

نقش سلول‌های گلیا در ایجاد دردهای نوروپاتی و بروز پدیده تحمل / پردردی اپیوئیدها

فرانک جعفری^۱، بهاره امین^۱، صمد ناظمی^{۱*}، امید غلامی^۱، اکبر پژهان^۱

۱- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

چکیده

درد حسی ناخوشایند و تجربه‌ای احساسی همراه با آسیب بافتی یا عصبی می‌باشد. با وجود کشف داروهای جدید در سال‌های اخیر برای درمان دردهای حاد و مزمن، اما اپیوئیدها از جمله مورفین هنوز درمان اصلی برای دردهای حاد و مزمن به حساب می‌آیند. مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مشترکی در ایجاد دردهای نوروپاتی ناشی از آسیب‌های عصبی و بروز پدیده تحمل/پردردی ناشی از مصرف مزمن اپیوئیدها ذکر شده است. به نظر می‌رسد فعال شدن سیستم نوروایمنی در مغز و نخاع یکی از مهمترین مکانیسم‌های دخیل در ایجاد و پایدار شدن دردهای نوروپاتی و کاهش اثر ضدردی مورفین بعد از آسیب‌های عصبی بوده و در بروز تحمل و پردردی ناشی از مصرف مزمن اپیوئیدها نیز نقش دارد. سلول‌های گلیا به خصوص میکروگلیاها به عنوان سلول‌های ناظر ایمنی در سیستم عصبی بوده و در پاسخ به بسیاری از عوامل خارجی فعال می‌شوند. فعال شدن سلول‌های گلیا موجب بروز تغییرات ساختاری و عملکردی در آنها می‌شود. علاوه بر این، سلول‌های گلیای فعال شده فاکتورهای التهابی مختلف از قبیل $IL1\beta$ ، $IL6$ و $TNF\alpha$ را ترشح می‌کنند. این تغییرات موجب افزایش تحریک‌پذیری و تخلیه خودبخودی نورون‌ها شده که در ایجاد و پایدار شدن دردهای نوروپاتی و کاهش اثر ضدردی اپیوئیدها و همچنین در بروز پدیده تحمل/پردردی اپیوئیدها نقش مهمی ایفا می‌کند. در این مقاله مروری سعی شده است تا مطالعات اخیر در زمینه نقش سیستم نوروایمنی در مغز و نخاع در ایجاد دردهای نوروپاتی و بروز پدیده تحمل/پردردی به اپیوئیدها مورد بررسی قرار گیرد. دیدگاه ما این است که جلوگیری از فعال شدن یا کاهش فعالیت سیستم نوروایمنی با استفاده از ترکیبات دارویی مناسب می‌تواند به عنوان یک استراتژی جدید در درمان و پیشگیری از دردهای نوروپاتی و بروز پدیده تحمل/پردردی به مورفین، مفید باشد و کارایی بالینی اپیوئیدها را افزایش دهد.

کلمات کلیدی: درد نوروپاتی، هیپرالژزیا، گلیا، تحمل/پردردی، مورفین، اپیوئیدها

*آدرس نویسنده مسئول: سبزوار، بلوار توحید شهر، بالاتر از مزار شهدای گمنام، ساختمان پردیس دانشگاه، معاونت آموزشی.

آدرس پست الکترونیک: samadnazemi@gmail.com

مقدمه

درد عمده ترین تجربه حسی انسان است. از این رو شناخت مکانیسم‌های موثر در ایجاد درد همواره مورد توجه محققین علم درد بوده است. در تعریف حس درد و مکانیسم‌های دخیل در آن هنوز بین دانشمندان رشته‌های مختلف اتفاق نظر وجود ندارد. زیرا شناخت مکانیسم درد و درمان آن سخت و مشکل است. در حقیقت درک درد از جمله اعمال حسی و حیاتی سیستم عصبی است که نقش آن جمع آوری اطلاعات درباره محرک‌ها و وقایع آسیب رسان به بافت‌های بدن می‌باشد (۱). گیرنده‌های حس درد به محرک‌های مختلف مانند محرک‌های حرارتی، مکانیکی و شیمیایی پاسخ داده و اطلاعاتی از قبیل محل و شدت محرک درد را به مغز می‌فرستند (۲). درد را بر اساس نوع کارکرد آن در بدن به دو نوع درد فیزیولوژیک و درد پاتولوژیک تقسیم می‌کنند. درد فیزیولوژیک در اثر تحریک گیرنده‌های محیطی درد بدنال آسیب بافت‌های مختلف بدن به وجود می‌آید و موجب فعال شدن مسیرهای طبیعی انتقال درد شده و فرد را از وجود عوامل آسیب رسان محیطی آگاه می‌سازد و با از بین رفتن محرک اولیه یا عامل آسیب رسان این نوع درد پایان می‌یابد (۳). در مقابل، دردهای پاتولوژیک یا نوروپاتیک در اثر آسیب مستقیم به اعصاب محیطی یا مرکزی، ناشی از رشد یک تومور سرطانی روی فیبرهای عصبی، التهاب، دیابت، عفونت‌های ویروسی و ایسکمی به وجود می‌آیند و با افزایش تحریک پذیری نورون‌های مسیر انتقال درد باعث حساس شدن سیستم انتقال دهنده درد می‌شوند ویژگی مهم این نوع درد این است که با از بین رفتن محرک آسیب رسان اولیه از بین نمی‌رود، بلکه در مواردی تشدید شده و بسیار آزار دهنده می‌شود و حتی می‌تواند کیفیت زندگی فرد را تحت تاثیر قرار دهد تا جایی که فرد حاضر است برای نجات یافتن از درد دست به خودکشی بزند (۴).

طبق تعریف IASP درد نوروپاتیک عبارت است از دردی که در اثر آسیب اولیه یا اختلال موقت یا دائمی در عملکرد سیستم عصبی محیطی یا مرکزی و یا هر دو ایجاد می‌شود و اغلب با علائم و سندروم‌های حسی خاصی همراه است. علاوه بر این IASP در سال ۲۰۱۱ تعریف جدیدی از درد نوروپاتی ارائه کرده‌است که بیان می‌کند: درد نوروپاتی دردی است که در اثر بیماری یا آسیب سیستم حسی پیکری به وجود می‌آید (۵).

درمان دردهای نوروپاتی همواره با مشکلاتی همراه بوده، زیرا پاسخ این دردها به داروهای ضد درد ضعیف است، علاوه بر این مکانیسم‌های درگیر در بروز این دردها هنوز به خوبی شناخته نشده است و حتی ممکن است در افراد و شرایط مختلف نیز متفاوت باشد (۶).

