



## Role of matrix metalloproteinase II in the analgesia induced by neuronal nitric oxide inhibition in rat

Fatemeh Khojasteh<sup>1</sup>, Majid Hasanpour-Ezati<sup>2</sup>, Javad Mirnajafi-Zadeh<sup>1</sup>, Saeed Semnanian<sup>1\*</sup>

1. Dept. Physiology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2. Dept. Biology, Shahed University, Tehran, Iran

Received: 2 Dec 2008

Revised: 9 Feb 2009

Accepted: 19 Feb 2009

### Abstract

**Introduction:** Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) is one of the inflammatory mediators that is involved in the nociceptive processing and its production is regulated by many inflammatory factors such as nitric oxide. We studied the role of MMP-2 in the analgesia induced by an nNOS inhibitor.

**Methods:** Considering that nitric oxide has many roles in pain processing, we studied the CSF levels of MMP-2 after hind paw formalin injection (50  $\mu$ l, 2.5%) and neuronal nitric oxide synthase inhibition intrathecally. We also studied the effect of MMP-2 inhibitor on pain behavior and its role in the analgesic effect of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) inhibitor.

**Results:** Rats that received an MMP-2 inhibitor (30 mM) showed severe responses to formalin injection. Pain was reduced after nNOS inhibition. Prior to nNOS inhibitor injection, MMP-2 inhibition reduced the analgesic effects of nNOS inhibitor. Immunological studies showed that MMP-2 was increased in rats that received nNOS inhibitor.

**Conclusion:** These data suggest a possible role for MMP-2 in the analgesia induced by nNOS inhibitors.

**Keywords:** matrix metalloproteinase; nitric oxide; formalin test

\* Corresponding author e- mail: ssemnan@modares.ac.ir

Available online @: www.phypha.ir/ppj

## نقش ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ در اثر بی‌دردی زایی ناشی از مهار نیتریک اکساید سنتاز نورونی در موش صحرائی

فاطمه خجسته<sup>۱</sup>، مجید حسن‌پور عزتی<sup>۲</sup>، سید جواد میرنجفی‌زاده<sup>۱</sup>، سعید سمنانیان<sup>۳\*</sup>  
۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران  
۲. گروه زیست‌شناسی، دانشگاه شاهد، تهران

دریافت: ۱۱ آذر ۸۷ بازبینی: ۲۰ بهمن ۸۷ پذیرش: ۳۰ بهمن ۸۷

### چکیده

**مقدمه:** آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز نوع دو (MMP-2) یکی از واسطه‌های التهابی است که به نظر می‌رسد در فرایند پردازش درد دخیل باشد و تولید آن توسط عوامل التهابی مانند نیتریک اکساید تنظیم می‌شود. با توجه به نقش شناخته شده نیتریک اکساید در فرایند پردازش درد به ویژه دردهای التهابی، در مطالعه حاضر نقش ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ در ایجاد اثر بی‌دردی زایی ناشی از مهار نیتریک اکساید سنتاز نورونی در آزمون فرمالین مورد بررسی قرار گرفت.

**روش‌ها:** سطح MMP-2 در مایع مغزی نخاعی موش‌های صحرائی، پس از تزریق فرمالین (۵٪، ۵۰ μL) و بعد از تزریق داخل نخاعی مهارکننده نیتریک اکساید سنتاز نورونی، به روش الایزا مورد بررسی قرار گرفت. همچنین نقش تزریق داخل نخاعی مهارکننده MMP-2 را بر (۱) رفتار درد و (۲) در اثر بی‌دردی زایی ناشی مهار نیتریک اکساید سنتاز نورونی (nNOS) بررسی شد.

**یافته‌ها:** موش‌هایی که مهارکننده MMP-2 را با دوز ۳۰ میلی‌مولار دریافت کرده بودند، پاسخ شدیدی به درد ناشی از تزریق فرمالین نشان دادند. شدت درد پس از مهار nNOS کاهش یافته بود. مطالعات ایمنولوژیک (ELISA) نشان دادند میزان MMP-2 در موش‌هایی که قبل از تزریق فرمالین مهارکننده nNOS را دریافت کرده بودند کاهش یافته است.

**نتیجه‌گیری:** این بررسی‌ها نقش احتمالی MMP-2 را در ایجاد اثرات بی‌دردی مهارکننده nNOS پیشنهاد می‌کنند.

**واژه‌های کلیدی:** ماتریکس متالوپروتئیناز ۲، نیتریک اکساید، آزمون فرمالین.

### مقدمه

گلیال نقش دارند [۱۹]. همچنین سطح این آنزیم در بافت‌های ملتهب و نیز در درد نوروپاتیکی افزایش می‌یابد. تزریق مهارکننده‌های MMP-2 و MMP-9 در مدل‌های درد نوروپاتیکی موجب کاهش آلودینای ناشی از قطع عصب می‌شود [۸]. در مطالعه دیگری تزریق مهارکننده غیراختصاصی آنزیم MMP-2 به موش صحرائی موجب کاهش میزان درد ناشی از تزریق فرمالین شد [۱۷]. این آنزیم توسط میانجی‌های متعددی چون اینترلوکین ۱بتا، عامل توموری نکروزی آلفا (TNF-α) و

آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP) یا ماتریکسین در بازآرایی ماتریکس خارج سلولی (ECM) و فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک متعددی در نورون‌ها و سلول‌های

ssemnan@modares.ac.ir  
www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:  
وبگاه مجله: