

# مروری بر تحقیقات و مقالات چاپ شده در زمینه اورکسین در دهه اخیر

حسن اژدري زرمهری<sup>۱\*</sup> - محمود اله دادی سلمانی<sup>۲</sup>

۱- گروه علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

۲- دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

\*نویسنده ی مسؤول: گروه علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

تلفن: ۰۵۳۱۲۲۴۳۹۷

پست الکترونیکی: hasan.azhdari@gmail.com, azhdarih1@thums.ac.ir

## چکیده

**مقدمه و هدف:** اورکسین (هیپوکرتین) در منطقه هیپوتالاموس مغز در سال ۱۹۹۸ شناسایی شد. با توجه به نقش مهمی که این پپتید در اعمالی از جمله تغذیه، خواب و بیداری، اعتیاد و درد داشت مورد توجه محققان علوم اعصاب قرار گرفت. این مطالعه بصورت مرور سیستماتیک انجام شد تا روند رو به رشد تحقیقات در زمینه اورکسین و توزیع مقالات چاپ شده در زمینه های مختلف، مجلات و کشورهایی که بیشترین فعالیت را دارند بررسی شود.

**روش:** این مطالعه بصورت مرور سیستماتیک و سایتومتری بر روی مقالات منتشر شده بین سالهای ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۲ در پایگاه های اطلاعات پزشکی MEDLINE، Pubmed، ISI و Scopus انجام شد.

**یافته ها:** چاپ مقالات با موضوع اورکسین از سال ۱۹۹۸ شروع و با روند رو به رشد به ۱۷۳ و ۱۶۰ عدد در سال ۲۰۱۱ و ۲۰۱۲ به ترتیب رسیده است. درمیان مقالات چاپ شده بیشترین مقاله در زمینه علوم اعصاب به چاپ رسیده و بعد از آن بیشترین مقاله اختصاص به بیوشمی، ژنتیک و بیولوژی ملکولی و پزشکی دارد. بیشترین مقالات در زمینه اورکسین در مجلات J Neuroscience، Brain Res و Neuroscience به چاپ رسیده است. تحقیقات در زمینه اورکسین از سال ۲۰۰۵ به بعد در ایران ادامه داشته است و تا الان حدود ۳۰ مقاله در این زمینه چاپ شده است.

**نتیجه گیری:** این پپتید زمینه تحقیقاتی خوبی را در زمینه علوم اعصاب برای علاقه مندان بوجود آورده است. که با نگاه مروری، علاقه مندان می توانند زمینه مطالعه و چاپ داده های قبلی خود را بهتر انتخاب کنند.

**کلید واژه ها:** اورکسین (هیپوکرتین)، مرور سیستماتیک

## مقدمه

نقش مهمی در عملکردهای فیزیولوژیک وابسته به استرس دارد (۱۱؛ ۱۵-۱۱). تا به حال مطالعات زیادی اثرات بی‌دردی اورکسین را به دنبال تزریق سیستمیک نشان داده‌اند (۱۶-۲۰). برخی مطالعات نیز بر نقش اورکسین بر صرع زایی (Erken et al) و یا تشدید صرع زایی در مدل‌های صرع زای (Kurtonay et al) و حتی جلوگیری از صرع زایی بدنبال غیر فعالسازی هیپوتالاموس جانبی (Akbari et al) تمرکز داشته‌اند. از نکات قابل تامل این است که اورکسین بعد از کشف در مدت زمان کوتاه تحقیقات پایه را عبور کرد و با این سرعت رشد وارد تحقیقات کلینیکی شد و در استراتژی تولید داروهای جدید قرار گرفته است. تحقیقات در توسعه آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین به عنوان یک درمان جدید برای درمان بی‌خوابی وجود آورد و نتایج بالینی دلگرم‌کننده در فاز III قرار دارد. بنابراین، استفاده از سیستم اورکسین یک رویکرد جدید درمانی است.

در این مطالعه بصورت مرور سایتومتری بر روی مقالات منتشر شده در زمینه اورکسین انجام شد تا روند رو به رشد تحقیقات در زمینه اورکسین و توزیع مقالات چاپ شده در زمینه‌های مختلف، مجلات و کشورهایی که بیشترین فعالیت را در زمینه تحقیقات به اورکسین را دارند بررسی شوند تا بتواند برای محققین جوان و همچنین دانشجویان که علاقه مند در زمینه تحقیقات و چاپ یافته‌هایشان در این زمینه هستند نگاه کلی در انتخاب موضوع و یا مجله را داشته باشند و همچنین پیدا کردن مراکزی در داخل و خارج کشور جهت همکاری علمی در زمینه اورکسین را پیدا کنند.