هنوز درمان مناسب و قطعی که بتوان از آن برای درمان دردهای نوروپاتی در افراد مختلف استفاده کرد وجود ندارد، لذا شناخت مکانیسم‌های دخیل در کاهش اثر ضددردی مورفین در درد نوروپاتی می‌تواند برای گروه وسیعی از بیماران که گزینه دارویی مناسب دیگری در اختیار ندارند و ناچار به استفاده از این داروها هستند، بسیار مفید باشد (۷). در این مقاله مروری سعی شده مطالعات مختلف در زمینه نقش سیستم نوروایمنی در مغز و نخاع در ایجاد دردهای نوروپاتی و بروز پدیده تحمل به اپیوئیدها مورد بررسی قرارگیرد. دیدگاه ما این است که جلوگیری از فعال شدن یا کاهش فعالیت سیستم نوروایمنی با استفاده از ترکیبات دارویی مناسب می‌تواند به عنوان یک استراتژی جدید در درمان و پیشگیری از دردهای نوروپاتی و بروز پدیده تحمل/پردردی به مورفین مفید باشد و استفاده کلینیکی موثر و ایمن اپیوئیدها را افزایش دهد.

مکانیسم‌های پایه‌ای درد

فیلسوف فرانسوی رنه دکارت در اوایل قرن ۱۷ اولین تئوری در باره مکانیسم درد را ارائه نمود. دکارت پیشنهاد داد زمانی که گیرنده‌های درد فعال می‌شوند، پیام‌های درد از طریق مسیرهای درد به مرکز درد در مغز منتقل می‌شود (۳). از این تئوری چنین استنباط می‌شود که قطع کردن مسیر یا اعصاب انتقال درد باید موجب از بین رفتن کامل درد شود. مشخصا این موضوع با شرایط واقعی در تناقض قرار دارد چون زمانی که نخاع و یا اعصاب محیطی در اثر آسیب قطع می‌شوند در بسیاری از موارد دردهای نوروپاتی شدیدی به وجود می‌آید. ملزاک تئوری جدیدی ارائه کرد که تحول بزرگی را در این زمینه ایجاد کرد و بیان کرد که شاخ خلفی نخاع بر ورود اطلاعات از محیط، کنترل اعمال می‌کند به نحوی که همه محرک‌های دردناک به وسیله مغز دریافت نمی‌شوند (به دلیل سرکوب توسط مسیرهای پایین‌رو مهری) و برخی از محرک‌های غیردردناک می‌توانند به عنوان محرک دردناک به مغز منتقل شوند (به دلیل تقویت توسط مسیرهای پایین‌رو تسهیل کننده) که به تئوری کنترل دروازه‌ای

دردهای نوروپاتی بعد از آسیب‌های عصبی نقش داشته باشد برخی دیگر بر عدم تعادل بین سیستم‌های تحریکی و مهارتی متمرکز شده‌اند. به نظر می‌رسد درد مداوم عمدتاً در نتیجه فقدان و یا کاهش فعالیت اینترنورون‌های مهارتی موجود در شاخ خلفی نخاع باشد (۱۲). همچنین افزایش نوروترانسمیترهای تحریکی مثل گلوتامات، آدنوزین و افزایش گیرنده‌های گلوتامات همراه با تغییراتی در کلسیم داخل سلولی بدنبال آسیب عصبی می‌تواند از دلایل دیگر ایجاد درد باشد (۱۳). به خصوص مشخص شده است، گیرنده‌های گلوتاماتی و مسیرهای سیگنالی مربوط به آن و همچنین گیرنده ای گابا نقش مهمی در ایجاد دردهای نوروپاتی دارند (۱۴-۱۶).

مکانیسم گلیایی ایجاد درد نوروپاتی

در سال‌های اخیر دیدگاه ما در باره مکانیسم ایجاد دردهای نورپاتی از یک مکانیسم نورونی صرف به مکانیسم نورونی-گلیایی تغییر پیدا کرده است (۱۷). در حال حاضر سلول‌های گلیا (میکروگلیا، آستروسیت و الیگودندروسیت‌ها) که حدود ۷۰ درصد از کل سلول‌های CNS را تشکیل می‌دهند، به عنوان عوامل موثر در تنظیم فعالیت نورونی، تغذیه نورونی و ایمنی نورونی در مغز و نخاع مورد توجه قرار گرفته‌اند (۱۸). اهمیت اساسی سلول‌های گلیا در تکامل CNS اولین بار در مگس سرکه نشان داده شد، بطوری که در آنها سلول‌های گلیا حذف شده و مگس‌های جهش یافته در اثر نقص در تمایز و رشد نورون‌ها در دوران جنینی از بین می‌رفتند (۱۹). در شرایط طبیعی آستروسیت‌ها و میکروگلیاها فعالیت‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی را کنترل می‌کنند. میکروگلیاها که ماکروفاژهای ذاتی سیستم عصبی مرکزی هستند، به عنوان عوامل ناظر سیستم ایمنی در شناسایی پاتوژن‌های خارجی و یا آسیب‌های وارده به سیستم عصبی عمل می‌کنند (۲۰). در حالی که آستروسیت‌ها در تنظیم میزان گلوتامات در سیناپس، تشکیل سد خونی-مغزی و فراهم کردن فاکتورهای رشد عصبی نقش دارند (۲۱). در شرایط طبیعی زمانی که سلول‌های گلیا در وضعیت استراحت خود قرار دارند تاثیر چندانی بر پاسخ‌های درد ندارند. در این شرایط داروهای مهار کننده گلیا اثری بر پاسخ‌های رفتاری حیوان به محرک‌های دردناک مکانیکی یا حرارتی ندارند. با اینحال بدنبال آسیب‌های عصبی، سلول‌های گلیا در اثر ترکیبات مختلف آزاد شده از نورون‌های آسیب دیده، فعال شده و دچار تغییر شکل و فعالیت می‌شوند (۲۲). این سلول‌ها می‌توانند از طریق تولید

معروف است. این مفهوم نقش شکل‌پذیری سیناپسی و حساس شدن نورون‌های نخاع را بیان می‌کند که در حال حاضر پایه اصلی تحقیقات مربوط به درد می‌باشد (۱).

مکانیسم‌های ایجاد درد نوروپاتی

اطلاعات موجود درباره پاتوژنز دردهای سیستم عصبی ناشی از ضایعات اعصاب سوماتیک در انسان بسیار اندک است. در سال‌های اخیر دیدگاه ما درباره مکانیسم ایجاد دردهای نورپاتی از یک مکانیسم نورونی صرف به مکانیسم نورونی-گلیایی (Neuron-glia interaction) تغییر پیدا کرده است (۸). با وجود این‌که درد حاصل افزایش فعالیت نورون‌ها در مسیرهای انتقالی درد است، ولی وجود تعداد زیادی سلول‌های گلیا در نخاع، نقش این سلول‌ها در حساس شدن سیستم عصبی مرکزی را مورد توجه قرار داده است (۹). میکروگلیاها و آستروسیت‌ها به بدنبال آسیب‌های سیستم عصبی فعال می‌شوند (۱۰). فعال شدن میکروگلیاها در دو مرحله اتفاق می‌افتد، مرحله اول بلافاصله پس از ایجاد آسیب عصبی رخ می‌دهد و بعد از آن فعالیت میکروگلیاها قدری کاهش می‌یابد و از روز پنجم تا هفتم بار دیگر فعالیت میکروگلیاها زیاد می‌شود و برای مدت طولانی ادامه می‌یابد. اما آستروسیت‌ها با تاخیر زمانی بیشتری شروع به فعال شدن می‌کنند، و چند روز بعد از آسیب به حداکثر فعالیت خود رسیده و مدت طولانی‌تری ادامه می‌یابد. به نظر می‌رسد که بدنبال آسیب عصبی ابتدا میکروگلیاها فعال شده و موجب فعال شدن آستروسیت‌ها می‌شوند. بنابراین میکروگلیاها در شروع روند نورپاتی نقش مهم‌تری دارند، در حالی که برای پایدار ماندن و ادامه شرایط نورپاتی آستروسیت‌ها نقش مهمتری ایفا می‌نمایند (۱۱). گلیاها پس از فعال شدن با تولید و ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی و کموکین‌های مختلف موجب تحریک‌پذیری نورونی، نوروتوکسیسیتی و التهاب مزمن شده و بر روند ایجاد درد نوروپاتی تاثیر می‌گذارند (۱۰).

مکانیسم نورونی ایجاد درد نوروپاتی

به طور معمول درد و به خصوص درد نوروپاتی و احساس آن به عنوان پدیده‌ای در نظر گرفته می‌شود که فقط نورون‌ها در ایجاد آن نقش دارد. در اغلب تئوری‌هایی که در گذشته برای توضیح مکانیسم‌های مربوط به پیدایش و تداوم دردهای نوروپاتی بدنبال آسیب عصبی ارائه شده بیشتر بر نقش نورون‌ها تکیه شده است. اغلب این تئوری‌ها بیان می‌کنند که شکل‌پذیری سیناپسی در نخاع و مغز می‌تواند در بروز و تداوم

در ارتباط با فعالیت سایر اجزاء دخیل در تشکیل سیناپس چهار قسمتی (Tetra partite synapse) است که از نورون‌های پیش سیناپسی، پس سیناپسی، آستروسیت و میکروگلیا تشکیل می‌شود. همانطور که اشاره شد فعال شدن میکروگلیاها در نخاع از طریق تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و سایر ترکیبات تحریکی موجب تسهیل انتقال درد می‌شود. بنابراین مهار فعالیت گلیاها با استفاده از ترکیبات دارویی مناسب می‌تواند به عنوان یک دیدگاه جدید برای کنترل دردهای نوروپاتی و افزایش کارایی مورفین در درمان دردهای نوروپاتی مورد توجه قرار گیرد. اغلب تحقیقات روی یافتن ترکیباتی متمرکز شده‌اند که بتوانند به طور اختصاصی سلول‌های گلیا را مهار کرده و تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی را کاهش دهند. پروپنتوفیلین، پنتوکسی‌فیلین، مینوسیکلین و ایبودیلاست از مهمترین ترکیباتی هستند که با مهار فعالیت گلیاها و تولید سیتوکین‌ها موجب مهار روند ایجاد نوروپاتی می‌شوند. (۳۰). سوال اساسی این است که چگونه سلول‌های گلیا در نخاع در پاسخ به التهاب یا آسیب اعصاب محیطی فعال می‌شوند. شواهد فراوانی تایید می‌کنند که میکروگلیاها آغاز کننده فرایند نوروپاتی هستند. میکروگلیاها دارای حس گرهای بسیار دقیقی هستند که می‌توانند علاوه بر سیگنال‌های غیرخودی، سیگنال‌های غیر طبیعی با منشا درونی و خودی را نیز درک کنند. این امر به آنها اجازه می‌دهد تا در برابر تغییرات و تهدیدات CNS بسیار حساس باشند (۳۱).

ارتباط بین سلول‌های گلیا و نورون‌ها در ایجاد درد نوروپاتی

سلول‌های گلیا در ارتباط با حفظ فعالیت طبیعی سیناپس و هومئوستاز CNS نقش مهمی را بر عهده دارند. به نظر می‌رسد که فعال شدن گلیاها در مرحله اول برای هومئوستازی سیستم عصبی مفید است ولی تحریک بیش از حد نورون‌ها به وسیله ترکیبات تحریکی آزاد شده از سلول‌های گلیایی فعال شده، موجب وخیم‌تر شدن درد نوروپاتی می‌شود (۱۰). اما چگونه سلول‌های گلیا در نخاع در پاسخ به التهاب یا آسیب اعصاب محیطی فعال می‌شوند. برخی از سیگنال‌های بین نورون و گلیاها که پس از ایجاد آسیب اعصاب محیطی موجب فعال شدن گلیاها در نخاع و مغز می‌شوند عبارتند از: نوروترانسمیترهایی مانند EAA SP (Excitatory Amino Acid)، ATP، گلوتامات و مواد آزاد شده بوسیله نورون‌های آسیب دیده و در حال مرگ و ترکیباتی دیگری از قبیل

