

نقش تاکی کینین‌ها در سلامت و بیماری

حمیدرضا میری^۱، سید اسحاق هاشمی^{۲*}

۱. دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران
۲. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳. مرکز تحقیقات جراحی سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

چکیده

زمینه و هدف: تاکی کینین‌ها یکی از بزرگترین خانواده‌های پپتیدی در حیوانات هستند که اولین بار از روده کوچک و مغز جداسازی شدند. تاکنون بیش از ۴۰ تاکی کینین از بافت‌های بدن بی‌مهرگان و مهره داران استخراج شده است. این مقاله به مرور ساختار و عملکرد تاکی کینین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها و نقش آنها در سیستم‌های اصلی بدن انسان می‌پردازد.

روش‌ها: این مطالعه مروری با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus, Science direct, Pub Med و پایگاه‌های فارسی Civilica, Magiran از طریق جستجو با کلیدواژه‌های تاکی کینین‌ها، گیرنده‌های نوروکینینی، نوروپپتید و گیرنده تاکی کینین در بازه زمانی ۱۹۸۵ تا ۲۰۱۸ انجام شد. تعداد ۲۳۷ مقاله انتخاب و از بین آنها تعداد ۱۰۳ مقاله مرتبط وارد مطالعه نهایی گردید.

نتایج: تاکی کینین‌های پستانداران از دو ژن پره‌پرو تاکی کینین مشتق می‌شوند و اثرات بیولوژیک خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های نوروکینین انجام می‌دهند که دارای الگوی ساختاری یکسانی بوده و متعلق به فوق خانواده G پروتئین می‌باشند. اثرات فرعی و اصلی تاکی کینین‌ها بستگی به فعال شدن گیرنده‌های مختلف در بدن دارد. علاوه بر ایفای نقش در سیستم‌های عصبی مرکزی و محیطی به عنوان نوروترانسمیتر، تاکی کینین‌ها و گیرنده‌های آنها در ارتباط صحیح بین سیستم‌های عصبی و تنفسی، قلبی-عروقی، ایمنی، اندوکراین، سیستم‌های گوارشی و مجاری ادراری-تناسلی نقش‌های مهمی بر عهده دارند.

نتیجه‌گیری: با توجه به تنوع عملکردهای فیزیولوژیک، می‌توان انتظار داشت تاکی کینین‌ها در سبب شناسی بسیاری از بیماری‌ها و فرآیندهای آنها همانند ادم ریوی، درد، بی‌خوابی، افسردگی، استرس، بیماری پارکینسون و فرآیندهای التهابی سیستم‌های عصبی-عضلانی و نوروزنیک، بیماری‌های گوارشی و تنفسی نقش داشته باشند.

کلید واژه‌ها:

نوروپپتید، تاکی کینین، گیرنده‌های نوروکینینی، گیرنده تاکی کینین

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه محفوظ است.

مقدمه

و باعث کاهش فشار خون می‌شد (۴). ماده P در فرآیندهایی همچون خون‌سازی، بهبود زخم، نفوذپذیری عروق مویرگ‌ها، التهابات نولوژیک، خروج لکوسیت‌ها و بقای سلولی نقش دارد. هم چنین ماده P میتوزن می‌باشد و با فرآیندهای تومورزایی و متاستاز ارتباط دارد (۵). از زمان کشف SP و در طول نیم قرن گذشته، نقش تاکی کینین‌ها در فرآیندهای فیزیولوژیک و

تاکی کینین‌ها بدلیل توانمندی در تحریک سریع انقباضات عضله روده (در مقابل عمل کندتر برادی کینین‌ها) به این اسم نامیده شده‌اند (۱). von Euler و Gaddum در سال ۱۹۳۱، ماده P (Substance P) را به عنوان اولین تاکی کینین پستانداران، در عصاره الکی مغز و روده اسب شناسایی کردند (۲، ۳). این ترکیب عمل تحریکی قوی در ژژنوم خرگوش داشت

روش‌ها

مقاله حاضر یک مقاله مروری می‌باشد که به منظور بررسی ساختار، عملکرد و نقش تاکی کینین‌ها و گیرنده‌های آنها در سیستم‌های اصلی بدن انسان و برخی بیماری‌های التهابی، قلبی-عروقی، سرطان و ... انجام شده است. برای انجام مطالعه، مقالات مرتبط با موضوع تحقیق از سال ۱۹۸۵ تا ۲۰۱۸ از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. پس از جستجوی اولیه تعداد ۲۳۷ مقاله از طریق بررسی عنوان مقاله انتخاب شدند. سپس بررسی چکیده مقالات صورت گرفت که در این مرحله تعداد ۱۲۵ مقاله انتخاب شدند و در انتها با مطالعه دقیق متن مقالات تعداد ۱۰۳ مقاله وارد مرحله نهایی مطالعه شدند.

سنتز و ترشح تاکی کینین‌ها

بطور معمول سیستم عصبی به عنوان منشأ اصلی تاکی کینین‌هایی مانند ماده p، نوروکینین A و نوروکینین B شناخته می‌شود اما امروزه مشخص شده است که تاکی کینین‌ها و گیرنده‌های آنها به وفور در سیستم‌های قلبی-عروقی، غدد بزاقی، پوست، بافت‌های عضلانی، بافت‌های تنفسی، مجاری گوارشی، مجاری ادراری-تناسلی، غده تیروئید و سیستم ایمنی بیان می‌شوند (۱۰). در پستانداران، نوروپپتیدها به صورت پیش‌سازهای پروتئینی بزرگ در سلول‌های عصبی سنتز می‌شوند و به پایانه‌ها منتقل و از آنجا آزاد می‌شوند اما نوسازی نمی‌شوند (۸). تاکی کینین‌های عصبی همانند دیگر نوروترانسمیترهای شناخته شده، در پاسخ به محرک‌های فیزیولوژیک و غیرفیزیولوژیک (مانند تحریک الکتریکی، پتاسیم یا دپولاریزاسیون با کاپسایسین (Capsaicin)) از طریق یک مکانیزم وابسته به کلسیم در انتهاهای عصبی آزاد می‌شوند. بعد از آزاد سازی، تاکی کینین‌ها ممکن است بوسیله تعدادی از آنزیم‌های پروتئولیتیک که با شدت عمل متفاوت بر روی تاکی کینین‌های مختلف عمل می‌کنند، مورد حمله قرار گرفته، شکسته و غیرفعال شوند (۱۱).