## روش مطالعه

این مطالعه بصورت مرور سایتومتری بر روی مقالات منتشر شده بین سالهای ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۲ انجام شد. به این منظور ابتدا بر اساس جستجو در پایگاه‌های اطلاعات پزشکی MEDLINE، ISI و Pubmed، Scopus با استفاده از یک استراتژی جستجوی مقالات و با کلمات کلیدی شامل "Orexin OR Hypocretin AND" و یا "Orexin OR Hypocretin AND Human" و همچنین بررسی ارتباط "Orexin OR Hypocretin" با کلمات کلیدی دیگر بررسی شدند کلیه مقالات از سال ۱۹۹۸ تا کنون در این زمینه استخراج شدند. سپس با مطالعه خلاصه مقالات، مطالعاتی را که کاملاً بی‌ارتباط با سوال تحقیق بوده، حذف شده و با بررسی بیشتر، مقالات کاملاً مرتبط با هدف این پژوهش، انتخاب شدند. در مرحله آخر از میان

علیرغم نقش‌های مهم فیزیولوژیک هیپوتالاموس و بخصوص هیپوتالاموس جانبی در تغذیه، خواب و بیداری، اعتیاد و درد و حتی صرع و تشنج، مکانیسم دخالت آن در این اعمال تا دهه‌ی اخیر به روشنی مشخص نشده بود. اورکسین (هیپوکرتین) در منطقه هیپوتالاموس جانبی مغز در سال ۱۹۹۸ شناسایی شد و با توجه به دخالت این پپتید در فرایندهای هومئوستاتیک به سرعت مورد توجه محققان علوم اعصاب قرار گرفت. دی‌لیکا و همکاران برای نخستین بار این پپتید را بعد از کشف توسط تکنیک (neucleotide sequencing)، هیپوکرتین (هیپوکرتین ۱ و ۲) نام‌گذاری کردند (۱). زیرا در هیپوتالاموس (بخش اول "هیپو") ساخته می‌شود و از نظر ساختاری به خانواده هورمون‌های اینکرتین (بخش دوم "کرتین") شباهت زیادی دارد. این پپتید بطور جداگانه توسط گروه مطالعاتی دیگری نیز کشف شد. ساکورا (Sakurai) و همکاران با تکنیک فارماکولوژی معکوس این پپتید را شناسایی کردند (۲) و آن را اورکسین نامیدند. اورکسین از کلمه یونانی اورکسیس (اشتها) مشتق شده و به علت اینکه بعد از تزریق داخل بطنی خوردن غذا را تحریک می‌کند بدین نام نامیده شد (۲). بعد از آن بود که متوجه شدند این دو پپتید کاملاً شبیه هم هستند و امروزه در بیشتر متون علمی از دو کلمه اورکسین و هیپوکرتین در کنار هم استفاده می‌کنند. اورکسین A و اورکسین B (هیپوکرتین ۱ و هیپوکرتین ۲) در نورون‌های هیپوتالاس پهلویی و شکمی یافت می‌شوند (۳). هر دو از پیش ساز ۱۳۱-۱۳۰ اسید آمینه‌ای پری‌پرواورکسین A مشتق شده‌اند. اورکسین A پپتیدی ۳۳ اسید آمینه و اورکسین B پپتیدی ۲۸ اسید آمینه‌ای است. ساکورا و همکاران در سال ۱۹۹۸ دو گیرنده اورکسین A جفت شونده با پروتئین G را نیز توصیف کردند که اورکسین A بطور مساوی به هر دو گیرنده اورکسین ۱ و ۲ متصل می‌شود (۲).

نورونهای آزاد کننده اورکسین در هیپوتالاموس جانبی به نواحی زیادی از مغز که در سیستم هوشیاری و توجه نقش دارند منتهی می‌شوند و در هوشیاری و توجه نقش دارند (۳؛ ۴). افزایش تولید اورکسین در حداقل زمان ممکن باعث القاء حس گرسنگی و تحریک غذا خوردن می‌شود (۵؛ ۶). نورونهای تولید کننده اورکسین به صورت متراکم ناحیه اینسولا و هسته تگمنتوم شکمی را عصب دهی می‌کنند و مشخص شده است که اورکسین یک نقش کلیدی در رفتارهای مربوط به سیستم پاداش و وابستگی به مواد مخدر دارد (۷؛ ۱۰). همچنین اورکسین

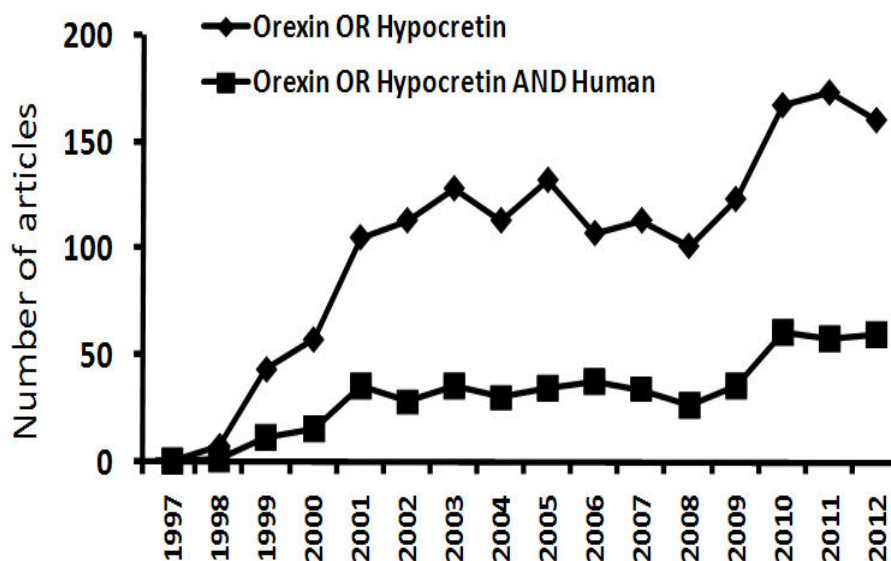
تا اکنون رانشان میدهد. ۱۰۹ مقاله از مقالات ذکر شده به صورت مروری می باشد و در میان آنها تنها ۵۰۵ مقاله آن با موضوع انسان آمده است که شکل ۱، توزیع آن را بر حسب سال نشان داده است و بقیه مقالات شامل کارهای تجربی بر روی حیوان بوده است. چاپ مقالات با موضوع اورکسین به ۱۷۳ و ۱۶۰ عدد به ترتیب در سال های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۲ رسیده است که می توان گفت در هر دو روز یک مقاله در این زمینه به چاپ رسیده است.