گلیوترانسمیترهایی از قبیل سیتوکین، گلوتامات و غیره به صورت فیدبکی موجب افزایش تحریک پذیری نورونی شوند (۲۳). میکروگلیاها به عنوان سلول‌های ناظر سیستم ایمنی در CNS، بدنال آسیب عصبی ناشی از عوامل مختلف فیزیکی، متابولیکی، سرطان و التهاب فعال می‌شوند (۲۴). مهار فعالیت سلول‌های گلیا پس از آسیب اعصاب نخاعی موجب از بین رفتن آلودینیا و بهبود درد می‌شود (۲۵). آستروسیت‌ها نیز بدنال آسیب عصبی، التهاب یا عفونت فعال می‌شوند که همراه با افزایش GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein)، کاهش میزان ترانسپورترهای GLT-1 (Glutamate Transporter-1) و تغییر در ساختار و عملکرد آنها می‌باشد. بین فعال شدن گلیاها و افزایش تحریک پذیری نورون که موجب ایجاد دردهای مداوم در نوروپاتی می‌شود ارتباط وجود دارد (۲۶). سلول‌های میکروگلیا در بروز سایر بیماری‌های نورولوژیک مختلف از قبیل: ALS (Amyotrophic lateral sclerosis) و MS (Multiple sclerosis) نیز نقش دارند (۲۷). علاوه بر این نقش گلیاها در تنظیم اثر اپیوئیدها در سال‌های اخیر مورد توجه خاص قرار گرفته است.

بدنال آسیب‌های عصبی ابتدا سلول‌های میکروگلیا فعال شده و به دنبال آن آستروسیت‌ها تحریک می‌شود. در واقع میکروگلیاها به عنوان سلول‌های آشکار کننده آنتی ژن عمل می‌کنند، فعال شدن این سلول‌ها و تولید مداوم واسطه‌های التهابی و تحریکی می‌تواند موجب تغییراتی در خصوصیات ساختمانی و الکتروفیزیولوژیک نورون‌ها شده و موجب بروز دردهای نوروپاتی شود (۲۸). اهمیت سلول‌های میکروگلیا در ایجاد دردهای نوروپاتی احتمالا به دلیل این است که میکروگلیاها فعال شده حتی بعد از برطرف شدن آسیب اولیه به کندی به حالت اولیه بر می‌گردند و می‌توانند به مدت زیادی به صورت prime شده باقی بمانند. Prime شدن میکروگلیاها می‌تواند برای توضیح این مطلب مفید باشد که چرا برخی از افراد از نظر شدت و مدت پاسخ به محرک‌های دردزا حساس‌تر هستند. بر اساس شواهدی که تاکنون از حیوانات بدست آمده است، فعال شدن قبلی میکروگلیاها می‌تواند این سلول‌ها را prime کرده به نحوی که محرک‌های درد زای بعدی می‌توانند تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و بروز درد نوروپاتی را در آینده تسهیل کند (۲۹). نقش گلیاها در CNS بسیار پیچیده است و

محدود می‌کند. همچنین قرار گیری مداوم یا مصرف طولانی اپیوئیدها موجب ایجاد هایپرآلژیا و آلودینیا می‌شود (۳۹). اپیوئیدها اثرات ضد دردی خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های اپیوئیدی مو، دلتا و کاپا، از خانواده رسیپتورهای وصل به G پروتئین اعمال می‌کنند (۴۰). این گیرنده‌ها به کانال‌های یک طرفه کننده پتاسیمی رو به داخل متصل هستند و بنابراین اتصال لیگاند به آنها موجب هایپرپلاریزه شدن سلول می‌شود. هرچند که اپیوئیدها احتمال ایجاد پتانسیل عمل را در نورون‌ها پیش سیناپسی و پس سیناپسی کاهش می‌دهند و از این طریق آزاد شدن نوروترانسمیترهای درد را کمتر می‌کنند اما هنوز مکانیسم اثر ضد دردی آنها به طور دقیق شناخته نشده است (۴۱). به نظر می‌رسد که فعال شدن سیگنال‌های ناشی از فعال شدن G-پروتئین‌ها موجب شروع آشاری از سیگنال‌های داخل سلولی می‌شود که موجب بروز پدیده تحمل به مورفین می‌شود. در سطح سلولی اپیوئیدها موجب فسفریله شدن گیرنده‌هایشان شده و موجب غیر حساس شدن آنها برای پاسخ دادن مجدد به آگونیست‌ها می‌شوند، تا زمانی که گیرنده‌ها با آندوسیتوز به داخل سلول رفته و دو مرتبه به شکل فعال خود به سطح سلول باز گردند. آگونیست‌های گیرنده‌های اپیوئیدی در توانایی برای فعال کردن، غیرحساس کردن و آندوسیتوز گیرنده‌ها با یکدیگر تفاوت دارند. بعنوان مثال مورفین نمی‌تواند موجب اینترنالیزه شدن گیرنده‌ها در بسیاری از موارد شود (۴۲) در حالی که متادون و فنتانیل موجب غیر حساس شدن سریع و آندوسیتوز گیرنده می‌شوند (۴۳). نقش گلیاها در این روند بسیار مهم است، چرا که دارای گیرنده‌های اپیوئیدی بوده و می‌توانند در پاسخ به اپیوئیدها فعال شده و فاکتورهای التهابی TNF، IL1، IL6 و نیتریک اکساید ترشح می‌کنند (۴۴). این ترکیبات علاوه بر اینکه در ایجاد تحمل به مورفین نقش دارند موجب بروز پردردی (Opioid induce hyperalgesia(OIH)) نیز می‌شوند. بعلاوه کاهش ترانسپورترهای گلوتاماتی روی گلیاها و نقش مهمی در افزایش سطح اسید آمینه‌های تحریکی در سیناپس داشته و فعالیت‌های سیناپسی را افزایش می‌دهد. جالب این که در حالی که مورفین موجب OIH و فعال شدن میکروگلیاها می‌شود، برخی از داروهای اپیوئیدی جدید از جمله مشتقات اندومورفین که آگونیست اختصاصی گیرنده مو هستند اثر ضد دردی مناسبی از خود نشان می‌دهند در حالی که بدلیل اینکه موجب فعال شدن میکروگلیاها نمی‌شوند تحمل کمتری

کموکین‌های نورونی، مثل فراکتالکین و لیگاند‌های گیرنده TLR (Toll-Like Receptor) (۳۲). فراکتالکین (Fractalkine) کموکینی است که به عنوان رابط بین نورون و گلیا عمل می‌کند (۳۳). فراکتالکین در حالت استراحت به غشاء نورون متصل است، آسیب عصبی، التهاب و اپیوئیدها موجب جدا شدن آنها از غشاء نورون شده و آنها را به صورت محلول در می‌آورند. در این حالت فراکتالکین می‌تواند به گیرنده‌های خود روی سلول‌های میکروگلیا متصل شده و آنها را فعال کند (۳۴). افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در نورون‌ها بدنال آسیب‌های عصبی، عفونت، التهاب، بیماری‌هایی مانند دیابت و همچنین مصرف اپیوئیدها از جمله رمی‌فتنانیل موجب فعال شدن کاتپسین S در میکروگلیاها می‌شود، از طرف دیگر کاتپسین S پس از آزاد شدن از میکروگلیاها روی فراکتالکینی که به غشاء نورون متصل است اثر کرده و آن را تجزیه کرده و به صورت محلول در می‌آورد، فراکتالکین از طریق اتصال به گیرنده‌های خود روی سلول‌های میکروگلیا موجب فعال شدن آنها می‌شود. این مکانیسم به خوبی ایجاد فیدبک مثبت بین نورون و گلیاها را در این شرایط توضیح می‌دهد که در ایجاد دردهای نوروپاتی و بروز تحمل/پردردی مورفین نقش اساسی دارد (۳۵). در سال‌های اخیر نقش گیرنده‌های TLR4 در فعال شدن سلول‌های میکروگلیا و فراهم آوردن ارتباط بین آسیب سیستم عصبی مرکزی و فعال شدن پاسخ سیستم نوروایمی ذاتی مشخص شده است (۳۶). شناسایی لیگاند‌های آندوژن برای گیرنده TLR، تئوری سنتی که بیان می‌کند سیستم ایمنی در شناسایی خودی از غیر خودی عمل می‌کند را به چالش می‌کشد و در مقابل از فرضیه خطر حمایت می‌کند یعنی: سیستم ایمنی به شکلی تکامل یافته تا در وحله اول سیگنال‌های خطر را درک کند نه صرفاً سیگنال‌های خودی از غیر خودی (۳۷).

تحمل/پردردی مورفین

با وجود کشف داروهای جدید برای درمان دردهای حاد و مزمن در سال‌های اخیر، اما اپیوئیدها هنوز درمان طلایی برای دردهای حاد و مزمن به حساب می‌آیند و به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند، هر چند که مشخص شده است که در درد نوروپاتی اثر ضد دردی مورفین کاهش می‌یابد (۳۸). اما استفاده از اپیوئیدها همواره با عوارض جانبی فراوان، خطر بروز تحمل و وابستگی و ایجاد پردردی همراه است که کارایی این داروها را

موجب فعال شدن گلیاها و کاهش اثر بی‌دردی مورفین می‌شوند. گیرنده‌های TLR4 در این زمینه نقش ایفا کرده و با جلوگیری از فعالیت این گیرنده‌ها می‌توان اثر بخشی مورفین را افزایش داد (۵۱). مطالعات زیادی تایید می‌کنند که فعال شدن TLR بوسیله اپیوئیدها موجب کاهش اثر بخشی حاد و مزمن اپیوئیدها می‌شود و در فرایندهایی مانند ایجاد هایپرالژزیا ناشی از دوزهای پایین مورفین، تحمل مورفین و ترک مورفین نقش دارد (۵۲). تحقیقات بیشتر روی نقش TLR و لیگاند‌های آن در بروز پدیده تحمل به مورفین از طریق فعال کردن سلول‌های گلیا می‌تواند بسیار سودمند باشد.

نقش فاکتورهای التهابی در ایجاد دردهای نوروپاتی و تحمل به مورفین

گیولیان (Giulian) و همکارانش در سال ۱۹۸۶ نشان دادند اینترلوکین ۱ (Interleukin1 (IL1)) مهمترین سیتوکین پیش‌التهابی است که شامل دو نوع α و β می‌باشد که به گیرنده IL1 که بر روی نورون‌ها قرار دارند متصل می‌شوند (۵۳). میکروگلیاها و ماکروفاژها به عنوان منبع اصلی تولید IL-1 β مطرح می‌باشند. اینترلوکین ۱ اصلی‌ترین سیتوکین پیش‌التهابی شناخته می‌شود که در پاسخ به ضربه و آسیب تولید می‌شود. بین تولید IL-1 β و مرگ سلولی و ایجاد درد نوروپاتی رابطه مستقیمی وجود دارد. IL-1 β به طور غیر مستقیم، با افزایش هدایت‌پذیری کلسیم از طریق فسفریله کردن گیرنده‌های NMDA در غشاء موجب افزایش تحریک‌پذیری نورون می‌شود (۵۴). اینترلوکین ۶ نیز در بسیاری از پروسه‌های نورو-ایمنی دخالت دارد و به عنوان یکی از واسطه‌های مهم التهاب در سیستم عصبی محیطی شناخته می‌شود (۵۵). همچنین IL-6 در CNS نیز تولید می‌شود و در فعالیت‌هایی مانند ارتباطات سلول-سلول، هماهنگ کردن پاسخ‌های نوروایمنی، محافظت از نورون‌ها در برابر صدمه و همچنین در رشد، تمایز و بقاء نورون‌ها نقش دارد. کموکین‌ها و سیتوکین‌های پیش‌التهابی پاسخ حیوان را به محرک‌های دردزا تغییر می‌دهند، بروز هایپرالژزیا و آلودینیا از مهمترین این تغییرات است. استفاده از داروهای تعدیل‌کننده آستروسیت‌ها مانند پروپنتوفیلین می‌تواند فعال شدن میکروگلیاها را کاهش داده و میزان ترانسپورترهای GLT-1 را افزایش دهد (۴۱).

نسبت به آنها ایجاد شده و موجب OIH نیز نمی‌شوند (۴۵). این مسئله اهمیت فعال شدن سلول‌های میکروگلیا را در ایجاد اثرات جانبی اپیوئیدها به خوبی نشان می‌دهد.

