region to an acceptable extent. Finally, by observing the increased expression of mGluR8, we came to the conclusion that the activation of these receptors can have an inhibitory role on cell death caused by damage to the central nervous system.

Keywords: Metabotropic Glutamate Receptor 8, Central Neuropathic Pain, Spinal Cord Injury, Periaqueductal Gray Area

