

## نقش اورکسین در تحمل و وابستگی به مرفین

صمد ناظمی (PhD)<sup>۱</sup>، حسن اژدری زرمهری (PhD)<sup>۲\*</sup>، هاشم حق دوست- یزدی (PhD)<sup>۳</sup>

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 هستند ولی ایجاد تحمل و وابستگی به آنها، استفاده مکرر از آنها را محدود می‌کند. اورکسین A و اورکسین B (هیپوکرتین ۱ و هیپوکرتین ۲) در سال ۱۹۹۸ کشف شدند که در مناطق درگیر در تحمل و وابستگی یافت می‌شوند. 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 پایگاه‌های اطلاعات پزشکی MEDLINE، ISI، Pubmed و Scopus با استفاده از واژه‌های کلیدی مرفین، اورکسین، تحمل و وابستگی انجام شد.

**یافته‌ها:** در حالی که تکرار تزریق مرفین تحمل به اثرات ضد درد مرفین را توسعه می‌دهد، آنتاگونیست گیرنده اورکسین ۱ قبل از درمان تحمل به اثرات ضد درد مرفین را کاهش می‌دهد، و باعث تاخیر در توسعه تحمل به مرفین می‌شود. علاوه بر این، تجویز کمی آنتاگونیست گیرنده اورکسین ۱ با مرفین به میزان قابل توجهی باعث کاهش عوارض جسمی قطع مصرف شد.

**نتیجه‌گیری:** توسعه آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین به عنوان پیشگیری از بروز تحمل و وابستگی به مرفین مورد پیشنهاد است.

**واژه‌های کلیدی:** مرفین، اورکسین، تحمل، وابستگی.

### مقدمه

بر اساس مکانیسم عصبی بروز می‌کند (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 مانده است (۲و ۱). 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 می‌شوند که در مجموع باعث ایجاد رفتارهای پیچیده ای مانند وابستگی، تحمل و طلب دارو می‌گردد، که از آن تحت عنوان حالت اعتیاد، یاد می‌کنند. 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 علائم روانی و فیزیولوژیک خاصی

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 می‌کند. مکانیسم سلولی و ملکولی تحمل و وابستگی به مرفین بطور کامل 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

\* مسئول مقاله: دکتر حسن اژدری زرمهری

آدرس: تربت حیدریه، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، گروه علوم پایه، تلفن: ۰۵۱-۵۲۲۳۳۹۷

هموستاز انرژی (۱۷-۱۵)، نوراندوکربین، 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 می‌دهند (۳۱ و ۳۰).

**گیرنده های اورکسین:** Sakuria و همکاران در سال ۱۹۹۸ دو گیرنده اورکسین جفت شونده با پروتئین G را توصیف کردند (۳۲). اورکسین A بطور 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 و B 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 سزایی در رفتارهای پاداشی و هوسی دارند (۳۳). آسیب به این نواحی مغز منجر به افزایش انگیزه معتادین به ادامه رفتار اعتیادگونه آنها می‌شود (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 مترکم ناحیه اینسولا را عصب دهی می‌کنند و مشخص شده است که اورکسین یک نقش کلیدی در رفتارهای مربوط به این ناحیه بازی می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده است که تجویز آنتاگونیستهای انتخابی رسپتور نوع ۱ اورکسینی (SB334867) به صورت معنی داری مصرف خودبخودی نیکوتین را در حیوانات کاهش می‌دهد (۳۶ و ۳۵) و همچنین در حالی که تکرار تزریق مورفین تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را توسعه می‌دهد، آنتاگونیست OXR1 قبل از درمان تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را کاهش می‌دهد، و باعث تاخیر در توسعه تحمل به مرفین می‌شود. 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 می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد 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 می‌کنند که استفاده از آنتاگونیستهای اختصاصی رسپتور نوع ۱ اورکسینی ممکن است داروهای موثری جهت ترک اعتیاد باشند (۳۵).

