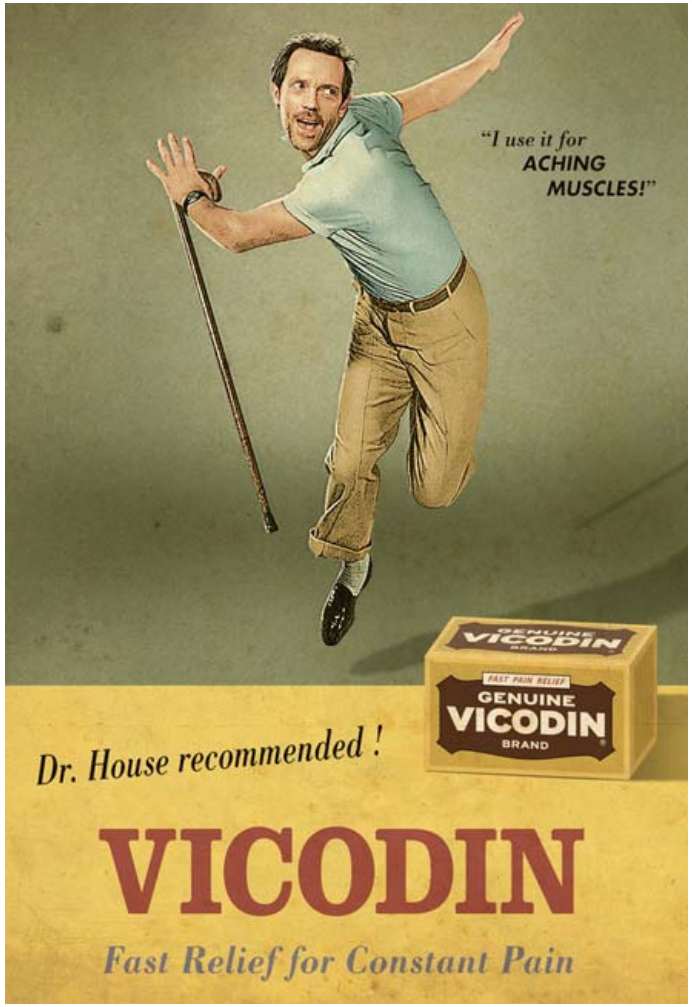
Neuropeptidek szerepe a hőszabályozásban és a fájdalomban



http://www.swaglikeme.com/blog/2009/12/22/house-endorses-vicodin.html

Fájdalomérző pályák
– szomatikus fájdalom, hő és affektív komponensek

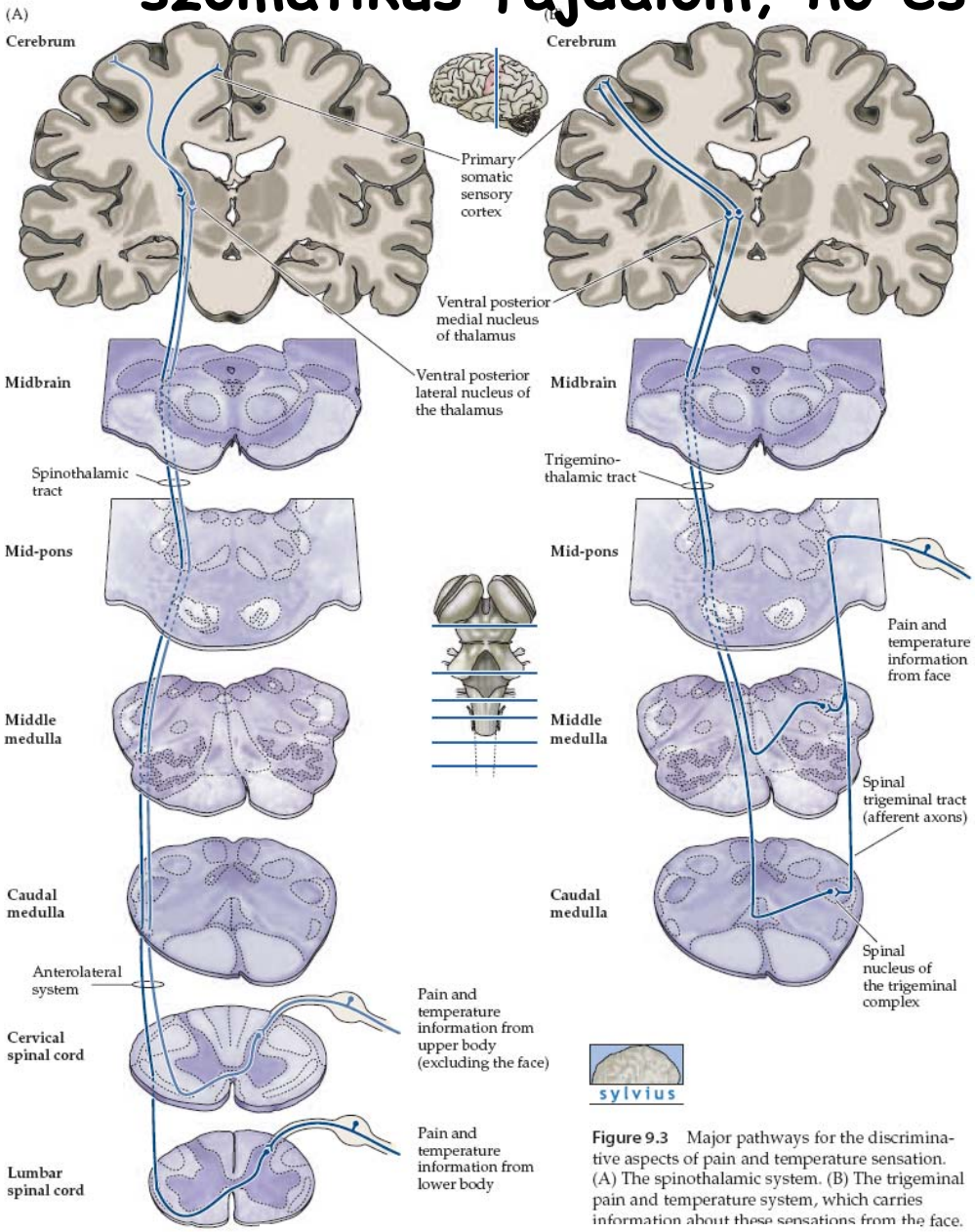


Figure 9.3 Major pathways for the discriminative aspects of pain and temperature sensation. (A) The spinothalamic system. (B) The trigeminal pain and temperature system, which carries information about these sensations from the face.