پاتولوژیک مختلف، به طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۶). تاکی کینین‌های پستانداران خانواده‌ای متشکل از سه پپتید عملکردی اولیه شامل ماده P، نوروکینین A (Neurokinin A (NKA))، و نوروکینین B (Neurokinin B (NKB))، و چهار پپتید اخیراً طبقه‌بندی شده، به نام‌های نوروپپتید K (Neuropeptide K (NPK))، نوروپپتید γ (Neuropeptide γ (NP γ)) و هموکینین-۱ (Hemokinin-1 (HK-1)) می‌باشد (۷). در پستانداران سه ژن TAC1، TAC3 و TAC4، به عنوان ژن‌هایی که تاکی کینین‌ها را کد می‌کنند، شناسایی شده‌اند (۶). تاکی کینین‌ها دارای یک توالی پنتا پپتیدی Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂ در انتهای کربوکسیل (C-ترمینال) خود می‌باشند، که در گونه‌های مختلف پستانداران و غیر پستانداران یکسان بوده و تفاوت آنها در جایگاه X است (۷، ۸). این توالی حفاظت شده بوده و وجود آن برای فعال شدن گیرنده لازم است (۱). تاکی کینین‌های اولیه به صورت مولکول‌های پیش‌ساز سنتز می‌شوند که توسط آنزیم‌های پروتئاز پردازش و آزاد می‌شوند. نقاط برش معمول شامل Arg-Lys، Arg-Arg، Lys-Arg هستند. عمل برش توسط شش گروه از آنزیم‌های پروتئولیتیک انجام می‌شود. به عنوان مثال ماده P که محصول پروتئولیتیک Tac1 می‌باشد، بوسیله متالواندوپپتیدازهای غشایی (metalloendopeptidase (MME)) غیر فعال می‌شود (۹). هم چنین در تمام تاکی کینین‌ها، پایانه C آمیده است که این وضعیت برای فعالیت بیولوژیکی آنها بسیار مهم است زیرا پپتیدهای دآمیده عملاً غیرفعال هستند (۴). آمیداسیون C ترمینال بعد از برش انجام می‌شود و در این فرآیند اسید آمینه گلایسین، دهنده گروه آمید به متیونین است (۴). با توجه به پدیدار شدن شواهد مختلف مبنی بر دخالت تاکی کینین‌ها در اختلالات و بیماری‌هایی همچون سرطان‌ها، بیماری‌های التهابی و تلاش مستمر محققین برای شناخت تاکی کینین‌ها و گیرنده‌های آنها، مطالعه حاضر با هدف بررسی ساختار، عملکرد و نقش تاکی کینین‌ها و گیرنده‌های آنها با تمرکز بر سیستم‌های اصلی بدن انسان انجام شد.

گیرنده‌های تاکی‌کینین

تاکی‌کینین‌ها اثرات بیولوژیک خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های پروتئینی خاصی به نام گیرنده‌های نوروکینین انجام می‌دهند تاکی‌کینین‌ها و گیرنده‌های آنها بطور وسیع در سیستم‌های مختلف بدن انسان مانند سیستم عصبی، قلبی-عروقی، ادراری-تناسلی و سیستم ایمنی بیان می‌شوند (۵) و دارای الگوی ساختاری یکسانی متشکل از هفت ناحیه آب‌گریز غشاء گذر (Hydrophobic Transmembrane Domain (TM))، سه لوب خارج سلولی، سه لوب داخل سلولی و یک انتهای آمینوی خارج سلولی و انتهای کربوکسی سیتوپلاسمیک بوده و متعلق به فوق خانواده G پروتئین (G-Protein Coupled Receptor (GPCR)) هستند (۸). گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G در تنظیم بسیاری از عملکردهای سلولی، از جمله تکثیر سلولی، بقا و تحرک، حس بویایی، تهوع، و افسردگی نقش دارند و اخیرا به عنوان گیرنده‌های کلیدی در رگ‌زایی، متاستاز و رشد تومور شناخته شده‌اند. سه نوع اصلی گیرنده‌های نوروکینین وجود دارد که به نام‌های NK1R، NK2R و NK3R شناخته می‌شوند (۱۲). گیرنده نوروکینین-۱، گیرنده اصلی پپتیدهای خانواده تاکی‌کینینی می‌باشد. ماده P اصلی ترین لیگاند این گیرنده در پستانداران بوده و دارای بالاترین میزان تمایل به این گیرنده است. گیرنده نوروکینین-۱ در سیستم عصبی و بافت‌های محیطی یافت می‌شود و در پاسخ‌های سلولی همانند انتقال درد، ترشحات اندوکراین و پاراکراین، انبساط عروق و تنظیم تکثیر سلولی نقش دارد (۵). تاکی‌کینین‌های مختلف تمایل اتصالی متفاوتی برای گیرنده‌های نوروکینین دارند؛ این تمایل اتصال به این ترتیب است که برای گیرنده نوروکینین ۱ (NK1R): $SP > NKB > NKA > NP\gamma-NPK-NKA$ ، برای گیرنده نوروکینین ۲ (NK2R): $SP > NKB > NKA > NP\gamma-NPK-NKA$ ، و برای گیرنده نوروکینین ۳ (NK3R): $NP\gamma-NPK-NKA > NKB > NKA > SP$ به عنوان تاکی‌کینین با بیشترین تمایل برای NK1R شناخته شده است؛ همچنین NKA و NKB بیشترین تمایل را بترتیب برای گیرنده‌های NK2R و NK3R دارند (۹).

تاکی‌کینین‌های مختلف با اتصال به گیرنده‌های یکسان ممکن است مسیرهای پیام‌رسانی (سیگنالینگ) مختلفی را فعال نمایند و برون‌ده فیزیولوژیک متفاوتی داشته باشند. مسیرهای پروگزیمال اصلی که بوسیله تاکی‌کینین‌ها فعال می‌شوند عبارتند از: (۱) فعال‌سازی فسفولیپاز C که منجر به تشکیل اینوزیتول تری فسفات و دی‌آسیل گلیسرول می‌گردد و این دو پیام‌رسان ثانویه به ترتیب باعث آزاد سازی نخاير درون سلولی Ca^{2+} و فعای شدن پروتئین کیناز C می‌شوند، (۲) فعال سازی آدنیلات سیکلاز که منجر به افزایش cAMP و در نهایت تحریک پروتئین کیناز A می‌گردد و (۳) فعال سازی فسفولیپاز A₂ و تشکیل آراشیدونیک اسید به عنوان پیش‌ساز واسطه‌های التهابی لیپیدی (۱۳). به عنوان مثال، در اثر آسیب رسیدن و یا تحریک سلولی، ماده P با فعال کردن NK-1R باعث فعال شدن PI3K (Phosphatidylyl Inositol-3-kinase) و هیپودرولیز فسفوانوزیتید، جابجایی کلسیم (۱۱) و فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی NF-κB (Nuclear factor kappa-light-chain-) و MAP Kinase (Mitogen-activated protein kinase) می‌گردد. همچنین ماده P می‌تواند با فعال‌سازی سایر رسپتورها مانند رسپتورهای دارای فعالیت تیروزین کینازی (به عنوان مثال رسپتورهای خانواده ErbB) و EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)) و HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) از طریق NK-1R، باعث انتقال پیام توسط آنها شود (۱۴). هم چنین در سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های عصبی روده، و یا سلول‌های ایمنی بدن، تاکی‌کینین‌ها با فعال کردن گیرنده‌های نوروکینینی، باعث تحریک ترشح مایعات و الکترولیت‌ها از اپیتلیوم روده می‌شوند. این مکانیسم، نیروی محرکه و پاسخ ترشحي محافظ در برابر عفونت را تسهیل می‌کند. به عنوان مثال، در مخاط ژژنوم میمون‌های آلوده به کریپتوسپوریدیوم پاروم (که انگل تک‌یاخته می‌تواند در بیماران مبتلا به نقص ایمنی باعث اسهال شدید شود (۱۱)) ماده P و NK1R افزایش پیدا می‌کنند و ترشح کلر و سوءجذب گلوکز را میانجی‌گری می‌-