**دخالته اورکسین در پدیده تحمل و وابستگی:** Harris و همکاران در سال ۲۰۰۵ برای اولین بار نشان دادند که اورکسین مترشحه از هیپوتالاموس جانی یک نقش حیاتی در سیستم پاداش و سوء مصرف مواد بازی می‌کند (۳۷). مطالعات اخیر نشان داده اند که اورکسین اینترکشن معنی داری با عملکرد نورونهای گلواماترژیک 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 می‌شود (۳۸). بورگلد و همکارانش ثابت کردند که پلاستیسیتهی 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 گلوامات در نورونهای دوپامینرژیک ناحیه مغز میانی می‌شود (۳۹). مطالعات نشان دادند که ترک اعتیاد به مواد نیز می‌تواند سیستم اورکسینرژیک را تغییر دهد و اختلال در سیگنالیگ اورکسین ایجاد کند.

می‌گردد که همراه با تظاهرات جسمانی موجب تمایل شدید در فرد برای مصرف مجدد و یا استعمال دوز زیادتر می‌شود. اثرات حاد محرومیت از اویپوئیدها 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 (۴-۶).

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 می‌توان 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 اشتها و خوردن غذا می‌شود، تخریب LH منجر به کما و هیپوفاژی شد در صورتیکه تخریب هیپوتالاموس میانی منجر به هیپرفاژی شده است (۱۱ و ۸). افزون بر این نشان داده شد که حیواناتی که الکتروود در LH آنها کاشته شده بود، پدال را برای تحریک فشار می‌دادند که نشان می‌دهد 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 پستی-پهلویی محدود می‌شود (۱۳).

اورکسین A و اورکسین B (هیپوکرتین ۱ و هیپوکرتین ۲) در نورون‌های پری فورنیکال، قسمت پستی-شکمی، پهلویی و شکمی هیپوتالاس 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، NR1، LH، کورتکس مغزی، RVM و PAG توزیع شده است (۱۴) اورکسین در تنظیم عملکردهای بدنی و مغزی مختلف از قبیل تغذیه،

قبلی تکرار تزریق مرفین سبب تحمل به اثرات ضد دردی مرفین شد، که 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 این، تجویز کمی آنتاگونیست گیرنده اورکسین ۱ با مرفین به میزان قابل توجهی باعث کاهش عوارض جسمی قطع مصرف از جمله اسهال، دندان قروچه، پریدن و دفع مدفوع شد (۶). این نتایج نشان می دهد که فعال شدن گیرنده اورکسین ۱ ممکن است در توسعه تحمل و وابستگی به مرفین نقش داشته باشد.

اگرچه پروتکل های مختلف برای القاء وابستگی به مرفین را برای بررسی 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 مرفین داشته باشیم. دوز ثابت از تزریق مرفین در پروتکل وابستگی می تواند به ما اجازه می دهد تحمل به مرفین را با مقایسه اثر ضد دردی مرفین در روزهای مختلف ارزیابی کنیم. بررسی نقش اورکسین A در تحمل و وابستگی به مرفین می تواند فرصتی را فراهم کند تا نقش اورکسین A جلو گیری از بروز تحمل و وابستگی به مرفین مورد استفاده قرار گیرد.

برخی از مطالعات نیز درگیری سلول های عصبی هیپوتالاموس جانبی های اورکسینرژیک در رفتار پاداش نشان داده اند (۳۷ و ۳۸). Georgescu و همکاران در سال ۲۰۰۳ با استفاده از بیان C-fos به رنگ پذیری و فعالیت CRE-LacZ نشان داد که تجویز مزمن مرفین سبب رونویسی و شکل پذیری نورونی در نورون های اورکسین شده است، در حالی که عملاً هیچ القاء در سلول های عصبی LH در هورمون ملانین دیده نشد. مطالعات قبلی در هیپریداسیون نشان داده اند که گیرنده  $\mu$  مخدر در منطقه LH بیان می شود (۲۵).

در مطالعه دیگر با ایمونوفلورسانس به بررسی حضور گیرنده های  $\mu$  مخدر در سلولهای اورکسین در LH استفاده شد، آنها نشان دادند که تمام سلول های اورکسینرژیک که پاسخ به CRE-LacZ یا c-fos می دهند نیز بیان گیرنده  $\mu$  مخدر را نشان می دهند (۲۵) همراستا با این مطالعه برای بررسی نقش عملکردی اورکسین در رفتار محرومیت از مرفین، از موش های فاقد پپتید اورکسین استفاده شده است که کاهش رفتارهای پرش، لرزش و اسهال را به عنوان نشانه های ترک نشان دادند (۲۵).

