

Receptory metabotropowe glutaminianergiczne (mGluR) w procesach ostrego bólu

BOGDAN FELIKS KANIA, MAGDALENA KWAPISIEWICZ

Pracownia Fizjo-Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Katedry Nauk Fizjologicznych
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159, 02-787 Warszawa

Kania B. F., Kwapisiewicz M.

Metabotropic glutamate receptors in the acute pain

Summary

The paper reviews the molecular structure, distribution and the role of metabotropic glutamate receptors (mGluRs) as excitatory amino acid receptors. These receptors comprise a family which consists of at least eight members (mGluR₁₋₈) and coupled to various intracellular second messenger systems through G-proteins. These receptors mediate the neuromodulatory action of glutamate, and have been traditionally divided into three main groups (mGluR I, II i III) based on sequence similarity.

Recent progress in the development of specific antagonists (LY 367 385, MPEP for mGluR₁) and/or agonist LY 354740, ADPC for mGluR_{2/3} and L-AP4 for mGluR₃) for these receptors can significantly facilitate the prophylaxis and therapy of different types of pain.

Keywords: metabotropic glutamate receptors, molecular structure, classification, distribution in pain axis, role, acute pain

Nomenklatura

W mózgu ssaków zidentyfikowano już wiele odmiennych farmakologicznie i strukturalnie grup receptorów, których specyficznymi agonistami są kwasy aminowe. Głównym ligandem tych grup receptorów jest L-glutaminian, najsilniej pobudzający te receptory agonista. Receptory glutaminianergiczne podzielono na dwie rodziny: jonotropowe oraz metabotropowe; o pierwszych informowano już wcześniej (11). Receptory NMDA jonotropowe są integralnymi białkami plazmatycznej błony neuronalnej. Zbudowane są z kilku podjednostek i tworzą jonofory wybiórcze dla kationów. Receptory te należą do 3 różnych klas: N-metyl-D-asparaginowych (NMDA), L-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoksazolo propionianowych (AMPA) oraz kainianowych – nazwanych tak na podstawie wybiórczych agonistów syntetycznych. Receptory AMPA oraz kainianowe nazywane są również receptorami nie-NMDA.

Receptory metabotropowe (mGluR) z kolei, sprzężone są z wewnątrzkomórkowymi białkami wychwytu – GTP (G) i powodują reakcje komórkowe przez regulację metabolizmu inozytolofosfolipidu (15) lub syntezę wewnątrzkomórkowych nukleotydów cyklicznych (15).

Budowa molekularna

Metabotropowe receptory glutaminianergiczne mGluR związane są z białkami wiążącymi GTP. Tradycyjnie receptory te dzieli się na 3 grupy (mGluR I, II i III) w oparciu o podobieństwa sekwencji aminokwasów (tab. 1). Podobieństwo genetyczne receptorów w każdej z tych grup stanowi odzwierciedlenie podobieństwa we właściwościach wiązania ligand-receptor przedstawicieli każdej z grup w stosunku do innych grup receptora, jak również podobieństwa mechanizmów przekazywania sygnałów. Sklonowano 8 receptorów tej klasy (mGluR₁₋₈), z których każdy wydaje się mieć odmienną strukturę. Mają one długą, pozakomórkową część N-kończową, 7 domen przekuwających błonę komórkową oraz wewnątrzkomórkową domenę C-końcową (11). Ligandy wiążą się z domeną N-końcową, zawierającą homologiczne aminokwasy do tych, które tworzą bakteryjne aminokwasy periplazmatycznych białek wiążących. Ze względu na ich homologię oraz wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe receptory metabotropowe klasyfikowane są w 3 grupach – mGluR I, II i III.

Grupa I receptorów metabotropowych to receptory mGluR₁ oraz mGluR₅. Te typy receptora pobudzają najsilniej fosfolipazę C i generują syntezę inozytolu-

Tab. 1. Różne podtypy receptora mGluR, ich klasyfikacja na grupy oraz wybiórczy agonści i antagonści (skrótly objaśnione w tekście)

Grupa	Podtyp	Przeźnik sygnału	Agonista	Antagonista
I	mGluR ₁	↑ PLC		CPCCOEt, LY367 385
	-----			-----
	mGluR ₅	↑ ERK	DHPG	MPEP, SIB1757 i 1893
II	mGluR ₂	↓ AC	APDC	
		↑ GIRK	DCG-IV	LY341 495
	mGluR ₃	↓ VGCC	LY354 740	
III	mGluR ₄	↓ AC	L-AP4	
	mGlu ₆	↑ GIRK	L-SOP	MAP4
	mGluR ₇	↓ VGCC	RS-PPG	MSOP
	mGluR ₈		DCPG	

-1,4,5-trifosforanu (IP₃) jako drugiego przeźnika oraz diacylglicerolu (DAG). IP₃, współdziałając z jego własnymi receptorami, uwalnia Ca²⁺ z magazynów wewnątrzkomórkowych, podczas gdy DAG aktywuje kinazę białkową C (PKC). Opisano również ich wiązanie się z cyklazą adenylanową i kaskadami ERK MAP kinazy (pozakomórkowa kinaza regulująca sygnały) aktywującą mitogen kinazę białkową (8, 12).