درد نوروپاتی و تحمل به مورفین

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که نوروپاتی موجب کاهش کارایی مورفین و تسهیل بروز پدیده تحمل به مورفین می‌شود (۴۶). برخی محققین پیشنهاد کرده‌اند که فعالیت کنترل نشده میکروگلیاها بعد از آسیب عصبی می‌تواند فعالیت سیستم اپیوئیدی را تغییر دهد. تضعیف سیستم اپیوئیدی بعد از آسیب عصبی به علت کاهش تراکم گیرنده‌های اپیوئیدی ناشی از تخریب نورون‌ها نیز می‌تواند موجب کاهش اثر ضد درد مورفین شود (۴۷). در این میان نقش سلول‌های گلیا بسیار مهم است، چرا که نه تنها می‌توانند واسطه‌های التهابی مختلفی را آزاد کنند، بلکه دارای گیرنده‌های اپیوئیدی هستند و می‌توانند مستقیماً به اپیوئیدها پاسخ دهند، به نظر می‌رسد که هر دو فرآیند تحمل به مورفین و درد نوروپاتی، دارای مکانیسم سلولی و مولکولی مشابهی هستند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سیتوکین‌ها در ایجاد بی‌دردی اپیوئیدها و ایجاد تحمل به آنها نیز نقش مهمی ایفا می‌کنند (۴۸). تحقیقات نشان داده‌اند که گیرنده‌های TLR در بروز پدیده تحمل به مورفین و کاهش اثر مورفین در نوروپاتی نقش مهمی دارند. اخیراً نشان داده شده است که فعال شدن میکروگلیاها بوسیله LPS (Lipo Poly Sacarid) می‌تواند اثر بی‌دردی مورفین را کاهش داده و موجب ایجاد هایپرالژزیا و آلودینیا شود (۴۹).

اپیوئیدها با اتصال به یکسری گیرنده‌های غیر کلاسیک به صورت غیرانتخابی (Non-stereoselective) موجب فعال شدن سلول‌های گلیا می‌شوند. در سال‌های اخیر نحوه ارتباط بین اپیوئیدها با گیرنده‌های TLR4 روشن شده است. شواهد فراوانی نشان داده‌اند که اپیوئیدها می‌توانند مسیر سیگنالی TLR4 را فعال نمایند و آنتاگونیست‌های اپیوئیدی مانند نالوکسان و نالتروکسان می‌توانند به صورت غیر انتخابی گیرنده‌های TLR4 را مهار نمایند (۵۰). مطالعات اخیر نشان داده است که اپیوئیدها در موش‌هایی که فاقد گیرنده‌های کلاسیک اپیوئیدی هستند نیز می‌توانند موجب فعال شدن سلول‌های گلیا شوند. این امر بیان‌کننده وجود گیرنده‌های غیر کلاسیک برای اپیوئیدهاست که با فعال شدن غیرانتخابی خود

دردهای نوروپاتی در حال افزایش است. اما در نوروپاتی اثر ضد دردی مورفین کاهش می‌یابد و برای رسیدن به اثر بی‌دردی مناسب باید از دوزهای بالاتر مورفین استفاده کرد که به دلیل بروز تحمل و وابستگی به این دارو رسیدن به یک دوز درمانی مناسب برای بهبود دردهای نوروپاتی در اغلب موارد با شکست مواجه می‌شود. در این میان نقش سلول‌های گلیا نیز بسیار مهم است، چرا که نه تنها می‌توانند واسطه‌های التهابی مختلفی را آزاد کنند و از این طریق اثر ضد دردی اپیوئیدها را کاهش دهند، بلکه دارای گیرنده‌های اپیوئیدی نیز هستند و می‌توانند مستقیماً به اپیوئیدها پاسخ داده و فعال شوند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تجویز طولانی مدت مورفین می‌تواند موجب فعال شدن سلول‌های گلیا شده و اثر ضد دردی مورفین را کاهش دهد. با فعال شدن سلول‌های گلیا تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی افزایش می‌یابد که در ایجاد و برقرار ماندن درد نوروپاتی و کاهش کارایی مورفین در این شرایط نقش مهمی ایفا می‌کند. اطلاعات بیشتر در این زمینه می‌تواند در تولید داروهای جدید و ابداع روش‌های مناسب برای درمان دردهای نوروپاتی مفید باشد. از آنجایی که عواملی که موجب بروز هایپرآلژزیا می‌شوند، سلول‌های ایمنی را در سیستم عصبی محیطی و مرکزی فعال می‌کنند به نظر می‌رسد فعال شدن پاسخ‌های سیستم ایمنی در ایجاد دردهای مزمن نقش داشته باشد.

فعال شدن سلول‌های گلیا نقطه اشتراک ایجاد دردهای نوروپاتی و بروز پدیده تحمل به مورفین

اولین بار Mayer و همکارانش در سال ۱۹۹۹ بیان کردند احتمالاً مکانیسم سلولی و مولکولی درد نوروپاتی و تحمل به مورفین مشابه یکدیگر هستند (۵۶). سلول‌های گلیا در کاهش اثر ضد دردی مورفین نقش دارند بطوریکه بدنال تزریق داخل صفاقی مزمن مورفین سولفات در موش صحرایی سطح GFAP در نخاع، کورتکس سینگولا و هیپوکمپ افزایش می‌یابد. مهار فعالیت آستروسیت‌ها بوسیله فلوروکسیترات بخشی از قدرت ضد دردی مورفین را باز می‌گرداند. لذا مهار فعالیت گلیاها ممکن است استفاده درمانی از مورفین را برای درمان دردهای مزمن و نوروپاتی افزایش دهد (۱۷). مهار سلول‌های گلیا بوسیله مینوسیکلین و پنتوکسی‌فیلین و یا فلوروسترات و یا از طریق مهار رسپتورهای TLR4 موجب بهبود دردهای نوروپاتی شده و اثر ضد دردی مورفین را تقویت می‌نماید (۵۷). پنتوکسی‌فیلین به عنوان یک مهارکننده غیر اختصاصی سیتوکین‌ها، با مهار فرآیندهای متابولیکی سلول و مهار فسفو دی‌استراز از تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی از قبیل IL-1b، IL-6، و TNF- α جلوگیری می‌کند و اثر ضد دردی پنتوکسی‌فیلین به علت کاهش تولید این ترکیبات در مغز و نخاع می‌باشد (۵۵).

نتیجه‌گیری

همانطور که اشاره شد دردهای نوروپاتی بسیار شایع، آزار دهنده و مقاوم به درمان هستند. استفاده از اپیوئیدها برای درمان

References

1. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 150(3699):971-9.
2. Benini A, DeLeo JA. Rene Descartes' physiology of pain. *Spine*. 1999 24(20):2115-9.
3. Melzack R. Pain-an overview. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999 43(9):880-4.
4. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 3:17002.
5. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011 152(10):2204-5.
6. Tsuda M, Koga K, Chen T, Zhuo M. Neuronal and microglial mechanisms for neuropathic pain in the spinal dorsal horn and anterior cingulate cortex. *J Neurochem*. 2017.
7. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain*. 2011 152(3 Suppl):S74-83.