مقالات انتخاب شده بر اساس معیارهای ارزشیابی، مقالاتی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند جهت آنالیز انتخاب گردیدند.

### یافته ها

#### روند رو به رشد تحقیقات در زمینه اورکسین:

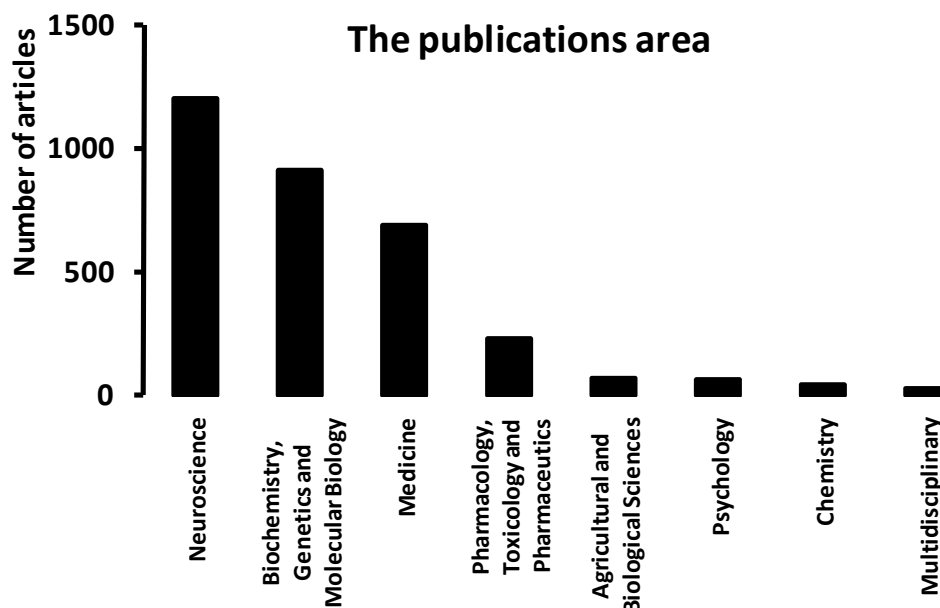
در جستجوی اولیه، بالغ بر ۲۰۰۰ عدد مقاله استخراج شد که بعد از بررسی عناوین و خلاصه مقالات ۱۶۴۲ عدد انتخاب شدند که شکل ۱ توزیع رو به رشد این مقالات را از سال ۱۹۹۸



نمودار ۱: روند رو به رشد چاپ مقالات در زمینه اورکسین از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۲.

مقاله اختصاص به بیوشمی، ژنتیک و بیولوژی ملکولی و پزشکی دارد که به ترتیب ۹۰۸ و ۶۹۰ و ۲۳۲ می باشد (نمودار ۲).

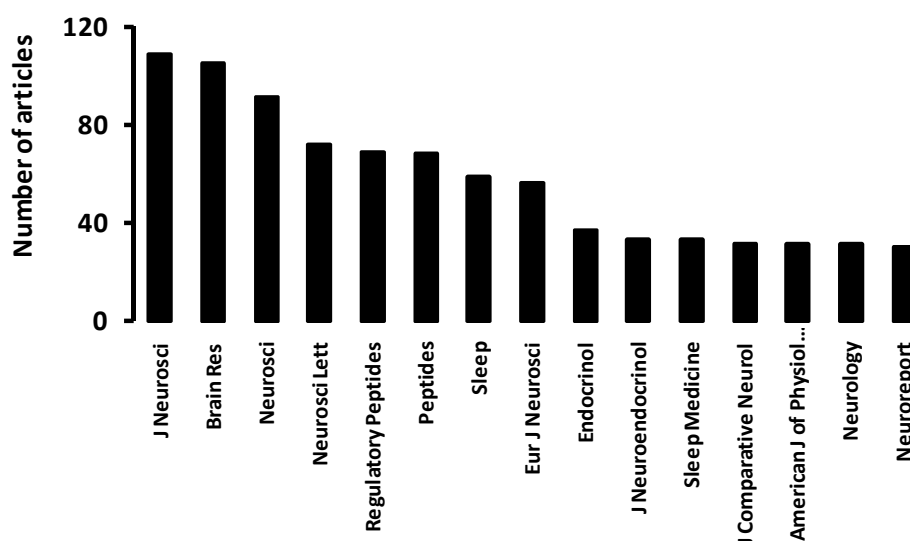
درمیان مقالات چاپ شده بیشترین مقاله در زمینه علوم اعصاب به چاپ رسیده است که ۱۲۰۳ عدد می باشد و بعد از آن بیشترین



نمودار ۲: تعداد مقالات چاپ شده در زمینه های مختلف در ارتباط با اورکسین از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۲

عدد)، Brain Res (۱۰۵ عدد) و Neuroscience (۹۱ عدد) به چاپ رسیده است (نمودار ۳).