Grupa II receptorów mGluR utworzona z receptorów mGluR_{2,3} oraz receptory grupy III, na którą składają się mGluR_{4,6,7,8}, mogą hamować aktywność cyklazy adenylanowej w układach ekspresji rekombinowanej, a w mózgu często działają modulując na wiązanie się białka G, wewnątrz czyszcząc kanały potasowe GIRKS (pobudzanie białka G oczyszczającego wewnątrz kanały K⁺ lub kanały Ca²⁺ napięciowo zależne (VGCC) (12). Podobieństwo genetyczne przedstawicieli każdej z grup odzwierciedla się również w podobieństwie profili farmakologicznych tych grup. Tak więc poznano już grupy wybiórczych agonistów (jak np. 3,5-DHPG dla grupy I, ADPC dla grupy II i L-AP4 dla grupy III receptorów mGluR) oraz podobnie zidentyfikowanych antagonistów wybiórczych dla poszczególnych grup receptorów (tab. 1). Należy dodać, że wiele tych receptorów występuje w różnych izoformach z różnymi wewnątrzkomórkowymi zakończeniami karboksylowymi utworzonymi przez możliwe sploty ich alternatywnych premejsengerów RNA.

Lokalizacja oraz funkcje receptorów mGluR

Receptory metabotropowe zlokalizowane są pre- albo postsynaptycznie na większości (jeśli nie na wszystkich) synaps glutaminianergicznych oraz niektórych synapsach GABA-ergicznych. W większości przypadków grupa I receptorów mGluR zwiększa pobudliwość komórek przez hamowanie czynności kanałów K⁺, ale opisano również pewne działania hamujące, będące następstwem aktywacji pobudzanych przez Ca²⁺ kanałów K⁺. Wprawdzie receptory grupy I mGluR znajdują się głównie na elementach postsynaptycznych, ale rejestro-

wano również ich działania presynaptyczne. W większości przypadków powodują one hamowanie uwalniania neurotransmiterów, prawdopodobnie przez hamowanie kanałów Ca²⁺, ale opisano również nasilenie uwalniania glutaminianu (9).

Grupa I receptorów mGluR ułatwia rozwój neurotoksyczności wywołanej glutaminianem oraz partycypuje w odczuwaniu bólu. Zarówno grupa II, jak też III receptorów mGluR znajdujących się głównie na zakończeniach włókien glutaminianergicznych hamuje procesy uwalniania kwasu glutaminowego jako endogenego agonisty (1). Zgodnie z tymi twierdzeniami, agonści tych typów receptorów uważani są za potencjalne środki lecznicze do stosowania w hamowaniu glutaminianergicznej cytotoxyczności oraz w leczeniu lęku jako anksjolityki, chorobie Parkinsona, schizofrenii (15) oraz uzależnienia od leków (abstynencji).

Agonści i antagonści receptorów mGluR

Grupę I receptorów mGluR pobudzają: L-glutaminian, quisqualinian oraz trans-1-aminocyklopentano-trans-1,3-dikarboxylan (trans-ACPD). Najbardziej wybiórczym agonistą grupy I jest 3,5-dihydroxyfenylglicyna (3,5-DHPG). Z kolei antagonistą receptorów mGluR grupy I jest α-tioxantylometylo-3-karboxycyklobutyloglicyna (LY 393 675), którą cechuje podobna siła działania na oba typy receptorów: mGluR₁ i mGluR₅. Jak dotychczas, większość antagonistów kompetycyjnych grupy I receptorów mGluR jest w pełni specyficzna dla receptorów mGluR₁. Tymi inhibitorami receptorów są: 4-karboxy-3-hydroxyfenylglicyna (4C3 HPG), 2-(3'karboxybicyklo[1.1.1] pentyloglicyna (CBPG) oraz (S)-2-metylo-4-karboxyfenylglicyna (LY 367 385). Najsilniejszym, wybiórczym, ale niekompetycyjnym antagonistą receptora mGluR₅ jest 2-metylo-6-(fenyloetynylo)pirydyna (MPEP) (26).

Drugą grupę receptorów mGluR może pobudzać L-glutaminian, trans-ACPD oraz 2S,S'R,3'R)-2-(2,3-dikarboxycyklopropyl)glicyna (DCG-IV), ale najsilniejszymi agonistami są 1S, 3S-ACPD, (1S,2S,5R,6S)-2-aminobicyklo [3.1.0]hexano-2,6-dikarboxylan (LY 354 740) oraz jego pochodna (1R, 4R, 5S, 6R)-2-oxa-4-aminobicyklo[3.1.0]hexano-4,6-dikarboxylan (LY 379 268), która jest nawet znacznie silniejsza w działaniu agonistycznym. Silnym agonistą podtypu receptorów mGluR₃ jest N-acetyloaspartylo-glutaminian. Pierwszymi antagonistami wybiórczymi receptorów grupy II są α-metylo-L-CCG-I(MCCG-I) oraz jej pochodna fenylowa (25). Bardzo silnymi w działaniu i kompetycyjnymi antagonistami receptorów mGluR grupy II są 2S-2-amino-2-[1S, 2S-2-karboxycyklopropyl]-3-xant-9-yl]propanolan (LY 341 495) oraz (2S,4S)-2-amino-4-(4,4-difenylbut-1-yl)pentano-1,5-diolan (LY 307 452).