در نتیجه، در موش های موتانت اورکسین کاهش علائم ترک مشاهده شد که نشان می دهد که نوروپپتید اورکسین، برای توسعه از وابستگی و / یا بیان طبیعی علائم قطع مصرف نقش دارد. در مطالعه قبلی ما، با تجویز SB-334867، آنتاگونیست گیرنده اورکسین ۱، قبل مرفین سبب کاهش توسعه تحمل به اثر ضد درد مرفین و کاهش رفتارهای قطع مصرف مانند: پریدن، دفع 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 دهد (۶). مطالعات زیادی نشان داده اند که مسیرهای دوپامینرژیک مزولیمبیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی (Ventral Tegmental Area) منشاء گرفته است و به هسته اکومینس (nucleus accumbens)، قشر پرفرنتال میانی (Medial Prefrontal cortex) و هسته لوكوس سرلئوس ورودی دارد در وابستگی و اعتیاد به مرفین و همینطور در بروز علائم سندرم محرومیت نقش دارد. آزمایشات بعدی نشان داد که القاء سندرم محرومیت از دارو باعث افزایش بیان C-Fos (به عنوان مارکر و نشانه افزایش فعالیت یک ناحیه بافتی)

Georgescu و همکارانش نشان دادند که سیستم اورکسینرژیک در سندرم ترک مرفین نقش بسزائی دارد (۲۵). سندرم ترک مرفین به همراه تزریق نالوکسان یا نالتروکسان منجر به افزایش فعالیت و بیان FOS در نورونهای اورکسینرژیک می شود. افزایش فعالیت نورونهای اورکسینرژیک در پاسخ به قطع داروهای اویپوئیدی ایجاد می شود و مختص به سیستم اویپوئیدی 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 فرایند خواب و بیداری با سرعت بالا، 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 معمول استفاده می شود، تحمل و وابستگی فیزیکی را توسعه و افزایش می دهد که این امر استفاده این 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 کوتاه مدت و حتی بلند مدت باعث تغییر در عملکرد نورون ها و شبکه های عصبی حساس به مواد اویپوئیدی می شود (۱).

اورکسین از گروه کوچکی از نورون های هیپوتالاموس پستی ترشح می شود. اکسون های این نورون ها بطور گسترده به مناطق گوناگون دخیل در تحمل و وابستگی ارسال می شوند. دسته ای از نورون های هسته هیپوتالاموس پستی که در ناحیه دور فورنیکس (Perifornical area) قرار دارند مسئول اصلی ترشح آن بوده ولی این نورون ها تا قسمت های جانبی هیپوتالاموس نیز کشیده می شوند (۱۴). نورون های اورکسینرژیک قسمت های مختلف مغز مخصوصاً کورتکس نواحی ارتباطی را عصب می دهند. مناطق کورتکس حسی و حرکتی تراکم کمتری از اکسون های اورکسینرژیک را نسبت به کورتکس ارتباطی دریافت می کنند. اکسون های این نورون ها همچنین بصورت متراکم در نواحی دیگر هیپوتالاموس، هسته LC، هسته های رافه، تالاموس میانی کشیده می شوند (۱۴). الگوی گسترش این نورون ها در مناطق مختلف نشان دهنده نقش مهم آنها در بروز تحمل و وابستگی و تداوم آن می باشد. هسته LC از مناطقی است که نورون های اورکسینرژیک را دریافت می کند. اورکسین به این ترتیب می تواند برخی از اعمال مربوط به هسته LC را تحت تاثیر قرار دهد. اورکسین A و اورکسین B دو گونه اورکسین شناخته شده مغز می باشند. این پپتیدها به دو نوع گیرنده متفاوت که از نوع گیرنده های مرتبط با پروتئین های G هستند اتصال می یابند (۴۲ و ۴۱).