8. Jha MK, Jeon S, Suk K. Glia as a Link between Neuroinflammation and Neuropathic Pain. *Immune Netw.* 2012 12(2):41-7.
9. Machelska H, Celik MO. Recent advances in understanding neuropathic pain: glia, sex differences, and epigenetics. *F1000Res.* 2016 5:2743.
10. Zeinali H, Manaheji H, Zaringhalam J, Bahari Z, Nazemi S, Sadeghi M. Age-Related Differences in Neuropathic Pain Behavior and Spinal Microglial Activity after L5 Spinal Nerve Ligation in Male Rats. *Basic Clin Neurosci.* 2016 7(3):203-12.
11. Ikeda H, Kiritoshi T, Murase K. Contribution of microglia and astrocytes to the central sensitization, inflammatory and neuropathic pain in the juvenile rat. *Mol Pain.* 2012 8:43.
12. Hamidi GA, Manaheji H, Janahmadi M, Noorbakhsh SM, Salami M. Co-administration of MK-801 and morphine attenuates neuropathic pain in rat. *Physiol Behav.* 2006 88(4-5):628-35.
13. Osikowicz M, Mika J, Przewlocka B. The glutamatergic system as a target for neuropathic pain relief. *Exp Physiol.* 2013 98(2):372-84.
14. Sadeghi M, Manaheji H, Zaringhalam J, Haghparast A, Nazemi S, Bahari Z. The Changes of GABA transporters (GAT-1 and GAT-3) and GABAA Receptor $\alpha 1$ subunit Expression in the Spinal Cord after Peripheral Nerve injury: Effect of GABAA Receptor Stimulation and Glial Inhibition. *Advanc Biores.* 2013 4(4).
15. zeinali H, Shardi-Manaheji H, Nazemi S, sadeghi M. The evaluation of role of NMDA receptor and spinal microglia on age dependent differences of neuropathic pain in SNL model in male rats. *Ir South Med J.* 2015 18(1):15-26.
16. Sadeghi M, Manaheji H, Haghparast A, Zaringhalam J, Nazemi S, Bahari Z. Study of the effect of GABAA receptore and glial inhibition on behavioral responses in CCI model of neuropathic pain in rat. *Ir South Med J.* 2015 17(6):1120-34.
17. Old EA, Clark AK, Malcangio M. The role of glia in the spinal cord in neuropathic and inflammatory pain. *Handb Exp Pharmacol.* 2015 227:145-70.
18. Skaper SD. Mast Cell - Glia Dialogue in Chronic Pain and Neuropathic Pain: Blood-Brain Barrier Implications. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2016 15(9):1072-8.
19. Hosoya T, Takizawa K, Nitta K, Hotta Y. glial cells missing: a binary switch between neuronal and glial determination in *Drosophila*. *Cell.* 1995 82(6):1025-36.
20. Aloisi F. Immune function of microglia. *Glia.* 2001 36(2):165-79.
21. Liberto CM, Albrecht PJ, Herx LM, Yong VW, Levison SW. Pro-regenerative properties of cytokine-activated astrocytes. *J Neurochem.* 2004 89(5):1092-100.
22. Tsuda M. Microglia in the spinal cord and neuropathic pain. *J Diabetes Investig.* 2016 7(1):17-26.
23. Inoue K, Tsuda M. Purinergic systems, neuropathic pain and the role of microglia. *Exp Neurol.* 2012 234(2):293-301.

24. Tsuda M, Mizokoshi A, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Inoue K. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in spinal hyperactive microglia contributes to pain hypersensitivity following peripheral nerve injury. *Glia*. 2004 45(1):89-95.
25. Schafers M, Sorkin LS, Geis C, Shubayev VI. Spinal nerve ligation induces transient upregulation of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in injured and adjacent uninjured dorsal root ganglia in the rat. *Neurosci Lett*. 2003 347(3):179-82.
26. Liu FY, Sun YN, Wang FT, Li Q, Su L, Zhao ZF, et al. Activation of satellite glial cells in lumbar dorsal root ganglia contributes to neuropathic pain after spinal nerve ligation. *Brain Res*. 2012 1427:65-77.
27. DeLeo JA, Tanga FY, Tawfik VL. Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance/hyperalgesia. *Neuroscientist*. 2004 10(1):40-52.
28. Gwak YS, Kang J, Unabia GC, Hulsebosch CE. Spatial and temporal activation of spinal glial cells: role of gliopathy in central neuropathic pain following spinal cord injury in rats. *Exp Neurol*. 2012 234(2):362-72.
29. Tenorio G, Kulkarni A, Kerr BJ. Resident glial cell activation in response to perispinal inflammation leads to acute changes in nociceptive sensitivity: implications for the generation of neuropathic pain. *Pain*. 2013 154(1):71-81.
30. Nazemi S, Manaheji H, Zaringhalam J, Sadeghi M, Haghparast A. Post-injury repeated administrations of minocycline improve the antinociceptive effect of morphine in chronic constriction injury model of neuropathic pain in rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012 102(4):520-5.
31. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci*. 1996 19(8):312-8.
32. Tsuda M, Inoue K. Neuron-microglia interaction by purinergic signaling in neuropathic pain following neurodegeneration. *Neuropharmacology*. 2016 104:76-81.
33. Verge GM, Milligan ED, Maier SF, Watkins LR, Naeve GS, Foster AC. Fractalkine (CX3CL1) and fractalkine receptor (CX3CR1) distribution in spinal cord and dorsal root ganglia under basal and neuropathic pain conditions. *Eur J Neurosci*. 2004 20(5):1150-60.
34. Milligan ED, Zapata V, Chacur M, Schoeniger D, Biedenkapp J, O'Connor KA, et al. Evidence that exogenous and endogenous fractalkine can induce spinal nociceptive facilitation in rats. *Eur J Neurosci*. 2004 20(9):2294-302.
35. Ye L, Xiao L, Yang SY, Duan JJ, Chen Y, Cui Y, et al. Cathepsin S in the spinal microglia contributes to remifentanyl-induced hyperalgesia in rats. *Neuroscience*. 2017 344:265-75.
36. Nazemi S, Manaheji H, Noorbakhsh SM, Zaringhalam J, Sadeghi M, Mohammad-Zadeh M, et al. Inhibition of microglial activity alters spinal wide dynamic range neuron discharge and reduces microglial Toll-like receptor 4 expression in neuropathic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015 42(7):772-9.