Najsilniejszymi agonistami grupy III receptorów mGluR są L-AP4, L-seryny-0-fosforan (L-SOP), (1S,3R,4R)-1-aminocyklopentano-1,3,4-trikarboxylan (ACPT-1) oraz 4-fosfonofonylglicyna (PPG). Ich specyficznymi antagonistami są α-metyl-AP4 (MPP4),

α -cyklopropyl-4-fosfonofenyl-glicyna (CPPG) i DCG-IV (22) (tab. 1).

Jak informowano powyżej, grupa II receptorów mGluR (zwłaszcza mGluR₂) umiejscowiona jest zarówno pre-, jak i postsynaptycznie, to grupa I oraz III tych receptorów znajduje się, odpowiednio, post- (grupa I) oraz presynaptycznie (grupa III). Tylko receptory mGluR znajdują się w aktywnej strefie zakończenia presynaptycznego włókien neuronalnych. Jedynie receptory mGluR grupy II i III umiejscowione są głównie presynaptycznie, podczas gdy receptory mGluR₁ i, być może, mGluR₃ są zlokalizowane z dala od miejsca uwalniania transmittera. Dwa z ostatnio wymienionych typów receptorów presynaptycznych są autoreceptorami hamującymi na synapsie glutaminianergiczej. Po pobudzeniu zmniejszają one wewnątrzkomórkowe stężenia cAMP i cGMP przez hamowanie aktywności cyklicznej adenylanowej oraz guanylanowej. Receptory te mogą wykazywać swe działania również przez białka G pośredniczące kanałom Ca²⁺.

Tak więc receptory presynaptyczne hamują uwalnianie glutaminianu oraz aktywność komórek. Różne typy receptorów mGluR mogą znajdować się w komórkach glicynowych (39). Jonotropowe receptory glicynowe AMPA, kainianowe oraz metabotropowe receptory mGluR_{1, 5, 2, 3, 4, 7} są prawdopodobnie zaangażowane w regulację komunikowania się neuronalno-glicynowego (22).

Rola receptorów mGluR w procesach bólu ostrego

Utrzymuje się, że aminokwasy pobudzające mają duży wpływ na rozwój i przebieg nocycepcji oraz wielu chorób neurologicznych. Zwłaszcza w patogenezie chorób drgawkowych i neurodegeneracyjnych istotną składową może stanowić zwichnięcie równowagi pomiędzy procesami ośrodkowego pobudzania i hamowania.

Potwierdzono już rolę glutaminianergicznego receptora NMDA w mechanizmach uwalniania przekaźników, przewodzenia bodźców nocyceptywnych oraz analgezji i tolerancji morfinowej. Grupa Liebeskinda, przy dużym udziale Marka dowiodła, że antagoniści receptorów NMDA działają analgetycznie oraz hamują rozwój tolerancji na przeciwbólowe działania morfiny. Niektórzy z nowych antagonistów receptora NMDA zapobiegają rozwojowi zawału mózgu (działanie cytoprotekcyjne). Po zastosowaniu koniecznych dawek pojawiły się zbyt intensywne działania niepożądane, w tym psychozomimetyczne. Zmniejszyły one zainteresowanie tym kierunkiem badań, a zwróciły całą uwagę na ich potencjalne działania antynocyceptywne przez ewentualną stymulację ośrodkowego, nieopioიდowego układu przeciwbólowego, być może, w okolicy jądra wielkiego szwu i rdzenia kręgowego, gdyż tam stwierdzono duże zgęszczenie tych receptorów (17, 18, 26).

Udowodniono, że zarówno analgetyczne, jak też znoszące hiperalgezję działania agonistów grupy I i II glutaminianergicznych receptorów metabotropowych

(mGluR I oraz mGluR II), pełnią rolę pośredników w różnych przypadkach ostrej nocycepcji w rdzeniu kręgowym (6, 13).

Opisanie i poznanie tych funkcjonalnie oraz farmakologicznie podobnych grup receptorów stanowi istotną podstawę dla uznania czynnościowych ról różnych podtypów receptorów mGluR w modulacji nocycepcji (28-30). Należałoby jednak stwierdzić, że z racji stosowania w większości badań doświadczalnych wielu niewybiórczych ligandów receptora mGluR – o których dyskutuje się w niniejszym opracowaniu – trudno jest przypisywać daną czynność do specyficznego podtypu receptora. Oczuwanie bólu może być istotnie zmienione przez doświadczenie. W różnych szlakach neuralnych plastyczność w przebiegu informacji bólowej jest taka sama jak w przypadku plastyczności mającej miejsce w zjawiskach uczenia się i pamięci (26). Wystarczy podać, że stosowano wiele modeli bólu i prawie we wszystkich przypadkach plastyczność synaps w ośrodkach procesów nocyceptywnych wymagała pobudzenia receptorów NMDA (2, 28). W wielu przypadkach plastyczność ta wymaga również lub jest modulowana przez receptory mGluR. Ekspresję wielu podtypów receptora mGluR stwierdzono pre- i postsynaptycznie na przebiegu szlaków nerwowych przewodzenia bólu, a ostatnie badania wskazują na rolę mGluR w regulacji transmisji nocyceptywnej i jej plastyczności.