سلول های اورکسین در رفتارهای تحریک شده با داروها، پاداش و اعتیاد به مرفین درگیر هستند (۲۵ و ۴۳). وجود استتاله ها و واکنش ایمنو هیستوشیمی اورکسین A در مناطق مختلف مغزی درگیر در تحمل و وابستگی (۴۹-۴۴ و ۱۴)، نقش اورکسین A را در دخالت اعتیاد به مرفین مطرح می کند. اگرچه، سیستم اورکسینرژیک نقش مهمی در بروز علائم ترک در حیوانات وابسته به مرفین دارد (۵۱ و ۲۵). ولی دخالت این سیستم اورکسین و گیرنده های آنها در توسعه (یا اکتساب) تحمل و وابستگی به مرفین، تا حدودی نامشخص است. در مطالعه

نوروترانسمیتر مورد مطالعه بیشتری قرار بگیرد. به نظر می‌رسد مطالعه روابط بین منابع ترشح و محل‌های اثر این نوروپپتید می‌تواند توجیه‌کننده برخی از علائم وابستگی و یا محرومیت باشد. البته امروزه نقش اختلالات این مسیر در بروز اختلالات روان‌پزشکی همراه با اختلالات خوب، اختلالات مربوط به استرس و بیماری‌های دیگر مطرح شده است.

**تغییر احتمالی ترشح اورکسین در استعمال مزمن مرفین و بروز علائم 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 تنظیم اشتها و خورانش است. تا حال در مقدار تغییرات اورکسین و برخی از نوروپپتیدها در طول مصرف مزمن مرفین و نیز حداکثر تغییرات آن در افراد انسانی وابسته به مرفین و نیز حیوانات آزمایشگاهی وابسته به مرفین مطالعه مناسبی انجام نشده است. اما با توجه به نقش اورکسین در کنترل خواب و بیداری و اثر آن در جلوگیری از بروز ناکولپسی و کاتاپلکسی این ایده به ذهن‌خطور می‌کند که احتمالاً مصرف مزمن 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 احتمالاً مرفین می‌تواند یک اثر بازدارندگی در تاثیر عوامل نورونی - هورمونی داشته باشد یا در اثر تاثیر آن میزان ترشح آنها تغییر یابند. با مهار کردن مرفین ممکن است اثرات مهاری مرفین روی ترشح اورکسین برداشته شده و موجب می‌گردد ترشح اورکسین این علامت سندرم محرومیت را ایجاد کند. این مطلب که در دوره استعمال مزمن مرفین میزان اورکسین چه تغییراتی را دارد هنوز مشخص نشده است. شاید موضوع بسیار خوبی باشد که بتوان با مشخص کردن میزان اورکسین در طول استعمال مزمن مرفین رابطه مناسبی بین این پپتید و اثرات آن روی وابستگی و تحمل را بررسی کرد.

در مجموع می‌توان گفت که اورکسین از طریق گیرنده گیرنده اورکسین ۱ از طریق نورآدرنژیک لوکوس سرلئوس و یا سیستم دوپامینرژیک در ناحیه تگمنتوم شکمی یا هسته آکومینس در توسعه تحمل و وابستگی به مرفین نقش داشته باشد که نیاز به مطالعه بیشتری دارد.

همانطور که متذکر شدیم اگر چه داروهای خانواده اپیوئیدی سبب ایجاد بی‌دردی شدید می‌شوند و موثرترین شیوه درمان برای درد هستند 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 می‌کند. اگرچه توسعه آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین به عنوان یک درمان جدید برای درمان بی‌خوابی بوجود آورد. و نتایج بالینی دلگرم‌کننده در فاز III قرار دارد. ولی توسعه آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین به عنوان پیشگیری از بروز تحمل و وابستگی به مرفین مورد سوال است و می‌تواند مدولاسیون سیستم اورکسین به عنوان یک رویکرد جدید درمانی باشد که این دستکاری می‌تواند در سطوح متعدد برای اورکسین درون‌زا انجام گیرد. که شامل سطح سنتز، انتشار، متابولیسم و یا تعامل با آگونیست گیرنده‌های اورکسین و توسعه اورکسین می‌باشد.

در هسته اکومینس می‌شود (۵۳ و ۵۲). بنظر می‌رسد سیستم اورکسین به همان اندازه دو سیستم گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک در امر تحمل، وابستگی و سندرم محرومیت از دارو دخالت داشته باشد.