دستگاه گوارش

اگرچه تاکای کینین‌ها در سلول‌های ایمنی روده و سلول‌های انتروکرومافین پیدا شده‌اند، اما منبع اصلی آنها اعصاب روده‌ای و فیبرهای عصبی از ریشه پشتی و گانگلیون واگ هستند. این فیبرها، نزدیک سلول‌های بیان‌کننده NK1R هستند. NK1R توسط سلول‌های عصبی روده، سلول‌های بینابینی کاجال، سلول‌های اپیتلیال و لنفوسیت‌ها و ماکروفاژهای لامینای پروپیا بیان می‌شود. NK2R در رگ‌های واریسی عصبی، میوسیت‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال بیان می‌شوند، و NK3R عمدتاً در سیستم عصبی بیان می‌شود. موقعیت تاکای کینین‌ها و گیرنده‌های آنها با تنظیم فرآیندهای انتقال عصبی، تحرک، ترشح، التهاب و درد سازگار هستند (۱). در مجاری معدی- روده‌ای تاکای کینین‌ها نوروترانسمیترهای پپتیدی هستند که ترشح، حرکات و اعمال عروقی لوله گوارش را تنظیم می‌کنند. فعال شدن گیرنده‌های NK1 و NK2 در اپی‌تلیوم باعث ترشح مایعات می‌شود. تاکای کینین‌ها در اعصاب تحریکی عضلات، همراه با استیل‌کولین به عنوان نوروترانسمیتر همکار عمل می‌کنند. هم‌چنین در مسیرهای صعودی و نزولی تأثیرگذار بر حرکات لوله گوارش، تاکای کینین‌ها از طریق گیرنده‌های NK1 و NK3 در کاهش انتقال پیام‌های تحریکی در سیناپس‌های عصبی-عصبی مشارکت دارند. هم‌چنین تاکای کینین‌ها در انتقال پیام اعصاب آوران نخاعی نقش دارند. این اعصاب در پاسخ روده به التهاب نقش دارند. در طی التهاب لوله گوارش، گیرنده‌های تاکای کینین موجود بر روی سلول‌های ایمنی بافتی لوله گوارش فعال می‌شوند (۲). شواهد فراوانی دلالت بر نقش تاکای کینین‌ها در التهاب روده دارد از جمله تراوش پلازما، هجوم گرانولوسیت‌ها، تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و صدمه بافتی (۱). هم‌چنین تاکای کینین‌ها در پاسخ به عفونت، در واکنش‌های التهابی از جمله تشکیل گرانولوم شرکت می‌کنند و بدین طریق در کانون‌های التهابی مزمن از گسترش عوامل عفونی جلوگیری می‌کنند (۱۷).

کنند و باعث بهبود اسهال می‌شوند (۱۵). به طور کلی نتیجه فعال سازی NK-1R توسط SP، القای تکثیر سلول، ایجاد اثرات آپوپتوزی و القای مهاجرت سلولی است (۱۴).

عملکردهای فیزیولوژیک تاکای کینین‌ها

امروزه مشخص شده است که تاکای کینین‌ها دارای انواع اثرات در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک هستند (۴). اولین بار با مطالعه بر روی روده، شواهدی قوی در رابطه با نقش تاکای کینین‌ها در انتقال پیام بدست آمد (۲). تاکای کینین‌ها بطور وسیع در سیستم عصبی مرکزی و محیطی و در سلول‌های سیستم‌های غیر عصبی همانند سلول‌های ایمنی، کبد، ریه، جفت و تمام مایعات بدن مانند خون، مایع مغزی-نخاعی، شیر و ... وجود دارند و از طریق اتصال به گیرنده‌های خود بسیاری از عملکردهای پاتوفیزیولوژیک سیستم عصبی مرکزی را (مانند رفتار احساسی، استرس، افسردگی، اضطراب، بیخوابی، استفراغ، میگرن، اعتیاد به الکل، تشنج و تحلیل نورون‌ها را تنظیم می‌نمایند.

علاوه بر ایفای نقش در سیستم‌های عصبی مرکزی و محیطی به عنوان نوروترانسمیتر، تاکای کینین‌ها و گیرنده‌های آنها در ارتباط سالم و صحیح بین سیستم‌های عصبی و تنفسی، قلبی-عروقی، ایمنی، اندوکراین، سیستم‌های گوارشی و مجاری ادراری-تناسلی نقش‌های مهمی بر عهده دارند و در سازگاری و هماهنگی مغز و بافت‌های غیرمغزی، فرآیندهای درد، التهاب، التهاب کبدی، مسمومیت کبدی، انسداد صفراوی، خارش، التهاب عضله قلبی، التهاب برونش‌ها، سقط جنین، عفونت‌های باکتریایی و ویروسی همانند عفونت HIV مشارکت می‌نمایند و نقش مهمی در فرآیندهای سرطانی مانند تکثیر سلول‌های توموری، اثرات ضد آپوپتوزی در سلول‌های توموری، رگ زایی، مهاجرت سلول‌های توموری برای تهاجم، نفوذ و متاستاز بر عهده دارند (۳، ۱۶). در زیر به اختصار نقش تاکای کینین‌ها در برخی از سیستم‌های اصلی بدن انسان بررسی خواهد شد.

باشد. مطالعات جدید پیشنهاد می‌کنند که سطح پیش ماده P بعد از سکتة قلبی حاد مارکر پیش آگهی خوبی برای مرگ، عود سکتة قلبی حاد یا نقص قلبی می‌باشد (۲۱).

سیستم تنفسی

پایانه‌های عصبی محتوی NKA و SP، عروق، عضلات صاف، اپتلیوم و غدد ترشحاتی را تغذیه می‌کنند. عصب‌های حسی حاوی نوروپپتید، بینی و حنجره را عصب دهی می‌کنند و در عطسه و سرفه مشارکت دارند. مطالعات نشان داده اند که ماده P و گیرنده نوروکینین-۱ در پاتوژنز سرفه مزمن دخالت دارند و سطح سرمی آنها در بیماران دارای سرفه های مزمن در حضور آپریپیتانت (Aprepitant) نسبت به افراد نرمال بالاتر بود (۲۲). مانند بسیاری از بافت‌ها، SP و NKA نشت پلاسما و ارتشاح گرانولوسیت‌ها را در راه‌های هوایی بوسیله فعال کردن NK1R روی اندوتلیال مویرگ‌های سیاهرگی تحریک می‌کنند. تاکی‌کینین‌ها همچنین ترشحات غدد سروموکوس در مجاری تنفسی را تحریک می‌کنند (۲۳). این فعالیت‌های پیش التهابی SP و NKA، منجر به طراحی آنتاگونیست‌های NK1R به منظور درمان بیماری‌های التهابی مجاری تنفسی گردیده است (۱). شواهد قوی وجود دارد که SP و NKA اگزوزن می‌توانند باعث انقباض برونش انسان شوند. البته ممکن است تاکی‌کینین‌های اندوژن چنین اثری نداشته باشند که این موضوع ممکن است به علت انتشار ناکافی تاکی‌کینین‌ها، فاصله زیاد فیبرهای عصبی از میوسیت‌ها یا مواد منتشره از سلول‌های ایمنی باشد (۱). انبساط بیش از حد بافت ریه در طول تهویه مکانیکی می‌تواند باعث رها شدن سایتوکاین‌ها شود و SP، در التهاب ریه القا شده توسط ونتیلاتور و آسیب ایجاد شده توسط مکانیسم‌های وابسته به NK1R نقش دارد (۲۴).

میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس عمدتاً به دلیل ابتلا به عفونت‌های مزمن باکتریایی در راه‌های هوایی است. SP واسطه پاسخ موضعی به کپسایسینوئیدها از طریق مکانیسم فعال سازی CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) و کانال‌های پتاسیمی می‌باشد، که در

یافته‌های حاصل از مطالعات جدید با تکنیک‌های ایمنو هیستوشیمیایی پیشنهاد می‌کنند ماده P نقش مهمی در عملکرد هسته‌ای و سرطان معده دارد و میزان بیان هسته‌ای آن در سلول‌های سرطانی معده بالاتر از سلول‌های نرمال است. در سرطان معده، ماده P پس از اتصال به گیرنده نوروکینین-۱ از خود اثرات تکثیری بروز می‌دهد که این اثرات در به صورت وابسته به غلظت در حضور آنتاگونیست‌های گیرنده نوروکینین-۱ مهار می‌شوند (۱۸).

سیستم قلبی-عروقی

مطالعات نشان داده‌اند ماده P قادر به تنظیم رگ‌زایی می‌باشد. در بیماران مبتلا به ناهنجاری‌های عروقی مختلف، توزیع گیرنده نوروکینین-۱ یکسان و بیشتر در سیتوپلاسم می‌باشد اما الگوی توزیع ماده P در ناهنجاری‌های عروقی مختلف متفاوت می‌باشد به عنوان مثال در اختلالاتی مانند ناهنجاری‌های سیاهرگی و همانژیوما بیشتر در هسته و در اختلالاتی همانند ناهنجاری‌های مویرگی و همانژیوم مادرزادی با گسترش سریع RICH (Rapidly involuting congenital hemangioma) بیشتر در سیتوپلاسم توزیع می‌شود (۱۹، ۲۰). هم‌چنین ماده P فشارخون را کاهش می‌دهد. ماده P و NKA فشارخون سیستولیک را تغییر نمی‌دهند اما فشارخون دیاستولیک را کاهش می‌دهند و هم‌چنین ضربان قلب و دمای بدن را افزایش داده و باعث سرخ‌شدن پوست می‌شوند. تزریق ماده P با سرعت (۳-۴۵۰ pmol/kg/min) باعث القای افزایش وابسته به دوز برون‌ده قلبی می‌گردد که علت اصلی آن افزایش حجم ضربه‌ای قلب می‌باشد. در انسان ماده P به عنوان گشادکننده قوی عروق عمل می‌کند. تزریق (۰/۷ pmol/kg/min) در سرخرگ بازویی، باعث افزایش جریان خون جلو بازو به همراه افزایش مصرف اکسیژن جریان خون عضلانی و پوستی می‌شود. با تزریق (۷۰ pmol/kg/min)، تاکی‌کاردی و قرمزی و برافروختگی پوست همراه با احساس گرما بویژه در نواحی گردن و سر مشاهده شده است (۱۱). پیش ماده p (ProSP) مارکر جایگزین پایداری برای ماده P ناپایدار و حساس می-

است اتساع عروق خونی جفت با واسطه NK1R را در دوران بارداری القا کند و باعث انقباض عروق سیستمیک به واسطه NK3R شود که منجر به فشار خون بالا می‌شود. سطح بالای NKB ممکن است یک مارکر تشخیصی برای پره اکلامپسی باشد (۳۱). در تخمدان، تاکای کینین‌ها ترشح استروئید را کنترل می‌کنند و ممکن است نقشی در تحریک رشد تخمک داشته باشند (۳۲). هم چنین مطالعات جدید نشان داده‌اند که کل سیستم تاکای کینینی شامل ماده P، هموکینین-۱، گیرنده نوروکینین-۱ و گیرنده نوروکینین-۲ و گیرنده نوروکینین-۳ در تخمدان انسان (در سلول‌های گرانولوزای انسان و سلول‌های کومولوس) بیان می‌شوند و بطور هماهنگ با سیستم کیسپتین/گیرنده کیسپتین (Kisspeptin) عملکرد سلول گرانولوزا را در رحم کنترل می‌کنند که برای تولید مثل ضروری هستند (۳۳). Tac1، Tac3 و Tac4 توسط اسپرم انسان نیز بیان می‌شوند، و تاکای کینین‌ها تحرک اسپرم را بوسیله مکانیسم‌های وابسته به NK1R و NK2R افزایش می‌دهند. اسپرم نیز آنزیم نپریلین را که کاهنده ماده P است، بیان می‌کند و مهار این آنزیم تخریب تاکای کینین‌های اندوژن را مهار می‌کند (۳۴). اپیدیدیم نیز ماده P را تولید می‌کند که باعث تحریک تحرک اسپرم و افزایش شدت انقباض مجرای واژو دفران می‌شود (۳۵). SP و NKA در غلظت‌های کم در پروستات موش و خوچه هندی، و با مقدار زیادی در پروستات سگ وجود دارد؛ اما در انسان وجود ندارد. با این حال، mRNA های Tac1، Tac3 و Tac4 در پروستات انسان شناسایی شده است (۳۵).

دستگاه پوششی و پوست

SP و NKA در اعصاب حسی پوست حضور دارند. فیبرهای عصبی آزاد کننده تاکای کینین، درم و اپیدرم و همچنین عروق خونی درم، کراتینوسیت‌ها، ماست سل‌ها، سلول‌های دندریتیک، و فولیکول‌های مو را عصب‌دهی می‌کنند. بسیاری از عوامل آگروژن و آندوژن از جمله محرک‌های فیزیکی (گرما، اشعه ماوراء بنفش، خاراندن)، مواد آلرژی زا، و واسطه‌های التهابی (برادی کینین، پروستاگلاندین‌ها، پروتازها، سایتوکاین)

نهایت منجر به ترشح مایع از غدد سروموکوس می‌شود. غدد سروموکوس در بیماران سیستمیک فیبروز به SP پاسخ نمی‌دهند. بنابراین پاسخ ترشحات ناقص به SP می‌تواند در اختلال در ترشح مجاری تنفسی نقش داشته باشد که زیر بنای آسیب شناسی بیماری سیستمیک فیبروزیس است (۱).

دستگاه ادراری تناسلی

اعصاب آوران پشتی حاوی SP و NKA، یوروتلیوم، عضلات و عروق خونی دیواره لگنچه کلیه، حالب و مثانه را عصب‌دهی می‌کنند. در دیواره لگنچه کلیه، اندوتلین ۱ و PGE2 (Prostaglandin E2) انتشار SP از اعصاب حسی را تحریک می‌کنند، در حالی که آنژیوتانسین اثرات PGE2 را خنثی می‌کند (۲۵). تاکای کینین‌ها انقباض عضله صاف میز نای در انسان را عمدتاً از طریق فعال کردن NK2R تحریک می‌کنند. در مثانه، NK1R در عروق خونی، اروتلیوم و لایه‌های عضلانی پیدا شده است. تراکم فیبرهای حاوی SP در مثانه بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس افزایش داشته که ممکن است در فعالیت بیش از حد عضله دترسور نقش داشته باشند. آنتاگونیست‌های NK1R یک پتانسیل درمانی برای سندرم مثانه بیش از حد فعال در زنان یائسه نشان داده‌اند (۲۶).

تاکای کینین‌ها و همه گیرنده‌های آنها در رحم نیز حضور دارند و میزان آنها در دوران بارداری تغییر می‌کند که توسط استروئیدهای تخمدان تنظیم می‌شوند (۲۷). NK2R گیرنده غالب در انقباض رحم است، و فعال سازی آن تحت تنظیم شدید در دوران بارداری است. با این حال، NK1R در رحم می‌تواند واسطه پاسخ‌های التهابی باشد که ممکن است منجر به سقط جنین شود (۲۸). NKB در جفت انسان حضور دارد و افزایش سطح جفتی NKB و Tac3 می‌تواند در پره اکلامپسی و فشار خون بالا در اواخر حاملگی نقش داشته باشد (۲۹). اگر چه سطوح جفتی NKB در طول بارداری نرمال افزایش و پس از زایمان کاهش می‌یابد، میزان آنها پس از زایمان زودرس بیشتر افزایش پیدا می‌کند (۳۰) که نشان می‌دهد تنظیم NKB در دوران حاملگی برای بارداری طبیعی مهم است. NKB ممکن

افزایش می‌دهد و تجزیه فیبرین را کاهش می‌دهد (۲۱). ماده P فعالیت و عملکرد نوتروفیل‌ها را تنظیم می‌کند و می‌تواند تولید و نفوذ آنها را در بافت‌های ملتهب کنترل کند. بنابراین ماده P تولید و انتشار سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها، آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئاز و گونه‌های فعال اکسیژن از نوتروفیل‌ها را تحریک می‌کند و فاگوسیتوز باکتری را افزایش می‌دهد (۴۱). SP و NK1R در فرآیندهای بعد از التهاب مثل فیبروز یا التیام هم نقش دارند (۴۲). چسبندگی فیبروز در حفره شکمی همواره بعد از جراحی روده اتفاق می‌افتد. اگر چه این چسبندگی خوش خیم است، اما می‌تواند باعث درد احشایی و حتی ناباروری در زنان شود. اعمال پیش التهابی SP و فعال سازی NK1R در طول دستکاری‌های جراحی در حفره شکمی می‌تواند از طریق محدود کردن تجزیه فیبرین که باعث می‌شود چسبندگی فیبروزی ادامه پیدا کند، شکل‌گیری چسبندگی را گسترش دهد (۴۳).

در بیماری میلو فیبروز که اغلب همراه با التهاب و شرایط نئوپلاستیک می‌باشد سطح افزایش یافته ماده P و $TGF-\beta$ سلول‌های دندریتیک انسان نیز NK1R و NK2R (۴۵) را بیان می‌کنند. در ریه، SP پاسخ ریوی به آنتی‌ژن‌های استنشاقی را از طریق افزایش بکاربردن سلول‌های دندریتیک تنظیم می‌کند (۴۶). ماست سل‌ها در بسیاری از بافت‌ها، ارتباط نزدیکی با اعصاب حسی SP مثبت دارند و ارتباط دوطرفه‌ای بین نورون‌های حسی اولیه و ماست سل‌ها وجود دارد، که به موجب آن نوروپپتیدهای حسی، ماست سل‌ها را برانگیخته می‌کنند و محصولات ماست سل‌ها نیز انتشار نوروپپتیدها را کنترل می‌کنند (۱). ماده P انتشار TNF α (Tumor Necrosis Factor) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی از ماست سل‌ها را القاء می‌کند و در نتیجه در التهاب، مصنوعیت و رگ‌زایی مشارکت می‌کند. بررسی‌های دیگر نشان می‌دهد که ماده P، آزاد شدن واسطه-هایی مانند هیستامین را از ماست سل‌های پوست تحریک می‌کند (۴۷). ائوزینوفیل‌ها نیز ارتباط نزدیکی با نورون‌های SP

می‌توانند آزاد شدن تاکی‌کینین‌ها از اعصاب محیطی در پوست را تحریک کنند (۱). فولیکول‌های مو نیز تاکی‌کینین‌ها، NKR ها و اندوپپتیدازها را بیان می‌کنند، و در ریزش مو ناشی از استرس و خودایمنی نقش دارند (۳۶). مشاهدات از بیوپسی پوست انسان و فولیکول‌های مو در محیط کشت نشان داده است که ماده P تولید پرولاکتین را که برای رشد مو لازم است، کاهش می‌دهد (۳۷). فیبروبلاست‌های پوست انسان نپریلیزین ترشح می‌کنند که بوسیله IL-22 (Interleukin22) و IL-1 β تقویت می‌شود. نپریلیزین در پوست و زخم بیماران دیابتی افزایش می‌یابد که همراه با نوروپاتی محیطی می‌تواند در اختلال بهبود زخم نقش داشته باشند (۳۸).

سیستم ایمنی و التهاب

شواهد قانع کننده‌ای برای نقش تاکی‌کینین‌ها در تنظیم عملکرد ماکروفاژها در طول بهبود زخم، التهاب، بیماری‌های خودایمنی و عفونت وجود دارد (۳۹). ماده P و هموکینین-۱ (آنالوگ طبیعی آن) عملکردهای همپوشانی دارند و بخشی از مدار تنظیمی ماهرانه ایمنی در بدن انسان می‌باشند. این پپتیدها بوسیله لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و در برخی مواقع سلول‌های B تولید می‌شوند و از اجزای مهم سیستم پاسخ ایمنی در بیماری‌های عفونی و بیماری التهابی روده هستند. سلول‌های T، ماکروفاژها و احتمالاً دیگر انواع سلول‌های ایمنی قادر به تولید گیرنده نوروکینین-۱ هستند. چندین سیتوکین مانند IL-12، IL-18 و TNF- α علاوه بر فعال سازی گیرنده آنتی‌ژن سلول T، بیان گیرنده نوروکینین-۱ را در سلول‌های T القاء می‌کنند در حالیکه IL-10 نمایش این گیرنده را مسدود می‌کند. در سلول‌های T، $TGF-\alpha$ داخل سازی کمپلکس NKR1/SP را به تأخیر می‌اندازد و به سیگنال‌دهی قوی‌تر گیرنده منجر می‌گردد. IL-12 و IL-23 باعث تحریک سلول‌های T و ماکروفاژها برای تولید ماده P می‌شوند. یکی از عملکردهای ماده P و گیرنده نوروکینین-۱ افزایش تولید IL-17 و IFN- γ بوسیله سلول‌های T و در نهایت تقویت پاسخ پیش التهابی می‌باشد (۴۰). ماده p اثرات پیش التهابی دارد و تجمع پلاکت‌ها و قدرت لخته را