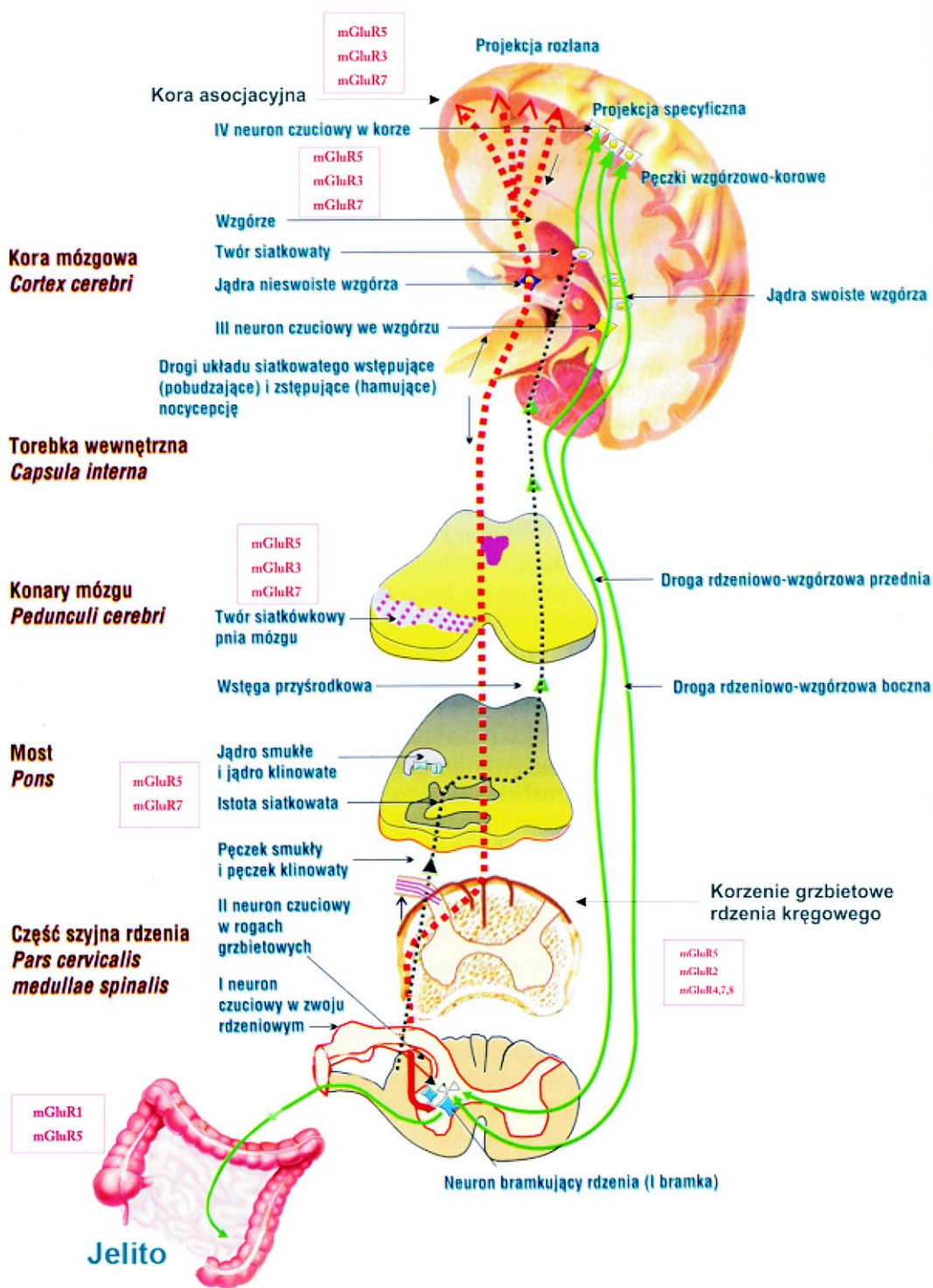
Bardzo szczegółowe badania receptorów NMDA jako mediatorów plastyczności bólowej miały na celu uznanie ich za miejsca wychwyty dla nowo opracowanych analgetyków. Po stosowaniu antagonistów receptora NMDA w doświadczalnej terapii w zapobieganiu i leczeniu bólu uporczywego po urazach (10, 20, 29) stwierdzano jednakże istotne działania niepożądane będące następstwem podawania niewybiórczych antagonistów NMDA dla danego podtypu receptora, co spowodowało w dużym stopniu krytykę roli receptorów NMDA w normalnym przewodzeniu przekaźnictwa synaptycznego w układzie nerwowym. Te niepożądane działania u ludzi to zmęczenie, zawroty głowy, psychozy, nadczynność ruchowa. Po stosowaniu dużych dawek antagonistów NMDA obserwowano u ludzi utratę pamięci oraz uszkodzenie neuronów. Ciekawe, że pobudzenie receptorów mGluR zwiększa aktywność receptora NMDA w neuronach rogów grzbietowych rdzenia kręgowego i to prawdopodobnie zwiększa zależną od receptora NMDA modulację plastyczności w rogach grzbietowych (26). Substancje będące specyficznymi ligandami receptorów mGluR odpowiedzialnych za trwałe zmiany w przewodzeniu bólu mają mieć minimalne działania niepożądane na przekaźnictwo pobudzające, podczas gdy skutecznie zmieniały one nienormalnie zwiększone przekaźnictwo stanowiące podstawę stanów bólu trwałego. Tak więc antagoniści receptorów mGluR mogą być przydatni klinicznie w terapii interwencyjnej, podczas urazów lub jako analgetyki w stanach bólu chronicznego, jako pozbawieni działań niepożądanych, nierozłącznie związanych z działaniem antagonistów receptorów jonoforowych NMDA.

Jeden z podstawowych celów tego opracowania stanowi obraz ekspresji receptorów mGluR w szlakach przewodzenia bólu oraz badania neurochemiczne, elektrofizjologiczne i behawioralne, które wykonano w ostatnich kilku latach, a które sugerują potencjalną rolę receptorów mGluR w procesach i modulacji informacji bólowej. Dyskutuje się funkcje receptorów różnych typów na modelach bólu ostrego, by zasugerować jakieś strategię dla opracowania ligandów receptora mGluR

w leczeniu bólu spowodowanego urazem powypadkowym bądź chorobą.

Profil ekspresji podtypów receptora mGluR w szlakach przewodzących bodźce bólowe

Określanie roli receptorów mGluR w zjawiskach nocycepcji wspomaga poznanie obrazu ekspresji różnych podtypów tego receptora w strukturach OUN odpowiedzialnych za zjawiska bólu bądź modulacje jego przekazywania (ryc. 1).



Ryc. 1. Schemat dróg przewodzenia bodźca bólowego z obwodu do najwyższych struktur OUN, dróg hamowania bólu oraz rozmieszczenie glutaminianergicznych receptorów metabotropowych mGluR w OUN i na obwodzie

W obwodowych neuronach czuciowych stwierdzono ekspresję wszystkich głównych grup receptorów mGluR. Receptory mGluR₁ oraz mGluR₅ z grupy I wykazują ekspresję w zwojach nerwowych rogów grzbietowych rdzenia kręgowego (DRG), jak również na obwodowych zakończeniach tych neuronów (3, 27, 28). Podobną też do receptorów mGluR₂ i mGluR₃ immunoreaktywność wykazano w ciałach neuronów rogów grzbietowych oraz ich zakończeniach obwodowych (5), ale istotną immunoreaktywność receptorów mGluR₂ i mGluR₃ stwierdzono też na zakończeniach presynaptycznych neuronów w rogach grzbietowych, chociaż należy podkreślić, że w innych pracach sugeruje się, że receptory mGluR₂ i mGluR₃ nie znajdują się w pierwotnych włóknach aferentnych, ale pochodzą z miejscowego krążenia w rdzeniu. Białka receptorowe mGluR₄ i mGluR₇ widoczne są na zakończeniach presynaptycznych neuronów czuciowych rogów grzbietowych (1). Brak istotnej ekspresji receptora mGluR₆ w okolicach siatkówki i opuszki węchowej, podobnie jak brak prac dotyczących ekspresji mGluR₈ w neuronach czuciowych czy rdzeniu kręgowym. Niektóre eksperymenty farmakologiczne sugerują

ekspresję receptora mGluR₈ na zakończeniach presynaptycznych neuronów czuciowych rdzenia kręgowego (25). Brak jest danych na temat ekspresji III grupy receptorów na zakończeniach nerwów obwodowych. Duże stężenie transkryptu receptorów mGluR₁ i ₅ stwierdzono w rdzeniu kręgowym przy stosowaniu techniki analizy Northern blot. Analiza RT-PCR wykazuje, że ten mRNA zawiera wiele splecionych odmian mGluR₁ (w tym 1a, 1b, 1d i 1f) oraz to, że obie mGluR_{3a} i _{3b} splecione odmiany mają ekspresję w rogach grzbietowych rdzenia (12). RNA dla mGluR_{2, 3, 4, i 7} stwierdzano w znacznie niższych stężeniach, a nie wykryto RNA dla mGluR₆ i ₈. Analiza histochemiczna ujawniła, że mGluR₅ jest silnie wyrażony w neuronach rogów grzbietowych, a immunoreaktywność mGluR₅ towarzyszy elementom postsynaptycznym odbierającym wyładowania przypuszczalnie z małych aferentów mielinizowanych powierzchniowej blaszki rogów grzbietowych. Sprzeczne dane dotyczą ekspresji mGluR_{1a} w rdzeniu z pewnymi danymi sugerującymi ekspresję mGluR_{1a} w powierzchniowych warstwach rogów grzbietowych. Późniejsze badania z zastosowaniem różnych przeciwciał mGluR_{1a} wykazały jedynie ich obecność w głębszych blaszkach rogów grzbietowych i sugerują, że dane oryginalne o obecności tych receptorów w blaszkach I i II przedstawiają reaktywność skrzyżowaną przeciwciał z mGluR₅ (14). Zwiększona immunoreaktywność na przeciwciała przeciwko mGluR₂ i ₃ jest również w rogach grzbietowych, a kolor ten jest obecny u myszy pozbawionych mGluR₂ (24) sugerując, że mGluR₃ jest głównym składnikiem tej reakcji. Immunoreaktywność mGluR₇ w rogach grzbietowych ogranicza się tylko do zakończeń aferentnych włókien nocycceptywnych. Przeciwciała dla mGluR_{3a} silnie znakują powierzchnie róg grzbietowy, co odbija się nie tylko na zakończeniach presynaptycznych neuronów czuciowych podanych wyżej, ale znakuje również niektóre postsynaptyczne dendryty neuronalne rogu grzbietowego (1).

