



Changes in beta 1 and beta 2 integrin genes expression in rat lumbar spinal cord is supportive of the inhibitory effect of chronic pain on the development of tolerance to morphine analgesia

Jamal Ghorbi¹, Mohammad Javan^{1*}, Vahid Sheibani², Amir Zarebkohan¹

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

2. Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Received: 19 Mar 2010

Accepted: 24 May 2010

Abstract

Introduction: In order to study the alterations of beta 1 and 2 integrins mRNA level in rat lumbar spinal cord following the induction of chronic pain and its effect on the development of tolerance to morphine analgesia, we examined the level of expression of these genes in the presence of chronic pain, which is an inhibitor of morphine tolerance. We used induction of chronic pain alone and in combination with morphine administration.

Methods: In order to induce tolerance to analgesic effect of morphine, morphine (15 µg/rat) was intrathecally (i.t.) injected to male adult Wistar rats twice a day for 4 days. Chronic pain was induced using formalin %5, 15 minutes before morphine injections during days 1-4. The analgesic effect of morphine was measured using tail flick test. Lumbar spinal tissues were assayed for the expression of beta-1 and 2 integrins using “semi-quantitative RT-PCR” and were normalized to beta-actin.

Results: Chronic administration of morphine for 4 days developed tolerance to morphine analgesia. Concomitant induction of pain with morphine administration inhibited the development of tolerance to the analgesic. Induction of chronic pain, 15 minutes before morphine injections resulted in significant increases in beta-1 and 2 integrins mRNA levels. Furthermore, chronic pain alone also resulted in increased beta-1 and 2 integrins mRNA.

Conclusion: Our results showed that, the induction of chronic pain prior to morphine administration, which is able to prevent morphine tolerance, increases the expression of integrins. Chronic morphine administration resulted in increases of beta 1 and 2 integrins mRNA level in lumbar spinal cord. It may be suggested that increases of beta-1 and 2 integrins mRNA is the result of the negative feedback of integrin inhibition by chronic morphine administration. Chronic pain is an enhancer of beta-1 and 2 integrins and its simultaneous presence with morphine administration results in increased beta-1 and 2 integrins and as a result prevents the development of morphine tolerance.

Key words: Morphine, Tolerance, Integrins, Chronic pain, Spinal cord, Gene Expression, Rat

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

Available online at www.phypha.ir/ppj

تغییر در بیان ژن اینتگرینهای بتا ۱ و بتا ۲ در بخش خلفی نخاع کمری موش صحرایی اثر مهاری درد مزمن بر تکوین تحمل به اثر ضدردی مرفین را تایید می کند

جمال قربی^۱، محمد جوان^{۱*}، وحید شببانی^۲، امیر ضارب کهن^۱
۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران
۲. دانشگاه علوم پزشکی کرمان، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، کرمان

پذیرش: ۳ خرداد ۸۹

دریافت: ۱۹ اسفند ۸۸

چکیده

مقدمه: برای مطالعه تغییرات احتمالی میزان mRNA اینتگرینهای بتا ۱ و بتا ۲ در قطعه پشتی نخاع کمری موش صحرایی به دنبال القای درد مزمن و بررسی اثر آن روی تکوین تحمل به اثر ضدردی مرفین، میزان بیان این دو ژن در حضور مهارکننده تحمل به مرفین (درد مزمن) سنجیده شد.

روش‌ها: برای القای تحمل، مرفین با دوز ۱۵ میکروگرم دو بار در روز به مدت چهار روز به شیوه داخل نخاعی به موشهای صحرایی نر بالغ تزریق شد. گروهی از حیوانات مرفین را ۱۵ دقیقه بعد از القای درد مزمن، دریافت کردند. اثر ضدردی مرفین توسط آزمون Tail-Flick سنجیده شد. تغییرات بیان ژنهای اینتگرین بتا-۱ و بتا-۲ در بخش خلفی نخاع کمری توسط RT-PCR نیمه کمی بررسی شد.

یافته‌ها: تزریق مرفین در گروهی که به مدت چهار روز مرفین دریافت کرده بود، بی‌دردی کمی ایجاد کرد (تحمل). کاربرد توام درد مزمن و مرفین مانع از تحمل به اثر ضدردی مرفین شد. القای درد مزمن به تنهایی و به همراه مرفین مکرر موجب افزایش mRNA اینتگرین بتا ۱ و اینتگرین بتا ۲ در بخش خلفی نخاع کمری شد.

نتیجه‌گیری: بخشی از اثر درد مزمن که قادر به مهار روند ایجاد تحمل به اثر ضدردی مرفین می‌باشد، به نظر می‌رسد از طریق اینتگرینها اعمال شود. مرفین مکرر موجب مهار اینتگرینها و درد که افزایش‌دهنده میزان mRNA اینتگرینهای بتا ۱ و بتا ۲ است در تجویز توام با مرفین موجب افزایش بیان اینتگرینهای مذکور می‌شود و از تکوین تحمل به اثر ضدردی مرفین جلوگیری می‌کند.

واژه‌های کلیدی: تحمل به مرفین، اینتگرین، درد مزمن، بیان ژن، موش صحرایی

مقدمه

اپیوئیدها از دیرباز برای ایجاد بی‌دردی استفاده شده‌اند، اما تجویز طولانی مدت آنها دارای اثرات جانبی از جمله تحمل است [۱۲]. مطالعات بالینی نشان داده‌اند هنگامیکه اپیوئیدها برای کنترل درد مورد استفاده قرار می‌گیرند تحمل به عنوان اثر جانبی مصرف اپیوئیدها دیرتر بروز می‌کند [۱۹، ۳۵].

بعد از رشد و نمو اولیه، اتصالات سیناپسی از نظر عملکردی

درد بعنوان یک مساله در طب از دیرباز مطرح بوده است.

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

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله: