



Endogenne układy receptorów opioidowych kappa hamują hiperalgezę związaną z miejscowym obwodowym zapaleniem

Endogenous kappa-opioid receptor systems inhibit hyperalgesia associated with localized peripheral inflammation
Pain 138 (2008) 423–439

Raf Jan-Filip Schepers^{a,b}, Janet Lynn Mahoney^b, Brenda Jean Gehrke^b, Toni Shaun Shippenberg^b

^aUniversity of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA

^bIntegrative Neuroscience Section, Behavioral Neuroscience Branch, National Institutes of Health/
National Institute on Drug Abuse Intramural Research Program, Baltimore, USA

Abstract: Peripheral inflammation evokes functional and biochemical changes in the periphery and spinal cord which result in central sensitization and hypersensitivity. Inhibitory control systems from the rostral ventromedial medulla (RVM) are also activated. The present study investigates whether endogenous kappa-opioid receptor (KOPr) systems contribute to these neuroadaptations. Inflammation was induced by intraplantar injection of complete Freund's adjuvant (CFA) into one hindpaw. Mechanical and thermal thresholds were determined using the Von Frey and radiant heat tests, respectively. KOPr gene deletion in mice or systemic administration of the long-acting KOPr antagonist, norbinaltorphimine (norBNI) significantly exacerbated mechanical and thermal hypersensitivity of the ipsilateral, inflamed paw. Thermal and mechanical thresholds of the non-inflamed, contralateral hindpaw were unaffected by CFA treatment. However, gene deletion as well as norBNI treatment resulted in mechanical, but not thermal hypersensitivity of the non-inflamed paw. Similar results were obtained when norBNI was administered intrathecally or into the RVM in rats. These data demonstrate a previously unrecognized role of endogenous KOPr systems in inhibiting hyperalgesia during inflammation. Furthermore, they demonstrate that decreased KOPr activity in either the spinal cord or RVM not only enhances mechanical and thermal hyperalgesia of the inflamed limb but also leads to an unmasking of mechanical hyperalgesia at a site remote from inflammation. The differential effects of KOPr antagonism on mechanical versus thermal thresholds for the non-inflamed paw support the notion that distinct neuroanatomical or neurochemical mechanisms modulate the processing of thermal versus mechanical stimuli.

Keywords: Inflammation; Kappa-opioid receptor; Rostral ventromedial medulla; Knockout; Spinal cord; CFA; Norbinaltorphimine; Gene deletion; Rat; Mouse

Streszczenie: Obwodowe zapalenie wywołuje zmiany czynnościowe i biochemiczne w obwodowym układzie nerwowym i w rdzeniu kręgowym, które prowadzą do uwrażliwienia ośrodkowego i nadwrażliwości. Pobudzone są również hamujące układy ośrodkowe w ogonowej części brzuszno-przyśrodkowego rdzenia przedłużonego (RVM). W bieżącym badaniu sprawdzono, czy endogenne układy receptorów opioidowych kappa (KOPr) biorą udział



w tych procesach adaptacyjnych układu nerwowego. Zapalenie indukowano wstrzyknięciem pełnego adjuwantu Freund'a (CFA) do podeszwy jednej z tylnych łap. Progi bólu w odpowiedzi na bodźce mechaniczne i termiczne określano odpowiednio testami Von Freya i Hargreaves'a. Usunięcie genu KOPr u myszy lub obwodowe podanie długodziałającego antagonisty KOPr, norbinaltorfimy (norBNI) istotnie nasilały nadmierną wrażliwość na bodźce mechaniczne i termiczne w łapie, w której toczył się proces zapalny. Podanie CFA nie wpłynęło na progi bólu wywołanego bodźcami termicznymi i mechanicznymi w przeciwległej tylnej łapie, w której nie występował stan zapalny. Usunięcie genu, podobnie jak podawanie norBNI, wpłynęło jednak tylko na nadmierną wrażliwość na bodźce mechaniczne, ale nie termiczne, w obrębie łapy nieobjętej procesem zapalnym. Podobne wyniki uzyskano po podaniu norBNI dokanałowo lub do RVM u szczurów. Dane te wskazują na nieznaną dotąd rolę endogennych układów KOPr w hamowaniu hiperalgezji w przebiegu zapalenia. Wykazują one ponadto, że zmniejszona aktywność KOPr w rdzeniu kręgowym lub w RVM nie tylko nasila hiperalgezję na bodźce mechaniczne i termiczne w kończynie objętej zapaleniem, ale prowadzi również do ujawnienia hiperalgezji na bodźce mechaniczne w miejscu odległym od procesu zapalnego. Zróżnicowane wpływy KOPr na progi czucia bólu wywołanego bodźcami mechanicznymi w porównaniu z termicznymi w kończynie nieobjętej zapaleniem przemawiają za spostrzeżeniem, że przekaz bodźców termicznych w porównaniu z mechanicznymi modulują odrębne mechanizmy neuroanatomiczne lub neurochemiczne.

Słowa kluczowe: Zapalenie; Receptor opioidowy kappa; Ogonowa część brzuszno-przyśrodkowego rdzenia przedłużonego; Nokaut; Rdzeń kręgowy; CFA; Norbinaltorfima; Usunięcie genu; Szczur; Mysz