فعال کردن گیرنده‌های اورکسین A باعث فعال شدن نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی و نورآدرنژیک لوکوس سرلئوس می‌شود، در حالی که فعال کردن این گیرنده‌ها در هسته اکومینس فعالیت نورون‌های آن را مهار می‌کند (۵۴). استپاله‌های که به ناحیه تگمنتوم شکمی می‌روند اثر قوی بر روی ترجیح مکانی شرطی شده مرفین دارند و ناحیه تگمنتوم شکمی مهمترین نقطه عمل اورکسین در پروسه تشویق مصرف مواد است (۳۷ و ۳۸). تحریک نورون‌های اورکسین هیپوتالاموس جانبی و یا تزریق اورکسین به درون ناحیه تگمنتوم شکمی باعث افزایش شدید برگشت مجدد ترجیح مکانی به مرفین می‌شود و تزریق آنتاگونیست اورکسین ۱ یعنی SB-334867 میزان خودتزیقی کوکائین را برعکس کاهش می‌دهد (۳۷ و ۳۸).

در آزمایش دیگری مشخص شد که تجویز سیستمیک SB-334867 قبل از ترجیح مکانی شرطی شده باعث کاهش معنی‌دار ترجیح مکانی شرطی شده مرفین می‌شود. بر عکس خود اورکسین میزان ترجیح مکانی شرطی شده مرفین را افزایش می‌دهد که نشان می‌دهد اورکسین هیپوتالاموس جانبی (LH) نقش مهمی در هدایت ترجیح مکانی شرطی شده بازی می‌کند (۳۷). شواهد موجود نشان می‌دهد گیرنده‌های گیرنده اورکسین ۱ و ۲ در نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی موجود می‌باشند (۵۵). مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان می‌دهد نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی می‌توانند مستقیماً به وسیله نورون‌های اورکسین هیپوتالاموس جانبی تحریک شوند. در این رابطه مشخص شده است که اورکسین می‌تواند اثرات تحریکی 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 احتمالاً انفوزیون مستقیم اورکسین ۱ به درون ناحیه تگمنتوم شکمی باعث برگشت مجدد جستجوی مرفین (۳۷) و انفوزیون اورکسین ۱ به درون بطن‌ها باعث برگشت مجدد جستجوی کوکائین شده است (۵۶). نتایج ما نشان داد که تزریق SB-334867 به داخل ناحیه تگمنتوم شکمی و یا هسته اکومینس 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 مهم و قابل توجه در وابستگی به عوامل دارویی بروز اختلالات مربوط به خواب و بیداری و نیز سطوح مختلف هوشیاری و شرایط حاکم بر عملکرد فرد از توانایی‌های مربوط به هوشیاری و بیداری است. با توجه به اینکه این اختلالات در طول زندگی فرد وابسته شده به مواد دارویی بصورت پیوسته و مداوم وجود داشته و زمینه بسیاری از اختلالات و حتی جرایم بوسیله این افراد تلقی می‌شود مناسب خواهد بود که اعمال این

## Role of Orexin in the Tolerance and Physical Dependence to Morphine

S. Nazemi (PhD)<sup>1</sup>, H. Azhdari-Zarmehri (PhD)<sup>\*2</sup>, H. Haghdost-Yazdi (PhD)<sup>3</sup>

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 26<sup>th</sup> 2013, Revised: Apr 30<sup>th</sup> 2013, Accepted: Jul 10<sup>th</sup> 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 orexin knock-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, Haghdost-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

## 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, Semnani S, Fathollahi Y, Pakdell FG, Azhdari-Zarmehri H, Rohampour K. Effect of rolipram, a type 4-specific phosphodiesterase inhibitor, on unit activity of paraventricular nucleus neurons and withdrawal signs in morphine dependent rats. *Cell Journal (Yakhteh)* 2005;7(25):35-42.
5. Azhdari-Zarmehri H, Semnani S, Fathollahi Y, Pakdell FG. Responsiveness of paraventricular 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 Lecea L, 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 orexin function. *Trends Neurosci* 2006;29(10):571-7.

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, Semnani 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, Semnani S. Intra-paragigantocellularis lateralis 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. Assessment 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. deLecea L, 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.

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 tractussolitarii. *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, Semnani 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 antagonises orexin 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.