37. Thakur KK, Saini J, Mahajan K, Singh D, Jayswal DP, Mishra S, et al. Therapeutic implications of toll-like receptors in peripheral neuropathic pain. *Pharmacol Res.* 2017 115:224-32.
38. Richebe P, Rivat C. Opioid-Induced Hyperalgesia After Surgery: Clinical Relevance. *Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions*: Springer; 2017. p. 763-73.
39. Pajohanfar NS, Mohebbi E, Rad A, Pejhan A, Nazemi S, Amin B. Protective effects of atorvastatin against morphine-induced tolerance and dependence in mice. *Brain Res.* 2017 1657:333-9.
40. Snyder SH, Pasternak GW. Historical review: Opioid receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2003 24(4):198-205.
41. Tawfik VL, Regan MR, Haenggeli C, LaCroix-Fralish ML, Nutile-McMenemy N, Perez N, et al. Propentofylline-induced astrocyte modulation leads to alterations in glial glutamate promoter activation following spinal nerve transection. *Neuroscience.* 2008 152(4):1086-92.
42. Cahill CM, Walwyn W, Taylor AM, Pradhan AA, Evans CJ. Allostatic Mechanisms of Opioid Tolerance Beyond Desensitization and Downregulation. *Trends Pharmacol Sci.* 2016 37(11):963-76.
43. Bohn LM, Dykstra LA, Lefkowitz RJ, Caron MG, Barak LS. Relative opioid efficacy is determined by the complements of the G protein-coupled receptor desensitization machinery. *Mol Pharmacol.* 2004 66(1):106-12.
44. Merighi S, Gessi S, Varani K, Fazzi D, Stefanelli A, Borea PA. Morphine mediates a proinflammatory phenotype via mu-opioid receptor-PKCvarepsilon-Akt-ERK1/2 signaling pathway in activated microglial cells. *Biochem Pharmacol.* 2013 86(4):487-96.
45. Zadina JE, Nilges MR, Morgenweck J, Zhang X, Hackler L, Fasold MB. Endomorphin analog analgesics with reduced abuse liability, respiratory depression, motor impairment, tolerance, and glial activation relative to morphine. *Neuropharmacology.* 2016 105:215-27.
46. nazemi s, manaheji h, Haghparast A, Zaringhalam moghadam J, sadegi m. Effect of glial inhibition in attenuation of neuropathic pain and improvement of morphine analgesic effect in a rat model of neuropathy. *Physiol Pharmacol.* 2012 15(4):486-98.
47. Piao ZG, Cho IH, Park CK, Hong JP, Choi SY, Lee SJ, et al. Activation of glia and microglial p38 MAPK in medullary dorsal horn contributes to tactile hypersensitivity following trigeminal sensory nerve injury. *Pain.* 2006 121(3):219-31.
48. Hutchinson MR, Coats BD, Lewis SS, Zhang Y, Sprunger DB, Rezvani N, et al. Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia. *Brain Behav Immun.* 2008 22(8):1178-89.
49. Johnston IN, Westbrook RF. Inhibition of morphine analgesia by LPS: role of opioid and NMDA receptors and spinal glia. *Behav Brain Res.* 2005 156(1):75-83.
50. Watkins LR, Hutchinson MR, Rice KC, Maier SF. The "toll" of opioid-induced glial

activation: improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. *Trends Pharmacol Sci.* 2009 30(11):581-91.

51. Hutchinson MR, Bland ST, Johnson KW, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward. *Scientific World Journal.* 2007 7:98-111.

52. Hutchinson MR, Ramos KM, Loram LC, Wieseler J, Sholar PW, Kearney JJ, et al. Evidence for a role of heat shock protein-90 in toll like receptor 4 mediated pain enhancement in rats. *Neuroscience.* 2009 164(4):1821-32.

53. Giulian D, Baker TJ, Shih LC, Lachman LB. Interleukin 1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia. *J Exp Med.* 1986 164(2):594-604.

54. Viviani B, Bartesaghi S, Gardoni F, Vezzani A, Behrens MM, Bartfai T, et al.

Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci.* 2003 23(25):8692-700.

55. Mika J. Modulation of microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance morphine effectiveness. *Pharmacol Rep.* 2008 60(3):297-307.

56. Mayer DJ, Mao J, Holt J, Price DD. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 96(14):7731-6.

57. Liang Y, Qiu Y, Du J, Liu J, Fang J, Zhu J, et al. Inhibition of spinal microglia and astrocytes contributes to the anti-allodynic effect of electroacupuncture in neuropathic pain induced by spinal nerve ligation. *Acupunct Med.* 2016 34(1):40-7.

The Role of central neuroimmune activation in neuropathic pain and opioid Tolerance/Hyperalgesia

Faranak Jafari¹, Bahareh Amin¹, Samad Nazemi^{1*}, Omid Gholami¹, Akbar Pejhan¹

1- Department of Physiology and Pharmacology, School of Medical Sciences, Sabzevar University of medical Sciences, Sabzevar, Iran

***Corresponding Author:** Department of Physiology and Pharmacology, School of Medical Sciences, Sabzevar University of medical Sciences, Sabzevar, Iran

Email: samadnazemi@gmail.com

Abstract

Common cellular and molecular mechanisms are not only involved in the development of neuropathic pain caused by neurological damage but also in the occurrence of the tolerance/hyperalgesia phenomenon caused by chronic use of opioids. It seems that the activation of the neuroimmune system in the brain and spinal cord is one of the most important mechanisms involved in the initiation and maintenance of neuropathic pains and reducing the antinociceptive effect of morphine after nerve injury. Plus, it also plays an important role in the development of tolerance/hyperalgesia due to chronic opioid consumption. Glial cells, especially microglia, are resident immune cells in the nervous system and get activated in response to many exogenous and endogenous factors. When activated, glial cells undergo structural and functional changes and can secrete various inflammatory factors such as IL1 β , IL6 and TNF α . These changes increase the irritability and spontaneous firing of neurons, which play an important role in creating and maintaining neuropathic pain as well as reducing the analgesic effect of opioids and bringing about the onset of opioid tolerance/hyperalgesia phenomenon. In this review, we have tried to observe recent studies on the role of the neuroimmune system of the brain and spinal cord in the development of neuropathic pain and of opioid tolerance/hyperalgesia. In our view, a prevention of activation or a diminished activity of the neuroimmune system via appropriate drug compounds can be useful as a new strategy in the treatment of neuropathic pain and in the decrease of morphine tolerance/hyperalgesia, which will in turn result in an increase of the clinical efficacy of opioids.

Keywords: Neuropathic pain; Hyperalgesia; Glia; morphine tolerance/hyperalgesia; opioids