مذکور را مهار می‌کند (۵۲). گیرنده نوروکینین-۱ در سیستم عصبی و بافت‌های محیطی یافت می‌شود و در پاسخ‌های سلولی همانند انتقال درد، ترشحات اندوکراین و پاراکراین، انبساط عروق و تنظیم تکثیر سلولی نقش دارد. گیرنده نوروکینین-۱ به عنوان تعدیل‌کننده عصبی دخیل در هموستاز مغز عمل می‌کند و در فرآیندهای انتقال پیام اعصاب حسی توام با افسردگی، استرس، اضطراب، بیخوابی نقش دارد. گیرنده نوروکینین-۱ و ماده P در نواحی مغزی دخیل در رفلکس استفراغ وجود دارند (۵). مطالعات اخیر بر روی نحوه توزیع ماده P و گیرنده نوروکینین-۱ در نقاط تماس مخاطی داخل بینی و نقاط غیری تماسی نشان داده است که ماده P در هر دو نقطه تماسی و غیر تماسی در سیتوپلاسم سلولهای اپتلیالی آسینی بافت مخاطی توزیع می‌شود اما میزان توزیع آن در نقطه تماس مخاطی بیشتر از نقطه غیر تماسی بافت مخاطی داخل بینی است. هم چنین سطح mRNA ماده P و گیرنده نوروکینین-۱ در ناحیه تماسی بطور معنی داری بالاتر از سطح آنها در ناحیه غیر تماسی بود و بنظر می‌رسد که بین توزیع ماده P و گیرنده نوروکینین-۱ و بروز سردردهای نقطه تماس مخاطی داخل بینی ارتباط وجود دارد (۵۳).

تاکی‌کینین‌ها در سرطان

سیستم ماده P و گیرنده نوروکینین-۱ نقش مهمی در فرآیندهای سرطانی مانند تکثیر سلول‌های توموری، اثرات ضد آپوپتوزی در سلول‌های توموری، رگ زایی، مهاجرت سلول‌های توموری برای تهاجم، نفوذ و متاستاز بر عهده دارد (۱۶). افزایش تاکی‌کینین‌ها و رسپتورهایشان در سرطان پستان (۵۴)، نوروبلاستوما، لوکمی، ملانوما، آستروسیتوما و گلیوما، و بسیاری از انواع دیگر تومورها گزارش شده است (۵۵، ۵۶). در سلول‌های توموری سینه بیان گیرنده نوروکینین-۱ بالاتر از بافت‌های نرمال می‌باشد و بنابراین بررسی بیان آن به عنوان فاکتور پیش‌آگهی قوی در رابطه با درجه تومور پیشنهاد شده است (۵۴). تاکی‌کینین‌ها می‌توانند در مراحل مختلف سرطان نقش داشته باشند (۳). مهم‌ترین نقش احتمالی تاکی‌کینین‌ها در

مثبت در بیماری‌های التهابی دارند (۴۸). لنفوسیت‌های T نیز در طول التهاب و عفونت، SP را سنتز و NK1R را بیان می‌کنند؛ و SP تکثیر لنفوسیت‌های T، انتشار سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها و فعالیت کشندگی را تنظیم می‌کند (۴۹). این تنظیم ممکن است در توسعه بیماری‌های خود ایمنی اهمیت داشته باشد. تاکی‌کینین‌ها می‌توانند با اثر روی NK2R پاسخ ایمنی وابسته به سلول‌های دندریتیک را فعال کنند که موجب افزایش تولید IFN- γ (Interferon gamma) و IL-2 بوسیله سلول‌های CD4⁺ T می‌شوند (۴۵). به علاوه مطالعات جدید نشان داده‌اند که مسدود کردن مسیر گیرنده نوروکینین-۱ در عفونت HIV در کنترل فعال‌سازی مونوسیت‌ها و کاهش مارکرهای التهابی نقش دارد. این مطالعات گزارش نموده‌اند که در بیماران مبتلا به عفونت HIV، تیمار با آپریپیتانت باعث کاهش تعداد CD4(+) و سطح پلاسمایی ماده P و CD163 محلول شده است (۵۰).

دستگاه اسکلتی

افزایش سطوح سرمی و سینوویال ماده P در بیماران مبتلا به دیسپلازی تکاملی لگن (Developmental dysplasia of the hip) (DHH)) مشاهده شده است و ممکن است با کاهش عملکرد و حس درد مزمن در مفصل لگن همراه باشد. با توجه به نتایج حاصل از مطالعات جدید به نظر می‌رسد افزایش ماده P و گیرنده آن، در پیشرفت دیسپلازی تکاملی لگن به دیسپلازی تکاملی لگن همراه با استئوآرتریت نقش داشته باشد (۵۱).

دستگاه عصبی

ماده P علاوه بر آزاد سازی و بروز اثرات تحریکی در سیستم عصبی مرکزی، در سیستم عصبی محیطی در پاسخ به صدمه بافتی بوسیله نوسیسپتورها یا همان گیرنده‌های حسی پاسخ دهنده به صدمات بافتی (Nociceptor) تولید و آزاد می‌شود و برضد گیرنده حسی صدمه بافتی (اثر بی‌حسی با منشأ داخلی) عمل می‌کند. ماده P با واسطه نوروکینین-۱ آزاد سازی داخل سلولی گونه‌های فعال اکسیژن را تحریک می‌کند و از طریق سیستم وابسته به اکسیداسیون-احیا، به سرعت کانال‌های کلسیمی وابسته با ولتاژ نوع T موجود در گیرنده‌های حسی