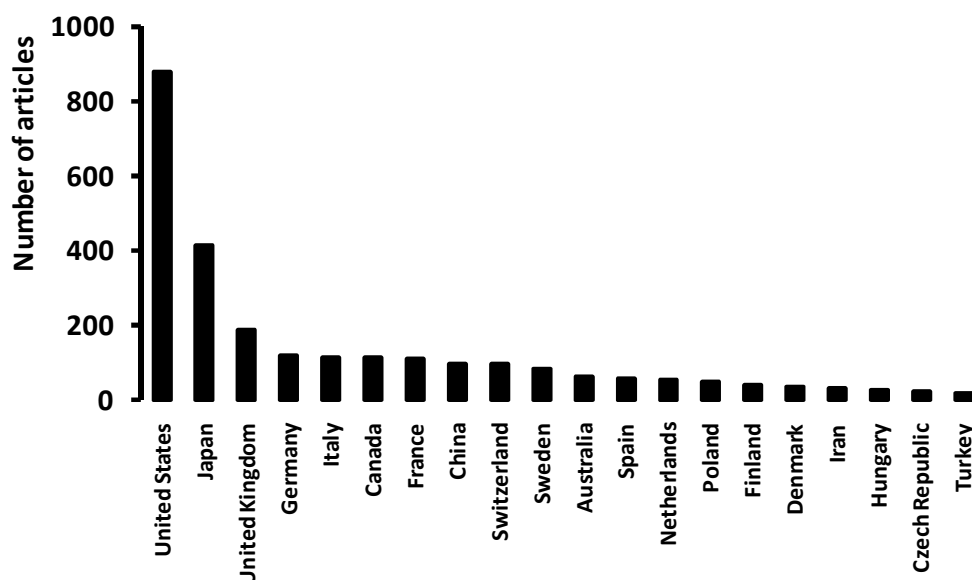
در نمودار ۳ تعداد ۱۵ عدد از مجلات که بیشترین چاپ مقالات اورکسین را داشته اند را نشان داده است بیشترین مقالات در زمینه اورکسین در مجلات J Neuroscience (۱۰۹)



نمودار ۳: تعداد مقالات چاپ شده در مجلات مختلف در ارتباط با اورکسین از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۲.

از سال ۲۰۰۰ به بعد در ایران نیز ادامه داشته است و تا الان حدود ۳۰ مقاله در این زمینه چاپ شده است و ایران مرتبه ۱۷ را در بین کشورهای تولید کننده مقالات اورکسین قرار داده است (نمودار ۴).

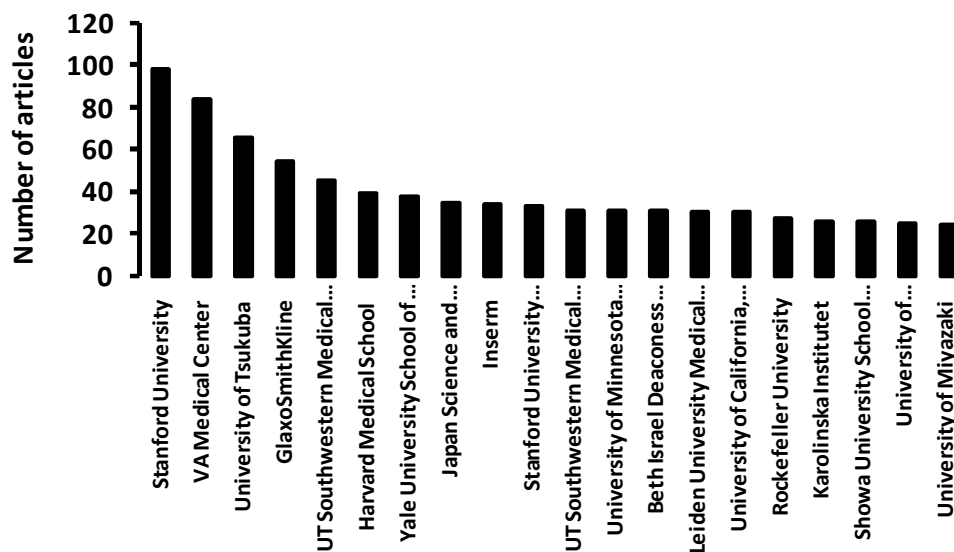
در نمودار ۴ تعداد ۲۰ عدد از کشورهای با بیشترین تعداد چاپ مقالات در زمینه ی اورکسین نشان داده شده است و بیشترین مقالات در زمینه اورکسین در کشورهای آمریکا، ژاپن و انگلستان بوده است (نمودار ۴). تحقیقات در زمینه اورکسین



نمودار ۴: تعداد مقالات چاپ شده در کشورهای مختلف در ارتباط با اورکسین از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۲

(نمودار ۵). دانشگاه استنفورد، مرکز پزشکی وی. ای. و دانشگاه تسوکوبا بیشترین نقش را در چاپ مقالات اورکسین داشته اند.

در نمودار ۵ تعداد ۲۰ عدد از مراکز تحقیقاتی که بیشترین نقش را در چاپ مقالات اورکسین داشته اند نشان داده شده است



### نمودار ۵: تعداد مقالات چاپ شده در مراکز تحقیقاتی مختلف در ارتباط با اورکسین از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۲.