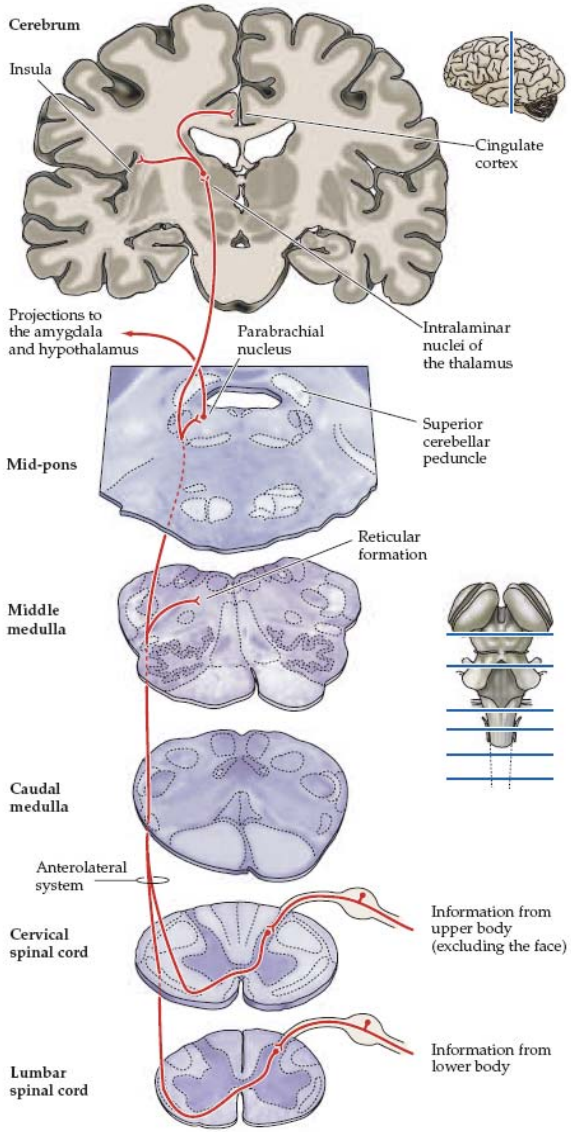
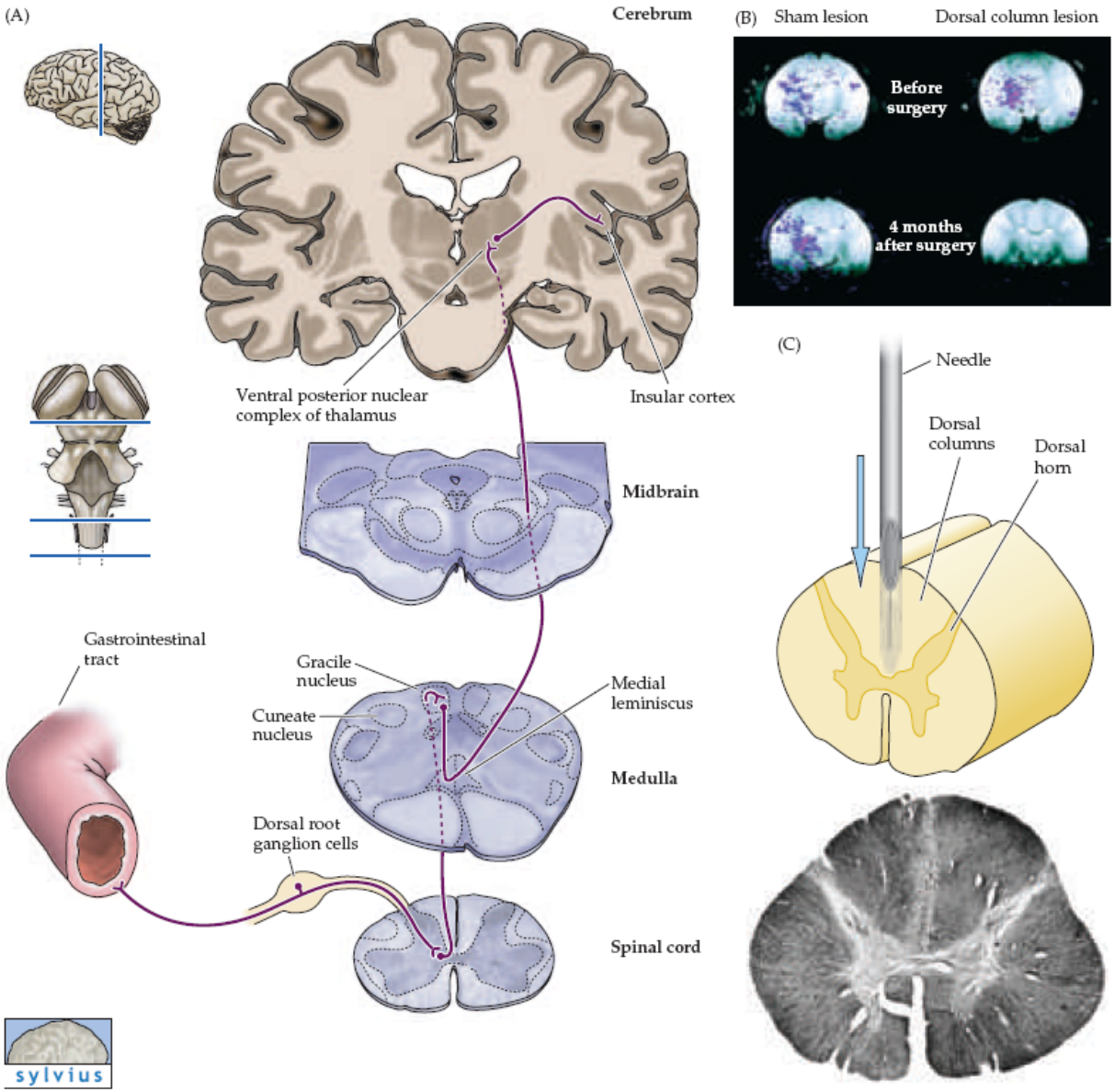


Figure 9.5 Affective–motivational pain pathways. Nociceptive information critical for signaling the unpleasant quality of pain is mediated by projections to the reticular formation (including the parabrachial nucleus) and to the intralaminar nuclei of the thalamus.

Neuroscience / edited by Dale Purves ... [et al.].— 3rd ed.