Rogi grzbietowe rdzenia kręgowego dają projekcję do różnych struktur mózgu uczestniczących w zjawiskach transmisji i przetwarzania informacji nocycceptywnej. Być może najważniejszą projekcją jest szlak rdzeniowo-wzgorzowy (ryc. 1) wychodzący głównie z neuronów blaszki I oraz blaszek V-VII, a dający projekcję do wzgórza (*thalamus*). W różnych jądrach wzgórza stwierdzono wybarwienie receptorów mGluR₁ (23), mGluR₂ i ₃ (24), mGluR₄, mGluR₅ oraz mGluR₈. We wzgórzu ekspresja mGluR₅ i ₈ jest stosunkowo słaba, poziom ekspresji mGluR₂ jest poniżej detekcji (24). Ekspresja mGluR₁ i ₃ jest szczególnie silna.

Inną, dużą projekcją z neuronów nocycceptywnych rogów grzbietowych jest twór siatkowaty śródmózgowia oraz substancja szara okołowodociągowa (PAG), będąca jednym z najważniejszych ośrodków zstępujących sygnałów przeciwbólowych do rdzenia. Obecność receptorów mGluR w tych regionach mózgu nie jest dokładnie poznana. Tym niemniej wykazano w nich ekspresję mGluR₅ w PAG oraz udział mGluR₅ w pośred-

nictwie PAG procesów informacji przeciwbólowej (21). Wybarwienia receptorów mGluR₅ są również widoczne w PAG, ale brak ich w tworze siatkowatym (24). Innym, bardzo ważnym ośrodkiem dla zstępujących procesów przeciwbólowych jest przednia boczno-przyśrodkowa okolica rdzenia przedłużonego (RVM). Słabo poznana jest ekspresja receptorów mGluR w tej strukturze. PAG razem z RVM są odpowiedzialne za działania przeciwbólne opioidów. Dla uzyskania informacji o potencjalnej roli receptorów metabotropowych w endogennym działaniu przeciwbólowym (antynocycpcji) bardzo ważnym zamierzeniem byłoby opracowanie szczegółowej lokalizacji wszystkich typów receptorów mGluR w tych strukturach mózgu.

Poza tym ekspresję receptorów mGluR stwierdzono w licznych innych strukturach mózgu zaangażowanych w przekazywanie informacji bólowej, takich jak jądra migdałowe i kora kojarzeniowa (asocjacyjna). Rola tych receptorów w ww. strukturach jest aktualnie opracowywana.

Badania te wskazują na ekspresję licznych receptorów mGluR we wszystkich dużych centrach dróg przewodzenia informacji bólowej. Udowodniona lokalizacja presynaptyczna mGluR₇ oraz postsynaptyczna lokalizacja I grupy receptorów mGluR mogą być przydatne dla przewidywania działania związków chemicznych mających powinowactwo do tych receptorów. Te przewidywania muszą być oczywiście potwierdzone szczegółowymi badaniami behawioralnymi oraz elektrofizjologicznymi i, jak podkreślono poniżej, w celu określenia przydatności ligandów receptorów mGluR jako modulatorów nocycpcji.

Mechanizmy modulacji bólu ostrego przez receptory mGluR

Receptory mGluR odgrywają rolę raczej w modulacji niż pośrednictwie przekazywania synaptycznego bodźców nocycceptywnych i mogą stanowić idealny cel dla rozwijania nowoczesnych leków analgetycznych. Należy brać pod uwagę, czy receptory te pośredniczą składowej przekazywania w bólu ostrym.

Badania modulacji czucia ostrego bólu przez receptory grupy I mGluR wykazały odmienne wyniki. Dla przykładu można podać, że jedno badanie opisuje, iż substancja 4C 3HPG jako mieszany antagonistą grupy I mGluR/agonista grupy II mGluR może hamować wrażliwość na szkodliwe działanie dotykowe i bodźce termiczne u szczurów. Podobnie, bardziej wybiórczy antagoniści receptora mGluR₁ hamują reakcje neuronów szlaku rdzeniowo-wzgorzowego (STT) u naczelnich na uszkodzenia, ale nie na mechaniczne bodźce nieuszkodzające (16). Antysensowna redukcja pośredniczona przez oligonukleotydy w ekspresji mGluR₁ w rdzeniu szczura prowadzi do głębokiej analgezji w teście termicznym. Trwa dyskusja, czy receptory mGluR₅ partykują w bólu o charakterze ostrym w sposób podobny do mGluR₁. MPEP, wybiórczy antagonistą mGluR₅ zmniejszał istotnie wyładowania neuronów szlaku brzuszno-tylno-bocznego wzgórza (VPL) – drogi pierw-

szej ważności dla nadrdzeniowych procesów czucia – na uszkodzenie, ale nie na działanie nieuszkodzające bodźców mechanicznych. Działanie to obejmuje prawdopodobnie modulację przewodnictwa rdzeniowego, ponieważ MPEP nie wpływa na wyładowania w neuronach brzuszno-tylno-bocznego wzgórza, gdy go zastosowano miejscowo, ale obniżał potencjały korzeni brzusznych oraz wind up – czyli zjawisko polegające na wystąpieniu przedłużonej reakcji na powtarzający się niewielki bodziec drażniący w preparatach rdzenia kręgowego *in vitro*. Zgodnie z tym, doukładowe zastosowanie MPEP również redukuje wyładowania neuronów w odpowiedzi na uszkodzający bodziec o charakterze termicznym (4).

Wprawdzie cytowane badania elektrofizjologiczne mogłyby sugerować, że mGluR₅ pełni rolę w mechanizmach procesów ostrego bólu, to liczne badania behawioralne mają nie potwierdzać tych interpretacji. Walker ze wsp. (27) stwierdzili wyraźnie, że bardzo duże doukładowe dawki MPEP nie działają ani na próg bólu termicznego, ani mechanicznego u szczurów, podczas gdy podobne dawki w pełni odwracały niektóre reakcje hiperalgezji – nieproporcjonalnie silnej reakcji na bodziec bólowy, której składową jest pamięć bólowa. Poza tym, intratekalne albo dooponowe stosowanie SIB-1757 antagonisty mGluR₅ nie zmieniało zachowania bólowego w teście termicznego działania na łapę zwierzęcia (7). Wszystkie cytowane wyniki razem sugerują, że to mGluR₁, a nie mGluR₅ pośredniczą procesom bądź przekazywaniu ostrego bólu, przypuszczalnie na wysokości rdzenia kręgowego.

Niewiele prac poświęcono roli receptorów mGluR grupy II i III w bólu o charakterze ostrym. Jest tylko jedna praca, która wskazuje, że antagoniści receptorów mGluR grupy II nie wpływają na zjawiska nocycypcji w rdzeniu naczelnym, podczas gdy agoniści grupy III mGluR nieznacznie obniżają wyładowania w neuronach rogów grzbietowych w odpowiedzi zarówno na bodźce nieuszkodzające, jak też uszkodzające (19). Brak szczegółowych opracowań dotyczących badań behawioralnych po stosowaniu tych środków pod kątem podstaw nocycypcji, mimo że jest jedna praca wskazująca na to, że agoniści receptorów mGluR grupy II powodują wydłużanie okresu utajenia uszkodzającego bodźca mechanicznego u owiec (6). Wybiórczy agoniści mGluR_{2/3} zwiększają czas utajenia reakcji bólu ostrego w teście gorącej płytki, ale nie wpływają na okres latencji w teście wyciągania ogona. Bardziej intensywne badania z zastosowaniem nowych oraz bardziej wybiórczych agonistów i antagonistów receptorów mGluR grupy II i III są tymczasem warunkiem dla określenia roli tych receptorów w odczuwaniu bólu ostrego u ludzi i u zwierząt.

Piśmiennictwo

- Azkue J. J., Mateos J. M., Elezagari I., Benitez R., Osorio A., Diez J., Bilbao A., Biduarrazaga A., Kunn R., Grandes P.: Immunoreactivity for the group III metabotropic glutamate receptor subtype mGluR4a in the superficial laminae of the spinal dorsal horn. *J. Comp. Neurol.* 2001, 430, 448-457.
- Bennet G. J.: Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus of NMDA receptor. *J. Pain Symptom Manag.* 2001, 19, 2-6.