#### بحث

چاپ مقالات در زمینه اورکسین که نشان از علاقه دانشمندان در این زمینه است به سرعت رو به افزایش است و ما در این مقاله بر آن شدیم تا مروری بر عملکرد این پتید نوظهور داشته باشیم و روند رشد مقالات چاپ شده در این زمینه را بررسی نماییم و به تحقیقات انجام شده در زمینه های مختلف این پتید بپردازیم. تحقیقات در زمینه نقش این پتید در عملکرد خواب و بیداری تا حدود زیادی مشخص شده است که در آینده نه چندان دور منجر به تولید برخی از آنتاگونیست های این پتید در کمک به بیماران بخصوص افراد دارای مشکل خواب خواهد شد. البته استفاده از این پتید در برطرف کردن درد و یا جلوگیری از تحمل و وابستگی به مرفین مورد سوال است و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. با توجه به این اثر بی دردی قوی اورکسین، این پتیدها ممکن است جهت توسعه و تولید آگونیست اورکسین برای درمان درد در کلینیک استفاده شود.

اورکسین جدا از نقش اولیه و اصلیش در کنترل خواب و بیداری که توسط یکی از کاشفان آن، د. لکا، بررسی و دنبال شد (۱) و همچنین نقش مهمی که در تنظیم تغذیه و انرژی دارد و توسط دیگر کاشفش ساکوریا معرفی شد (۲) امروزه مدارک زیادی وجود دارد که این پتید در کنترل هموستاز انرژی (۲۱-۲۳)، نوراندوکربن، قلب و عروق، خواب (۲۴-۲۶) حرکت، کنترل تون عضله، پاداش و اعتیاد (۲۷-۳۲) درگیر است. همچنین یافته های اخیر نقش اورکسین-A را در بی دردی (مشابه مرفین) نشان می دهند (۱۲؛ ۲۰؛ ۱۶).

نورونهای آزاد کننده اورکسین در هیپوتالاموس جانبی به نواحی زیادی از مغز که در سیستم هوشیاری و توجه نقش دارند از جمله کورتکس پری فرونتال و تالاموس منتهی می شوند. تخریب هسته های میانی - داخل تیغه ای تالاموس مشابه آنچه که در تخریب ناحیه کورتکس فرونتال وجود دارد، مشخص شده است که باعث اختلال توجه، هوشیاری و فعالیتهای عملکردی می شود و این نقص ها ارتباط ویژه ای را بین هسته های تالاموسی و کورتکس فرونتال ثابت می کند. در مجموع نورونهای اورکسینرژیک چه به صورت مستقیم و چه غیر مستقیم به نورونهای تالاموسی درگیر در سیستم هوشیاری و توجه استتاله می فرستد (۳؛ ۴). از دیگر عملکردهای اورکسین، نقش این نوروپپتید در هماهنگی و کنترل تغذیه و خواب است. افزایش تولید اورکسین در حداقل زمان ممکن باعث القاء حس گرسنگی و تحریک برای خوردن غذا می شود (۵؛ ۶). سیگنالینگ اورکسین یک جزء کلیدی در القاء شرایط خواب و بیداری در پستانداران است، به عبارتی دیگر افزایش ترشح اورکسین در زمان گرسنگی باعث بیدار ماندن حیوانات جهت جستجوی غذا و رفع گرسنگی می شود و کاهش ترشح آن در زمان سیری به تسهیل فرایند خواب منجر می شود (۵؛ ۳۳). همین اثر تحریک کنندگی اورکسین مبنای اثر تشنج زایی این نوروپپتید می باشد (Akbari et al). نورونهای تولید کننده اورکسین به صورت متراکم ناحیه اینسولا را عصب دهی می کنند و مشخص شده است که اورکسین یک نقش کلیدی در رفتارهای مربوط به این ناحیه بازی می کند. آسیب به این نواحی مغز منجر به افزایش انگیزه معتادین به ادامه

در پاسخ به قطع داروهای اوپیوئیدی ایجاد می شود و مختص به سیستم اوپیوئیدی است به طوریکه در سندرم قطع مصرف مزمن کوکائین، تغییری در فعالیت این دسته نوروئهای اورکسینرژیک مشاهده نمی شود (۱۰).

اورکسین باعث تولید یکسری عملکردهای فیزیولوژیک وابسته به استرس می شود (۱۳). از بین بردن ژن اورکسین در موشها باعث کاهش رفتارهای استرسی و کاهش پاسخهای قلبی-عروقی از جمله کاهش فشار شریانی می شود (۱۴). در مطالعات قبلی نتایج نشان داد که اورکسین می تواند در بی دردی ناشی از استرس حاد نقش داشته باشد (۱۱؛ ۱۵). مطالعات اخیر نقش قوی از اورکسین در رفتار و فیزیولوژی استرس مطرح کرده اند. اورکسین باعث تولید یکسری عملکردهای فیزیولوژیک وابسته به استرس می شود (۱۳). به عنوان مثال مشخص شده است که اورکسین باعث فعال کردن نوروئهای پری گانگلیونیک سمپاتیکی، نوروئهای هسته دسته منزوی و هسته های اتونومیک مغز که همه مرتبط با رفتارهای استرسی هستند، می شود (۳۸). یکی از مهمترین اثرات اورکسین بر استرس فیبرهای اورکسینرژیکی است که از هیپوتالاموس جانبی به هسته پاراونتریکولار ختم می شوند. این هسته نیز محل تولید CRH است. بنابراین اورکسین با اثر بر این هسته، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را تحریک نموده و میزان استرس را افزایش می دهد (Winsky-somerer et al 2004).