NK1 حاصل می‌گردد (۱۰). همچنین آنتاگونیست‌های رسپتور NK1 پیشرفت متاستاتیک سلول‌های بیان‌کننده‌ی رسپتور را مهار می‌کند. آنتاگونیست‌های رسپتور NK1 باعث القای مهار رشد از طریق القای آپوپتوز در سلول‌های تومورال می‌شود. این آنتاگونیست‌ها تکثیر اندوتلیال را مهار کرده و باعث مهار نئوآنژیوژنز سرطان می‌شوند. همچنین فعالیت متاستاتیک تومور با مهار مهاجرت سلولی القاء شده توسط تاکای کینین‌ها، به وسیله‌ی این آنتاگونیست‌ها قابل مهار است. توجه به این نکته مهم است که اثرات آنتاگونیست‌های NK1 به صورت وابسته به دوز می‌باشد و اثرات آنتی‌تومورال آن در دوزهای بسیار بالا ظاهر می‌شود. این آنتاگونیست‌ها نیمه‌عمر بالایی دارند. عملکرد این آنتاگونیست‌ها انتخابی بوده و بیشتر روی سلول‌های تومورال تاثیر می‌گذارند چون در این سلول‌ها بیان رسپتورهای NK1 بیشتر از سلول‌های نرمال است (۱۴). با توجه به اثرات متعدد تاکای کینین‌ها، آنتاگونیست‌های رسپتور NK1 علاوه بر موثر بودن به عنوان یک داروی ضد سرطان، طیف وسیعی از اثرات مفید دیگر را دارا می‌باشند و بدون شک باید به عنوان یک عامل ضدنئوپلاسم جدید در بین استراتژی‌های مدرن درمان سرطان مورد توجه قرار بگیرند. در نتیجه، اثر بالقوه‌ی ضد سرطانی این داروها می‌تواند با اثرات ضد التهاب، ضد درد، ضد افسردگی، ضد هیجان و ضد تهوع این داروها در هم آمیزد (۱۴).

نتیجه‌گیری

اگرچه عملکرد ارگان‌ها و سیستم‌های مختلف در سلامت و بیماری به طور کامل به سیستم تاکای کینین‌ژیک بستگی ندارد، اما به نظر می‌رسد تاکای کینین‌ها یکی از بازوان اصلی مکانیسم‌های پیچیده‌ی هستند که عملکرد بدن را تنظیم می‌کنند. تلاش برای شناخت تاکای کینین‌ها و گیرنده‌های آنها ادامه داشته و بر مطالعات بر روی GPCRs تأثیر گذاشته است. امروزه دانش ساختار، عملکرد و تنظیم تاکای کینین‌ها، باعث هدایت مطالعات به سمت نوروپپتیدها گردیده و از طرف دیگر اطلاعات جدید در خصوص ویژگی‌ها، حمل و نقل و مسیرهای پیام‌رسانی گیرنده‌های تاکای کینین‌ها و شواهد مختلف مبنی بر دخالت آنها

پاتولوژی سرطان‌ها، توانمندی آنها در تعدیل نفوذپذیری عروق ریز، انتقال لکوسیت‌ها در جریان خون و رگ‌زایی می‌باشد. تومورهایی که رسپتورهای NK را بیان می‌کنند، مانند نوروبلاستوما، سرطان پانکراس و ملانوما، از مسیرهای سیگنالینگ که توسط تاکای کینین‌ها در سلول‌های طبیعی القا می‌شود، جهت تکثیر و بقای سلولهای سرطانی و انتشار سایتوکاین‌ها و فاکتورهای محلول مناسب جهت رشد تومور سوء استفاده می‌کنند. در نوروبلاستوما، سرطان پستان و پروستات، تاکای کینین‌ها متاستاز تومور به مغز استخوان را تسهیل می‌کنند (۵۷). به تازگی مشخص شده است که گیرنده نوروکینین-۱ در حفظ و نگهداری محیط مطلوب تومور نقش دارد و مسدود کردن آن موجب مهار رشد تومور می‌شود (۳، ۱۴، ۲۰، ۵۴-۵۶). مطالعات اخیر نشان داده‌اند ماده P در طی انسداد مجاری صفراوی از طریق فعال نمودن گیرنده نوروکینین-۱ رشد سلول‌های مجرای صفراوی را افزایش می‌دهد. ماده P ترشح شده از سلولهای کولانژیوکارسینوما (cholangiocarcinoma (CCA)) به روش اتوکراین باعث رشد این سلول‌ها می‌شود. بنابراین بنظر می‌رسد جلوگیری از ترشح ماده P و انسداد مسیر سیگنال‌دهی گیرنده نوروکینین-۱ در کنترل و مدیریت کولانژیوکارسینوما مؤثر باشد (۹). محققین اثبات نموده‌اند که بیان ماده P و گیرنده نوروکینین-۱ در بافت سرطانی رحم بطور معنی‌داری بالاتر از بیان آنها در بافت رحم طبیعی می‌باشد و توزیع بافتی گیرنده نوروکینین-۱ ارتباط معنی‌داری با درگیری غدد لنفاوی بیماران مبتلا به سرطان رحم دارد اما با اندازه تومور ارتباط معنی‌داری ندارد (۳).

با توجه به ارتباط سیستم سیگنالینگ SP/NK1 و سرطان، در دهه‌های اخیر تلاش‌های زیادی برای توسعه مهارکننده‌های درمانی رسپتور NK1 انجام شده است. اثر آنتی‌تومور آنتاگونیست‌های NK1 روی رده‌های سلولی سرطان‌های نوروبلاستوم، گلیوما، ملانوما، رتینوبلاستوما، سرطان پانکراس، حنجره، معده، کولون و لوکمی در مطالعات نشان داده شده است. عملکرد این آنتاگونیست‌ها با مهار انتخابی رسپتور

تضاد منافع

در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافعی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

مشارکت نویسندگان:

(۱) مفهوم پردازی و طراحی مطالعه، یا جمع آوری داده‌ها، یا تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها: دکتر سید اسحاق هاشمی (۸۰٪) و دکتر حمیدرضا میری (۲۰٪)

(۲) تهیه پیش نویس مقاله یا بازبینی آن جهت تدوین محتوای اندیشمندان: دکتر حمیدرضا میری (۶۰٪) و دکتر سید اسحاق هاشمی (۴۰٪)

(۳) تایید نهایی دستنوشته پیش از ارسال به مجله: دکتر سید اسحاق هاشمی (۵۰٪) و دکتر حمیدرضا میری (۵۰٪).

در اختلالات و بیماری‌هایی همچون سرطان‌ها، بیماری‌های التهابی، درد و تهوع، صنایع داروسازی را به سمت ساخت داروهای جدید بر مبنای آنتاگونیست‌های گیرنده‌های نوروکینینی سوق داده است. با توجه به این‌که تاکی‌کینین‌ها اغلب هماهنگ با GPCRs عمل می‌کنند، ممکن است داروهایی که همزمان بر ضد عملکرد تاکی‌کینین‌ها و گیرنده‌های GPCR اثر می‌کنند مؤثرتر، اختصاصی‌تر و با عوارض جانبی کمتر باشند و این موضوع اهمیت مطالعه و شناخت تاکی‌کینین‌ها را به عنوان پیشگام نوروپپتیدها در سلامت و بیماری‌های مختلف اثبات می‌نماید.