Fájdalomérző pályák – zsigeri fájdalom



(A) A visceral pain pathway in the dorsal-column medial lemniscal system. For simplicity, only the pathways that mediate visceral pain from the pelvis and lower abdomen are illustrated. The mechanosensory component of this system for the discrimination of tactile stimuli and the anterolateral system for the detection of painful and thermal cutaneous stimuli are also shown for comparison (see also Figures 8.6A and 9.3A). (B) Empirical evidence supporting the existence of the visceral pain pathway shown in (A). Increased neural activity was observed with functional MRI techniques in the thalamus of monkeys that were subjected to noxious distention of the colon and rectum, indicating the processing of visceral pain. This activity was abolished by lesion of the dorsal columns at T10, but not by "sham" surgery. (From Willis et al., 1999.) (C) Top, one method of punctate midline myelotomy for the relief of severe visceral pain. Bottom, myelin-stained section of the thoracic spinal cord (T10) from a patient who underwent midline myelotomy for the treatment of colon cancer pain that was not controlled by analgesics. After surgery, the patient experienced relief from pain during the remaining three months of his life. (From Hirshberg et al., 1996; drawing after Nauta et al., 1997.)

sylvius

Neuroscience / edited by Dale Purves ... [et al.].— 3rd ed.

Érző dúcsejtek

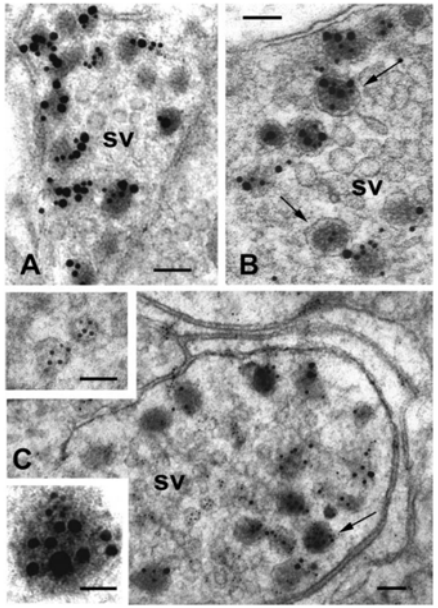


Fig. 3. Peptide costorage and coexistence in the dorsal horn of the rat spinal cord: (A) costorage of somatostatin (10 nm gold particles) and CGRP (20 nm gold particles). (B) Costorage of substance P (10 nm gold particles) and CGRP (20 nm gold particles). (C) Coexistence of peptides (substance P/CGRP—10/20 nm gold particles) and glutamate (5 nm gold particles). Note that costored neuropeptides are stored within the LGVs and that most LGVs are dual-labeled. The arrows in B indicate the limiting membrane of two LGVs. The arrow in C indicates a dual-labeled LGV that is shown at higher magnification in the bottom left insert. Staining for glutamate (C) is restricted to synaptic vesicles (shown at higher magnification in the top left insert); sv: synaptic vesicles. Bar = 0.1 μm; inserts 0.05 μm.

A. Merighi / Progress in Neurobiology 66 (2002) 161–190

Kalcitonin gén relációs peptid (**CGRP**) és tachikininek (**substance P**) co-existence

❖gerincvelő érző idegdúc primer érzősejtjei (centrális és perifériás nyúlványban is)

