

آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین در پاتوفیزیولوژی و درمان اختلالات خواب و صرع

محمد شبیبانی^{۱،۲}، مریم شایان^۳، مینا خلیل زاده^۳، مهدی قاسمی^۴، احمد رضا دهپور^{۱،۳}

۱- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات پزشکی تجربی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- گروه نورولوژی، دانشگاه ماساچوست، ورچستر، آمریکا

محمد شبیبانی: mohammad.sheibani89@gmail.com

چکیده

هدف: ارتباطات در هم تنیده خواب و تشنج تا قرن نوزدهم آشکار نشد. ولی بعدها ثابت شد که اختلالات خواب با صرع مرتبط است. در همین حال، orexin یک اثر دوطرفه بر خواب و صرع دارد. اورکسین و گیرنده‌های هم‌زاد آن، گیرنده اورکسین نوع ۱ (OX1R) و نوع ۲ (OX2R)، اثرات خود را با فعال کردن مسیرهای سیگنال‌دهی پایین دست مختلف تنظیم می‌کنند. اگرچه اورکسین مدت کوتاهی پس از کشف آن به عنوان یک هدف درمانی در بی‌خوابی در نظر گرفته شد، اما سودمندی بالقوه آن برای اختلالات روان‌پزشکی و تشنجهای صرعی در مطالعات پیش‌بالینی پیشنهاد شده است. آنتاگونیست‌های OXR دوگانه (DORAs) مانند almorexant و suvorexant به عنوان داروهای جدید برای درمان بی‌خوابی تجویز می‌شوند. بنابراین، این بررسی به این موضوع می‌پردازد که آیا اختلال عملکرد اورکسین در تشنج و اختلالات خواب (به ویژه نارکولپسی) و رابطه متقابل آن‌ها نقش دارد یا خیر. روش جستجو: جستجوی سیستماتیک در Embase، MEDLINE، Scopus، Web of Science Core Collection و Google Scholar برای مراجع مرتبط انجام شد. کلمات کلیدی، از جمله «اورکسین»، «خواب»، «تشنج»، «اختلالات خواب»، «گیرنده‌های اورکسین»، «آنتاگونیست گیرنده اورکسین»، «مدل موش بزرگ آزمایشگاهی»، «مدل حیوانی»، «مدل in vivo»، «مدل in vitro» در قسمت «عنوان/چکیده» در این پایگاه‌ها جستجو شدند و مقالات مرتبط انتخاب شدند. یافته‌ها: با توجه به همبستگی تأیید شده بین فعال شدن اورکسین، بی‌خوابی و افزایش خطر تشنج، DORAs می‌تواند یک انتخاب جدید برای درمان تشنج، به ویژه در بیماران مبتلا به بی‌خوابی باشد. بنابراین، در حال حاضر تشخیص بین اثرات خواب‌آوری DORA و فعالیت ضد تشنج آن‌ها دشوار است. نتیجه‌گیری: هدف قرار دادن سیگنالینگ نورون‌های اورکسینرژیک ممکن است به عنوان یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان اختلالات خواب و صرع عمل کند.

واژه‌های کلیدی: اورکسین، خواب، تشنج، آنتاگونیست گیرنده اورکسین



Orexin receptor antagonists in the pathophysiology and treatment of sleep disorders and epilepsy

Mohammad Sheibani (M.D, Ph.D)^{1,2*}, Maryam Shayan (M.D)³, Mina Khalilzadeh (M.Sc)³, Mehdi Ghasemi (M.D)^{4*}, Ahmad Reza Dehpour (Pharm.D, Ph.D)^{1,3*}

1- Department of Pharmacology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Razi Drug Research Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Experimental Medicine Research Centre, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Department of Neurology, University of Massachusetts Chan Medical School, Worcester, MA 01655, USA

Mohammad Sheibani: mohammad.sheibani89@gmail.com

Introduction: The correlation between sleep and epilepsy has been argued over the past decades. Although the similarities and contrasts between sleep and epilepsy had been considered, their intertwined nature was not revealed until the nineteenth century. It is documented that sleep disorders are associated with epilepsy. The origin, suppression, and spread of seizures are affected by sleep. Meanwhile, orexin, a wake-promoting neuropeptide, provides a bidirectional effect on both sleep and epilepsy. Orexin and its cognate receptors, orexin receptor type 1 (OX1R) and type 2 (OX2R), orchestrate their effects by activating various downstream signaling pathways. Although orexin was considered a therapeutic target in insomnia shortly after its discovery, its potential usefulness for psychiatric disorders and epileptic seizures has been suggested in the pre-clinical studies. Dual OXR antagonists (DORAs) such as almorexant and suvorexant are administered as new drugs for treating insomnia. Therefore, this review discusses whether orexin dysfunction plays a role in seizure and sleep disorders (especially narcolepsy) and their reciprocal relationship.

Search Method: Systematic search was performed in Embase, MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, and Google Scholar for relevant references. Different combinations of keywords, including "Orexin", "Sleep", "Seizure", "sleep disorders", "Insomnia", "Orexin receptors", "Narcolepsy", "Orexin receptor antagonist", "Orexinergic neurons", "Rat model", "Animal model", "in vivo model", "in vitro model" were searched in the "title/abstract" field in these databases. Related articles were selected.

Results: According to the confirmed correlation between orexin activation, insomnia, and elevation in the risk of seizure, DORAs can be a novel choice for treating seizures, especially in patients with insomnia. Therefore, it is currently difficult to distinguish between the hypnotic effects of DORAs and their anti-seizure activity.

Conclusion: Targeting orexinergic signaling may serve as a promising approach for treatment of both sleep disorders and epilepsy.

Keywords: Orexin, Orexin receptor antagonist, Sleep disorders, Seizure, Epilepsy