References

1. Te Morenga L, Montez JM. Health effects of saturated and trans-fatty acid intake in children and adolescents: Systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2017;12(11):e0186672.
2. De Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *British Medical Journal*. 2015;351(1):3978.
3. Hyseni L, Bromley H, Kypridemos C, O'Flaherty M, Lloyd-Williams F, Guzman-Castillo M, et al. Systematic review of dietary trans-fat reduction interventions. *Bulletin of the World Health Organization*. 2017;95(1):821-830.
4. Kumar P, Mahato DK, Kamle M, Mohanta TK, Kang SG. Aflatoxins: A Global Concern for Food Safety, Human Health and Their Management. *Frontiers in Microbiology*. 2017;7:2170.
5. Hedayati MT, Mahdavi Omran S, Soleymani A, Taghizadeh Armaki M. Aflatoxins in Food Products in Iran: a Review of the Literature. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2016;9(7): e33235.
6. Razzaghi-Abyaneh M, Chang PK, Shams-Ghahfarokhi M, Rai M. Global health issues of aflatoxins in food and agriculture: challenges and opportunities. *Frontiers in Microbiology*. 2014;5:420.
7. Fente CA, Ordaz JJ, Vazquez BI, Franco CM, Cepeda A. New additive for culture media for rapid identification of aflatoxin-producing aspergillus strains. *Applied and Environmental Microbiology*. 2001; 67:4858-4862.
8. Khanafari A, Soudi H, Miraboulfathi M. Biocontrol of *Aspergillus flavus* and aflatoxin B1 production in corn. *Journal of Environmental and Health Science*. 2007;4:163-168.
9. Abbas KH, Cartwright DR, Xie W, Shier, WT, 2006. Aflatoxin and fumonisin contamination of corn (maize, *Zea mays*) hybrids in Arkansas. *Crop Protection*. 2006;25:1-9.
10. Eskandarion M, Najafi M, Teimori M, Parto F. Study of saturated and unsaturated fatty acids in certain foods of Iran. *Razi Medical Sciences Journal*. 2016;23:1-10.
11. Kew MC. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointestin Liver Diseases*. 2013;22(3):305-10.
12. Khlangwiset P, Shephard GS, Wu F. Aflatoxins and growth impairment: a review. *Critical Review in Toxicology*. 2011;41(9):740-55.
13. Zong G, Li Y, Wanders AJ, Alsema M, Zock PL, Willett WC, et al. Intake of individual saturated fatty acids and risk of coronary heart disease in US men and women: two prospective longitudinal cohort studies. *British Medical Journal*. 2016;355:i5796.
14. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *European Journal Clinical Nutrition*. 2009;63(2):5-21.
15. Dhaka V, Gulia N, Ahlawat KS, Khatkar BS. Trans fats-sources, health risks and alternative approach - A review. *Journal of Food Science and Technology*. 2011;48:534-41.
16. Haratian P, Ghodsian V, Fouladkhah A, Ghasemzadeh-Mohammadi V. Determination of fat content and fatty acid composition of Danish pastries with emphasis on trans fatty acid. *Journal of Food Science and Technology*. 2013;38(10): 81-87.
17. Nazari B, Asgary S, Azadbakht L. Fatty acid analysis of Iranian junk food, dairy, and bakery

products: Special attention to trans-tats. Journal of Research in Medical Science. 2012;17(10):952-7.

18. Mobaraki A, Najafi-Moghadam T. Study the fat percent and fatty acid component in the most consumed candy amongst the Zahedan citizens. Third national conference of Food Science and Technology, 2015.

19. Miliță NM, Mihăescu G, Chifiriuc C. Aflatoxins--health risk factors. Bacteriologia, virusologia, parazitologia, epidemiologia (Bucharest, Romania: 1990). 2010;55(1):19-24.

20. Gnonlonfin GJ, Hell K, Adjovi Y, Fandohan P, Koudande DO, Mensah GA, Sanni A, Brimer L. A review on aflatoxin contamination and its implications in the developing world: a sub-Saharan African perspective. Critical Review in Food Science and Nutrition. 2013;53(4):349-65.

21. Kumar P, Mahato DK, Kamle M, Mohanta TK, Kang SG. Aflatoxins: A Global Concern for Food Safety, Human Health and Their Management. Frontiers in Microbiology. 2016; 7: 2170.

22. Miyahy A. Isolated Aspergillus and aflatoxin determination in fish meal, corn, soybean Vknjalh. Journal of Nectar Chamran University 2007;17:95-105.

23. Mahtabani A, Bayat M, Hosseini SE, Aminafshar M, Tavakoli H. Assessment of Ochratoxin A and Aflatoxin B1, B2, G1, G2 Rates in Breakfast Grains of Supermarkets in Tehran Using HPLC Method in 2010. Hakim Research Journal 2011;14(1):10- 15.

24. Villa P. Aflatoxin B1 and Ochratoxin A in Breakfast Cereals from Athens Market: Occurrence and Risk Assessment. Food Control. 2009;20:455-461.

25. Dehaghani S, Sami M, Mirlouhi M, Hassanzadeh A. Study the contamination of Gaz samples with aflatoxin fungal toxins and its

relation with quality control certificates of manufacturers in traditional and industrial units of Isfahan. MSc thesis in Food Safety and Hygiene, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, 2016.

26. Roohi S, Gholampour Azizi I, Hashemi M. Fumonisin contamination based on flour quality used in bakeries and confectioneries in Qaemshahr (city of the Northern Iran). African Journal of Microbiology Research. 2012;6(4):1815-18.

The role of Tachykinins in health and disease

Hamidreza Miri^{1,2}, Seyed Isaac Hashemy^{3*}

1. Department of Laboratory Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran
2. Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
3. Surgical Oncology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding author: hashemyi@mums.ac.ir

Abstract

Background & Aim: Tachykinin peptide family is one of the largest peptide families in animals that has been first discovered in the gastrointestinal tract about 70 years ago and isolated for the first time from the small intestine and brain. Up to now, more than 40 tachykinins have been extracted from invertebrates (insects, worms and fungi) and vertebrates (skin, gastro-intestinal duct, central nervous system and peripheral nervous system). Herein we reviewed the structure, function, and role of tachykinins and their receptors in pathophysiology of main systems in human body.

Methods: Scopus, Science Direct, and PubMed databases were used in this work. The search was performed using tachykinins, neurokinin receptors, neuropeptide, and tachykinin receptors as key words from 1985 to 2018.

Results: Mammalian tachykinins have a similar structural pattern and belong to the G protein superfamily that are derived from two pre-protachykinin genes (PPT-A and PPT-B) and exert their biological effects through binding to specific protein receptors, called neurokinin receptors. The secondary and principal effects of tachykinins depend on the activation of various receptors in the body. In addition to their role in central and peripheral nervous systems as neurotransmitter, tachykinins and their receptors play important roles in interaction among neuromuscular, respiratory, cardiovascular, immune, endocrine, digestive and urogenital systems.

Conclusion: Regarding the diversity of physiological functions, the involvement of tachykinins can be expected in the etiology of many diseases and their processes such as pulmonary edema, pain, sleep deprivation, depression, stress, Parkinson's disease, gastrointestinal and respiratory diseases and inflammatory processes of the neuromuscular and neurogenic systems.

Keywords:

Neuropeptide,
Tachykinin,
Neurokinin
receptors,
Tachykinin receptors

How to Cite this Article: Miri H, Hashemy SI. The role of Tachykinins in health and disease. Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. 2019;7(2):71-83.