- Bhawe G., Karim F., Carlton S. M., Gereau R. W.: Peripheral group I metabotropic glutamate receptors modulate nociception in mice. *Nat. Neurosci.* 2001, 4, 417-423.
- Binns K. E., Salt T. E.: Action of the systemically active metabotropic glutamate antagonist MPEP on sensory response of thalamic neurones. *Neuropharmacol.* 2001, 40, 639-644.
- Carlton S. M., Neugebauer V.: Peripheral metabotropic glutamate receptors as drug target for pain relief. *Expert Opin. Ther. Targets* 2002, 6, 349-361.
- Dolan S., Nolan A. M.: Behavioral evidence supporting a differential role for spinal group I and II metabotropic glutamate receptors in inflammatory hyperalgesia in sheep. *Neuropharmacol.* 2002, 43, 319-326.
- Dogrul A., Ossipov M. H., Lai M., Malan Jr T. P., Porreca E.: Peripheral spinal antihyperalgesic activity of SIB-1757, a metabotropic glutamate receptors (mGluR5) antagonist in experimental neuropathic pain in rats. *Neurosci. Lett.* 2000, 292, 115-118.
- Hermann A.: The neuromodulatory role of glutathione, S-nitrosoglutathione and cysteine in the central nervous system. *Neurotransmitter characteristics of glutathione.* Acta Univ. Tampere 2003, 13-24.
- Herrero J. F., Laird J. M., Lopez-Garcia J. A.: Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog. Neurobiol.* 2000, 61, 169-203.
- Hewitt D. J.: The use of NMDA-receptor antagonists in the treatment of chronic pain. *Clin. J. Pain* 2000, 16, 73-79.
- Kania B. F., Cieciera M.: Aktualne poglądy na budowę, funkcjonowanie i znaczenie receptorów glutaminianergiczných typu NMDA. *Medycyna Wet.* 2007, 63, 896-899.
- Karim F., Wang C. C., Gereau I. W.: Metabotropic glutamate receptor subtype 1 and 5 are activators of extracellular signal-regulated kinase signaling required for inflammatory pain in mice. *J. Neurosci.* 2001, 21, 3771-3779.
- Lee K. S., Kim J., Yoon Y. W., Lee M., Hong S. K., Han H. C.: The peripheral role of group I metabotropic glutamate receptors on nociceptive behaviors in rats with knee joint inflammation. *Neurosci. Lett.* 2007, 416, 123-127.
- Mills C. D., Fullwood S. D., Hulsebosch C. E.: Changes in metabotropic glutamate receptor expression following spinal cord injury. *Exp. Neurol.* 2001, 170, 244-257.
- Moghaddam B.: Targeting metabotropic glutamate receptors for treatment a cognitive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol.* 2004, 174, 39-44.
- Neugebauer V.: Metabotropic glutamate receptors – important modulators of nociception and pain behavior. *Pain* 2002, 98, 1-8.
- Neugebauer V.: Metabotropic glutamate receptors: novel targets for pain relief. *Expert Rev. Neurother.* 2001, 1, 207-224.
- Neugebauer V., Carlton S. M.: Peripheral metabotropic glutamate receptors as drug targets for pain relief. *Expert Opin.* 2002, 6, 1-13.
- Neugebauer V., Chen P. S., Willis W. D.: Groups II and III metabotropic glutamate receptors differentially modulate brief and prolonged nociception in primates STT cells. *J. Neurophysiol.* 2000, 84, 2998-3009.
- Nikolajsen L., Gottrup H., Kristensen A. G., Jensen T. S.: Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth. Analg.* 2000, 91, 960-966.
- Palazzo E., Marabese I., de Novellis V., Oliva P., Rossi F., Berrino L., Maione S.: Metabotropic and NMDA glutamate receptors participate in the cannabinoid-induced antinociception. *Neuropharmacol.* 2001, 40, 319-326.
- Pin J. P., Duvoisin R.: The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacol.* 1995, 34, 1-26.
- Sillevis S. P., Kinoshita A., de Leeuw B., Moll W., Coesmans M., Jaarsma D., Henzen-Logmans S., Vecht C., de Zeeuw C., Sekiyama N., Nakanishi S., Shigemoto R.: Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *New Eng. J. Med.* 2000, 342, 21-27.
- Tamaru Y., Namura S., Mizuno N., Shigemoto R.: Distribution of metabotropic glutamate receptor mGluR3 in the mouse CNS: Differential localisation relative to pre- and postsynaptic sites. *Neurosci.* 2001, 106, 481-503.
- Thomas N. K., Wright R. A., Howson P. A., Kingston A. E., Schepp D. D., Jane D. E.: (S)-3,4 DCPG, a potent and selective mGluR 8a receptor agonist, activates metabotropic glutamate receptors on primary afferent terminals in the neonatal rat spinal cord. *Neuropharmacol.* 2001, 40, 311-318.
- Varney M. A., Gereau I. V.: Metabotropic glutamate receptor involvement in model of acute and persistent pain: prospects for the development on novel analgesics. *Curr. Drug Targets-CNS&Neurol. Disorders* 2002, 1, 283-296.
- Walker K., Bowes M., Panesar M., Davis A., Gentry C., Kesingland A., Gasparini F., Spooren W., Stoehr N., Pagano A., Flor P. J., Vranesic I., Lingenhoehl K., Johnson E. C., Varney M., Urban L., Kuhn R.: Metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5) and nociceptive function. I. Selective blockade of mGluR5 receptors in models of acute, persistent and chronic pain. *Neuropharmacol.* 2001, 40, 1-9.
- Zhang G. H., Min S. S., Lee S. K., Back S. K., Yoon Y. W., Kim Y. I., Na H. S., Hong S. K., Han H. C.: Intraarticular pretreatment with ketamine and memantine could prevent arthritic pain: relevance to the decrease of spinal c-fos expression in rats. *Anesth. Analg.* 2004, 99, 152-158.
- Zhou C. Z., Hsieh G., El-Kouhen O., Wilson S. G., Mikusa J. P., Hollingsworth P. R., Chang R., Moreland R. B., Brioni J., Decker M. W., Honore P.: Role of central and peripheral mGluR5 receptors in post-operative pain in rats. *Pain* 2005, 114, 195-202.
- Zhou S., Komak S., Du J., Carlton S. M.: Metabotropic glutamate 1 alpha receptors on peripheral primary afferent fibres: their role in nociception. *Brain Res.* 2001, 913, 18-26.

Adres autora: prof. dr hab. Bogdan F. Kania, ul. Nowoursynowska 133C, 02-797 Warszawa; e-mail: bogdan_kania@sggw.pl