تا به حال مطالعات زیادی اثرات بی دردی اورکسین را به دنبال تزریق سیستمیک نشان داده اند (۱۲؛ ۱۶؛ ۳۹-۴۱). در مطالعات قبلی ما تزریق اورکسین-A به داخل ساقه مغز سبب کاهش رفتارهای دردی در آزمون فرمالین شد، و همچنین تزریق آنتاگونیست اورکسین-A (SB-334867) سبب کاهش رفتارهای بی دردی ناشی از استرس و کاهش رفتارهای تحمل و وابستگی شد تزریق زیر جلدی مورفین سولفات، در فواصل زمانی مجموعه ای از ۱۲ ساعت در روز به مدت ۱۰ روز به مورفین وابسته شدند، و داروی SB-334867، آنتاگونیست انتخابی گیرنده اورکسین ۱، در داخل بطن بلافاصله قبل از هر تزریق مورفین، تزریق شد. برای ارزیابی تحمل به مورفین، پاسخ ضد دردی مورفین با استفاده از تست غوطه ور شدن دم در آب گرم قبل و بعد از تجویز آن اندازه گیری می شد. در روز ۱۱، نالوکسان ساعت پس از تجویز مورفین تزریق شد و وابستگی جسمی با اندازه گیری کمی علائم قطع مصرف عمل نالوکسان به مدت ۳۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت. در حالی که تکرار

رفتار اعتیادگونه آنها می شود (۳۴). ناحیه اینسولا مشخص شده است که در رفتار پاداشی و اعتیاد به مورفین، الکل و کوکائین نقش دارد (۹). نوروئهای تولید کننده اورکسین به صورت متراکم ناحیه اینسولا را عصب دهی می کنند و مشخص شده است که اورکسین یک نقش کلیدی در رفتارهای مربوط به این ناحیه بازی می کند. 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 می دهد (۸؛ ۹). و همچنین در حالی که تکرار تزریق مورفین تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را توسعه می داد، آنتاگونیست OXR1 قبل از درمان تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را کاهش می داد، و باعث تاخیر در توسعه تحمل به مورفین می شد. 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 می شد. این نتایج نشان می دهد که غیر فعال شدن OXR1 ممکن است در جلوگیری از توسعه به تحمل و وابستگی به مورفین نقش ایفا کند (۷). اورکسین مترشح از هیپوتالاموس جانبی یک نقش حیاتی در سیستم پاداش و سوء مصرف مواد بازی می کند (۳۵). سندرم ترک مورفین به همراه تزریق نالوکسان یا نالتروکسان منجر به افزایش فعالیت و بیان FOS در نوروئهای اورکسینرژیک می شود. به طوریکه در سندرم قطع مصرف مزمن کوکائین، تغییری در فعالیت این دسته نوروئهای اورکسینرژیک مشاهده نمی شود (۱۰).

هاریس و همکاران در سال ۲۰۰۵ برای اولین بار نشان دادند که اورکسین مترشح از هیپوتالاموس جانبی یک نقش حیاتی در سیستم پاداش و سوء مصرف مواد بازی می کند (۳۵). مطالعات اخیر نشان داده اند که اورکسین میان کنش معنی داری با عملکرد نوروئهای 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 می شود (۳۶). مطالعات نشان داده اند که ترک اعتیاد به مواد نیز می تواند سیستم اورکسینرژیک را تغییر دهد و اختلال در سیگنالیگ اورکسین ایجاد کند. در مطالعه ای در ارتباط سیستم اورکسینی و سوء مصرف مواد، جورج اسگو و همکارانش (۲۰۰۳) نشان دادند که سیستم اورکسینرژیک در سندرم ترک مورفین نقش بسزائی دارد (۳۷). سندرم ترک مورفین به همراه تزریق نالوکسان یا نالتروکسان منجر به افزایش فعالیت و بیان FOS در نوروئهای اورکسینرژیک می شود. افزایش فعالیت نوروئهای اورکسینرژیک

## نتیجه گیری

از نکات قابل تامل این است که اورکسین بعد از کشف در مدت زمان کوتاه از تحقیقات پایه را عبور کرد و با این سرعت رشد وارد تحقیقات کلینیکی شد و در استراتژی تولید دارو های جدید قرار گرفته است. تحقیقات در توسعه آنتاگونیست های گیرنده اورکسین به عنوان یک درمان جدید برای درمان بی خوابی وجود آورد. و نتایج بالینی دلگرم کننده در فاز III قرار دارد. بنابراین، مدولاسیون سیستم اورکسین یک رویکرد جدید درمانی است. امید است که محققین جوان و همچنین دانشجویانی که علاقه مند به تحقیق در زمینه اورکسین هستند و یا به دنبال چاپ یافته هایشان در این زمینه هستند نگاه کلی در انتخاب موضوع و یا مجله را داشته باشند و همچنین بتوانند مراکزی در داخل و خارج کشور جهت همکاری علمی در زمینه اورکسین پیدا کنند.

## Reference:

- 1- de LL, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 Jan 6;95(1):322-7.
- 2- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998 Feb;(4):573-85.
- 3- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de LL, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998 Dec 1;18(23):9996-10015.
- 4- Lambe EK, Liu RJ, Aghajanian GK. Schizophrenia, hypocretin (orexin), and the thalamocortical activating system. *Schizophr Bull* 2007 Nov;33(6):1284-90.
- 5- Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999 Aug; 98(4):437-51.
- 6- Moriguchi T, Sakurai T, Nambu T, Yanagisawa M, Goto K. Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced acute hypoglycemia. *Neurosci Lett* 1999 Apr 2;264(1-3):101-4.
- 7- Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Rahmani A, Ghasemi-Dashkhasan E, Semnani S, Haghparsat A. Blockade of orexin receptor 1 attenuates the

تزریق مورفین تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را توسعه می داد، آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین قبل از درمان تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را کاهش می داد، و باعث تاخیر در توسعه تحمل به مورفین می شد. علاوه بر این، تجویز کمکی آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین با مورفین به میزان قابل توجهی باعث کاهش عوارض جسمی قطع مصرف از جمله اسهال، دندان قروچه، پریدن و دفع مدفوع می شد. این نتایج نشان می دهد که غیر فعال شدن گیرنده ۱ اورکسین ممکن است در جلوگیری از توسعه به تحمل و وابستگی به مورفین نقش ایفا کند. (۱۶؛۱۷-۴۲۴۸).

development of morphine tolerance and physical dependence in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2012 Aug 27;103(2):212-9.

8-Hollander JA, Lu Q, Cameron MD, Kamenecka TM, Kenny PJ. Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Dec 9;105(49):19480-5.

9- Kodadek T, Cai D. Chemistry and biology of orexin signaling. *Mol Biosyst* 2010 Aug;6(8):1366-75.

10- Zhou Y, Cui CL, Schlusman SD, Choi JC, Ho A, Han JS, 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 Jun 2;153(4):1225-34.

11- Heidari-Oranjaghi N, Azhdari-Zarmehri H, Erami E, Haghparsat A. Antagonism of orexin-1 receptors attenuates swim- and restraint stress-induced antinociceptive behaviors in formalin test. *Pharmacol Biochem Behav* 2012 Aug; 103(2):299-307.

12- Azhdari Zarmehri H, Semnani S, Fathollahi Y. Comparing the analgesic effects of periaqueductal gray matter injection of orexin A and morphine on formalin-induced nociceptive behaviors. *Physiology and Pharmacology [Article in 13- ersian]* 2008 Feb;12(3):188-93.

1Berridge CW, Espana RA, Vittoz NM. Hypocretin/orexin in arousal and stress. *Brain Res* 2010 Feb 16;1314:91-102.

- 14- Smith PM, Connolly BC, Ferguson AV. Microinjection of orexin into the rat nucleus tractus solitarius causes increases in blood pressure. *Brain Res* 2002 Sep; 950(1-2):261-7.
- 15- Sofi-Abadi M, Heidari-Oranjaghi N, Ghasemi E, Esmaili MH, Haghdoost-Yazdi H, Erami E, et al. Assessment of orexin receptor 1 in stress attenuated nociceptive behaviours in formalin test. *Physiology and Pharmacology [Article in Persian]* 2011 Aug;12(3):188-93.
- 16- Azhdari ZH, Semnani S, Fathollahi Y, Erami E, Khakpay R, Azizi H, et al. Intra-periaqueductal gray matter microinjection of orexin-A decreases formalin-induced nociceptive behaviors in adult male rats. *J Pain* 2011 Feb;12(2):280-7.
- 17- Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Ghasemi-Dashkhasan E, Esmaili 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 Oct 10;1478:16-23.
- 18- Yamamoto T, Saito O, Shono K, Aoe T, Chiba T. Anti-mechanical allodynic effect of intrathecal and intracerebroventricular injection of orexin-A in the rat neuropathic pain model. *Neurosci Lett* 2003 Aug 28;347(3):183-6.
- 19- Mobarakeh JI, Takahashi K, Sakurada S, Nishino S, Watanabe H, Kato M, et al. Enhanced antinociception by intracerebroventricularly administered orexin A in histamine H1 or H2 receptor gene knockout mice. *Pain* 2005 Nov;118(1-2):254-62.
- 20- Bingham S, Davey PT, Babbs AJ, Irving EA, Sammons MJ, Wyles M, et al. Orexin-A, an hypothalamic peptide with analgesic properties. *Pain* 2001 May;92(1-2):81-90.
- 21- Wolf G. Orexins: a newly discovered family of hypothalamic regulators of food intake. *Nutr Rev* 1998 Jun;56(6):172-3.
- 22- Sweet DC, Levine AS, Billington CJ, Kotz CM. Feeding response to central orexins. *Brain Res* 1999 Mar 13;821(2):535-8.
- 23- Sakurai T. [Roles of biologically active peptide in regulation of feeding behavior and energy homeostasis]. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2003 Sep;122(3):236-42.
- 24- Collier DA. Orexins, sleep and arousal. *Mol Psychiatry* 2000 Jan;5(1):10.
- 25- Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Sep 14;96(19):10911-6.
- 26- Siegel JM. Narcolepsy: a key role for hypocretins (orexins). *Cell* 1999 Aug;98(4):409-12.
- 27- Bingham MJ, Cai J, Deehan MR. Eating, sleeping and rewarding: orexin receptors and their antagonists. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2006 Sep;9(5):551-9.
- 28- Boutrel B, Kenny PJ, Specio SE, Martin-Fardon R, Markou A, Koob GF, et al. Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 Dec 27;102(52):19168-73.
- 29- DiLeone RJ, Georgescu D, Nestler EJ. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction. *Life Sci* 2003 Jun 27;73(6):759-68.
- 30- Harris GC, Ston-Jones G. Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends Neurosci* 2006 Oct;29(10):571-7.
- 31- 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 Oct;191(1):137-45.
- 32- Narita M, Nagumo Y, Hashimoto S, Narita M, Khotib J, Miyatake M, et al. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine. *J Neurosci* 2006 Jan 11;26(2):398-405.
- 33- Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 2003 Jun 5;38(5):701-13.
- 34- Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 2007 Jan 26;315(5811):531-4.
- 35- Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature* 2005 Sep 22;437(7058):556-9.
- 36- Aston-Jones M, Smith RJ, Moorman DE, Richardson KA. Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction. *Neuropharmacology* 2009;56
- 37- Georgescu D, Zachariou V, Barrot M, Mieda M, Willie JT, Eisch AJ, et al. Involvement of the lateral hypothalamic peptide orexin in morphine



- dependence and withdrawal. *J Neurosci* 2003 Apr 15;23(8):3106-11.
- 38- van den TM, Nolan MF, Lee K, Richardson PJ, Buijs RM, Davies CH, et al. Orexins induce increased excitability and synchronisation of rat sympathetic preganglionic neurones. *J Physiol* 2003 Jun 15;549(Pt 3):809-21.
- 39- Cheng JK, Chou RC, Hwang LL, Chiou LC. Antiallodynic effects of intrathecal orexins in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2003 Dec;307(3):1065-71.
- 40- Yamamoto T, Saito O, Shono K, Hirasawa S. Activation of spinal orexin-1 receptor produces anti-allodynic effect in the rat carrageenan test. *Eur J Pharmacol* 2003 Nov 28;481(2-3):175-80.
- 41- Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain* 2004 Jun;109(3):367-78.
- 42- Erami E, Sofi Abadi M, Esmaeili M, Haghdost-Yazdi H, Azhdari-Zarmehri H. Decreased formalin induced nociceptive behaviors by morphine microinjection into the nucleus reticularis paragigantocellularis lateralis. *Knowledge & Health [Article in persian]* 2011 Jun;6(2):32-7.
- 43- Azhdari-Zarmehri H, Esmaeili MH, Sofiabadi M, Haghdost-Yazdi H (2013a) Orexin receptor type-1 antagonist SB-334867 decreases morphine-induced antinociceptive effect in formalin test. *Pharmacol Biochem Behav* 112:64-70.
- 44- Azhdari-Zarmehri H, Reisi Z, Vaziri A, Haghparast A, Shaigani P, Haghparast A (2013b) Involvement of orexin-2 receptors in the ventral tegmental area and nucleus accumbens in the antinociception induced by the lateral hypothalamus stimulation in rats. *Peptides* 47:94-8.
- 45- Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y (2014b) Orexin-A microinjection into the rostral ventromedial medulla causes antinociception on formalin test. *Pharmacol Biochem Behav* 122:286-90.
- 46- Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y, Pakdel FG (2014c) Tail flick modification of orexin-a induced changes of electrophysiological parameters in the rostral ventromedial medulla. *Cell J* 16:131-140.
- 47- Heidari-Oranjahi N, Azhdari-Zarmehri H, Erami E, Haghparast A (2012) Antagonism of orexin-1 receptors attenuates swim- and restraint stress-induced antinociceptive behaviors in formalin test. *Pharmacol Biochem Behav* 103:299-307.
- 48- Sadeghi S, Reisi Z, Azhdari-Zarmehri H, Haghparast A (2013) Involvement of orexin-1 receptors in the ventral tegmental area and the nucleus accumbens in antinociception induced by lateral hypothalamus stimulation in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 105:193-8.

## *A review of research and articles published on Orexin in the last decade*

*Azhdari-Zarmehri H<sup>\*1</sup>, Elahdadi Salmani M<sup>2</sup>*

1. Department of Basic sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

2. School of Biology, Damghan University, Damghan, Iran

**\*Correspondence:** Hassan AzhdariZarmehri, Ph.D. Department of Basic sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

**Tel:** +98 531 2224397

**Email:** hasan.azhdari@gmail.com

### **Abstract:**

**Introduction:** Orexin (hypocretin) discovered in 1998 in lateral hypothalamic area. Due to involvement of orexin in diverse and different functions such as eating, sleeping and waking, addiction and pain, and even epilepsy, it became new attractive target for neuroscience research all over the world. This systematic review conducted on articles published on orexin and hypocretin, to assess the growing and distributing research articles and journals in various fields and explore the countries most active in orexin research.

**Methods:** This systematic review conducted on articles published on orexin from 1998 to 2012. We searched the following electronic databases: Medline, Pubmed, ISI and Scopus.

**Results:** Articles by topic orexin start to publish from 1998 and with increasing manner, 173 and 160 numbers recorded in 2011 and 2012 respectively, which estimated one article published in each 2-3 days during this time. Among them most articles published in the field of neuroscience and then Biochemistry, Genetics and Molecular Biology with Medicine as the main focus. J Neuroscience, Brain Res and Neuroscience journals published most papers related to orexin. Orexin research has been going on in Iran since 2005 and about 30 papers published in this area until now.

**Conclusion:** This peptide attracted many researches to this field of neuroscience research. Interested young researcher can look at an overview of published studies and find suitable journal and area to submit their previous data.

**Keywords:** Orexin (hypocretin), systematic review