

Pronocyceptywne działanie rdzeniowej dynorfiny promuje ból i tolerancję na antynocyceptywne działanie kanabinoidu

Pronociceptive effects of spinal dynorphin promote cannabinoid-induced pain and antinociceptive tolerance
Pain 2002;98:79–88

L. R. Gardell^a, S. E. Burgess^a, A. Dogrul^b, M. H. Osipov^a, T. P. Malan Jr^c, J. Lai^a, F. Porreca^{a,c}

^a Department of Pharmacology, University of Arizona Health Sciences Center, USA

^b Department of Pharmacology, School of Medicine, Gülhane Military Medical Academy, Ankara, Turcja

^c Department of Anesthesiology, University of Arizona Health Sciences Center, Tucson, USA

Abstract: Recent studies indicate that sustained opioid administration produces increased expression of spinal dynorphin, which promotes enhanced sensitivity to non-noxious and noxious stimuli. Such increased „pain” may manifest behaviorally as a decrease in spinal antinociceptive potency. Here, the possibility of similar mechanisms in the antinociception of spinal cannabinoids was explored. Response thresholds to non-noxious mechanical and noxious thermal stimuli were assessed. Antinociception was determined using the 52 degrees C tail-flick test. Mice received repeated WIN 55,212–2, its inactive enantiomer, WIN 55,212–3 or vehicle (i.t., bid, 5 days). WIN 55,212–2, but not WIN 55,212–3 or vehicle, produced a time-related increased sensitivity to non-noxious and noxious stimuli. WIN 55,212–2, but not WIN 55,212–3 or vehicle, elicited a significant increase in lumbar spinal dynorphin content at treatment day 5. Increased sensitivity to mechanical and thermal stimuli produced by WIN 55,212–2 was reversed to baseline levels by i.th. MK–801 or dynorphin antiserum; control serum had no effect. WIN 55,212–2, but not WIN 55,212–3 or vehicle, produced dose-related antinociception and repeated administration resulted in antinociceptive tolerance. While MK–801 and dynorphin antiserum did not alter acute antinociception produced by WIN 55,212–2, these substances significantly blocked antinociceptive tolerance when given immediately prior to WIN 55,212–2 challenge on day 5. Daily MK–801 pretreatments, prior to WIN 55,212–2 injection, also produced a significant block of antinociceptive tolerance. These data suggest that like opioids, repeated spinal administration of a cannabinoid CB1 agonist elicits abnormal pain, which results in increased expression of spinal dynorphin. Manipulations that block cannabinoid-induced pain also block the behavioral manifestation of cannabinoid tolerance.

Keywords: Spinal dynorphin; Antinociceptive tolerance

Streszczenie: Ostatnie badania wskazują, że długotrwałe podawanie opioidów wywołuje zwiększoną ekspresję dynorfiny w rdzeniu kręgowym, która promuje zwiększoną wrażliwość na nieszkodliwe i szkodliwe bodźce. Taki nasilony „ból” może manifestować się jako zmniejszona siła działania przeciwbólowego na poziomie rdzenia. W tej pracy zbadano możliwość udziału podobnych mechanizmów w antynocycepcji rdzeniowej związanej z kanabinoidami. Oceniano progi reakcji na nieszkodliwe bodźce mechaniczne i szkodliwe bodźce termiczne. Działanie przeciwbólowe oceniano stosując test odsuwania ogona w reakcji na bodziec o temperaturze 52°C. Myszy otrzymywały powtarzane

nardzeniowe (*i.t.*) wstrzyknięcia WIN 55,212–2, jego nieaktywnego enancjomeru, WIN 55,212–3 lub nośnika (dokałałowo, dwa razy na dobę przez 5 dni). Jedynie WIN 55,212–2, ale nie WIN 55,212–3 ani nie nośnik, wywołał związana z czasem podawania związona wrażliwość na nieszkodliwe i szkodliwe bodźce. WIN 55,212–2, ale nie WIN 55,212–3 ani nie nośnik, wywołał znaczący wzrost zawartości dynorfiny w lędźwiowym odcinku rdzenia w 5. dniu leczenia. Związona wrażliwość na bodźce mechaniczne i termiczne wywoływane przez WIN 55,212–2 była zmniejszana do wartości wyjściowych przez podany *i.t.* MK–801 lub surowicę przeciw dynorfynie; surowica kontrolna nie wywołała takiego działania. WIN 55,212–2, ale nie WIN 55,212–3 ani nie nośnik, wywołał zależną od dawki antynocycepcję, a powtarzane podawanie wywołało tolerancję na działanie przeciwbólne. Podczas gdy MK–801 i surowica przeciw dynorfynie nie zaburzały ostrego działania przeciwbólowego wywoływanego przez WIN 55,212–2, to substancje te istotnie blokowały rozwój tolerancji na działanie przeciwbólne, jeśli były podawane bezpośrednio przed podaniem WIN 55,212–2 w dobie 5. Codzienne podawanie MK–801 przed wstrzyknięciami WIN 55,212–2 również powodowało znaczące zablokowanie tolerancji na działanie przeciwbólne. Dane te sugerują, że podobnie jak w przypadku opioidów, powtarzane nardzeniowe podawanie agonisty receptora kanabinoidowego CB1 wywołuje ból, który powoduje związona ekspresję dynorfiny w rdzeniu kręgowym. Zabiegi blokujące wywołany kanabinoidami ból hamują również zachowania wskazujące na tolerancję na kanabinoid.

Słowa klucze: Dynorfina rdzeniowa; Ból; Tolerancja na antynocycepcję