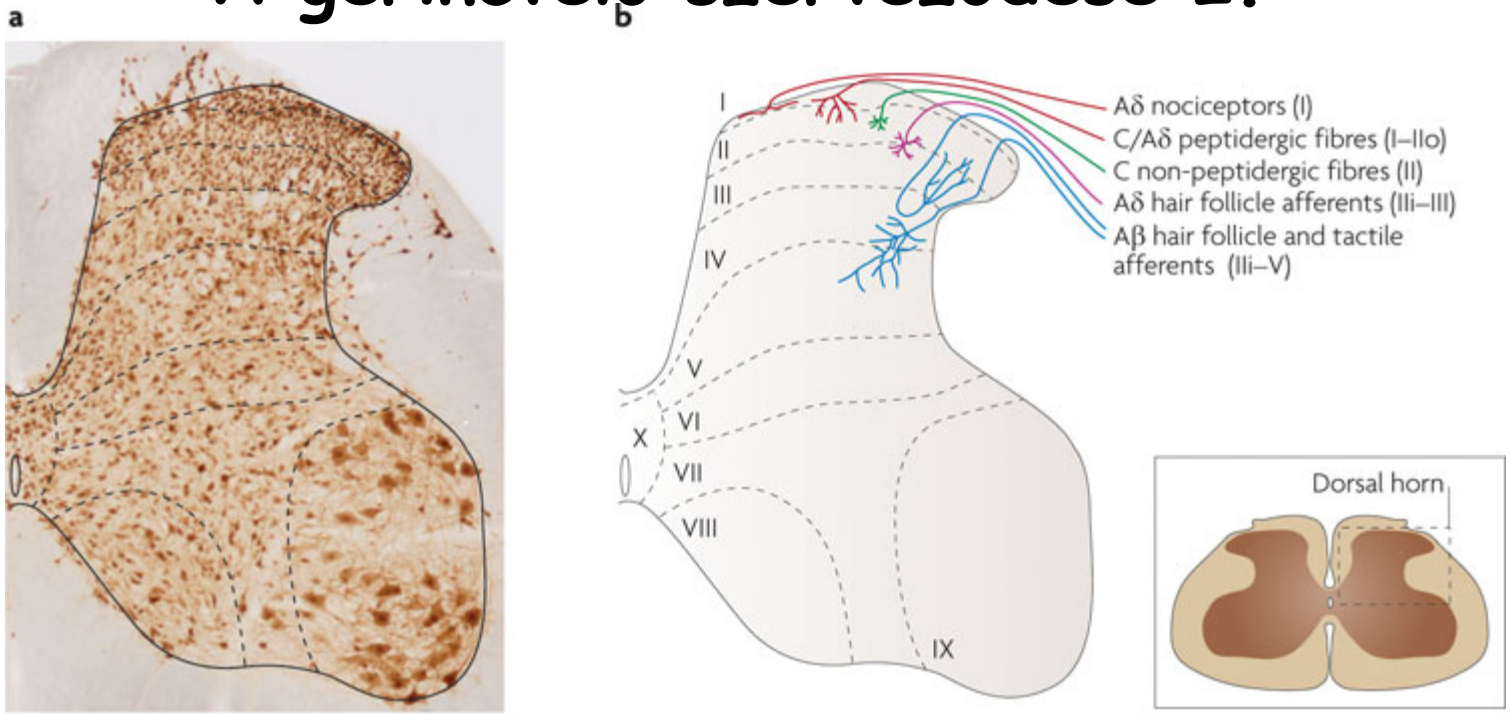
❖autonóm (vegetatív) ganglionok

- kicsi vagy közepes méretű szóma
- vékony axon
- terminálisok a periférián szabad idegvégződések
- centrális vetület hátsó szarv perifériájára (lamina I és II külső része)
- sokféle peptid expressziója:
  - ✓angitenzin II; bombezin; bradykinin; CGRP; CCK; CRF; galanin; neuropeptid FF; NPY; neurotenzin; szomatosztatin; substance P; TRH; VIP
- opioid receptorok és substance P receptorok (NK1) expressziója
- NK1 expresszió a perifériás ágon, a centrálison nem → **NK1 szelektív posztszinaptikus markere a célsejteknek a hátsó szarvban**

Nociceptív rostok

- Aδ és C rostok
- peptiderg (glutamát és peptid) és nem peptiderg (csak glutamát)
- peptiderg rostból substance P és CGRP szabadul fel; NK1 receptorok és CGRP receptorok a posztszinaptikus oldalon
- primer nociceptív rostok a lamina I-ben és II-ben szekunder nociceptív neuronokkal és interneuronokkal szinaptizálnak
- NK1 receptor pozitív neuronok a lamina I-ben szinaptizálnak a peptiderg rostokkal
- nem peptiderg rostoktól bemenetet kapó neuronok NK1 receptor negatívak és a lamina II-ben szinaptizálnak a nociceptív afferensekkel
- NK1 negatív sejtek szinaptizálnak az NK1 pozitívakkal a lamina II-ben és kapcsolatban vannak GABAerg és glicinerg neuronokkal is a lamina II-ben és lamina III-ban
- a projekciós neuronok 80 %-a expresszál NK1 receptort, substance P (SP) kötődése után továbbítja a fájdalmat felfelé

A gerincvelő szerveződése I.



Nature Reviews Neuroscience 11, 823-836 (2010)

Nature Reviews | Neuroscience

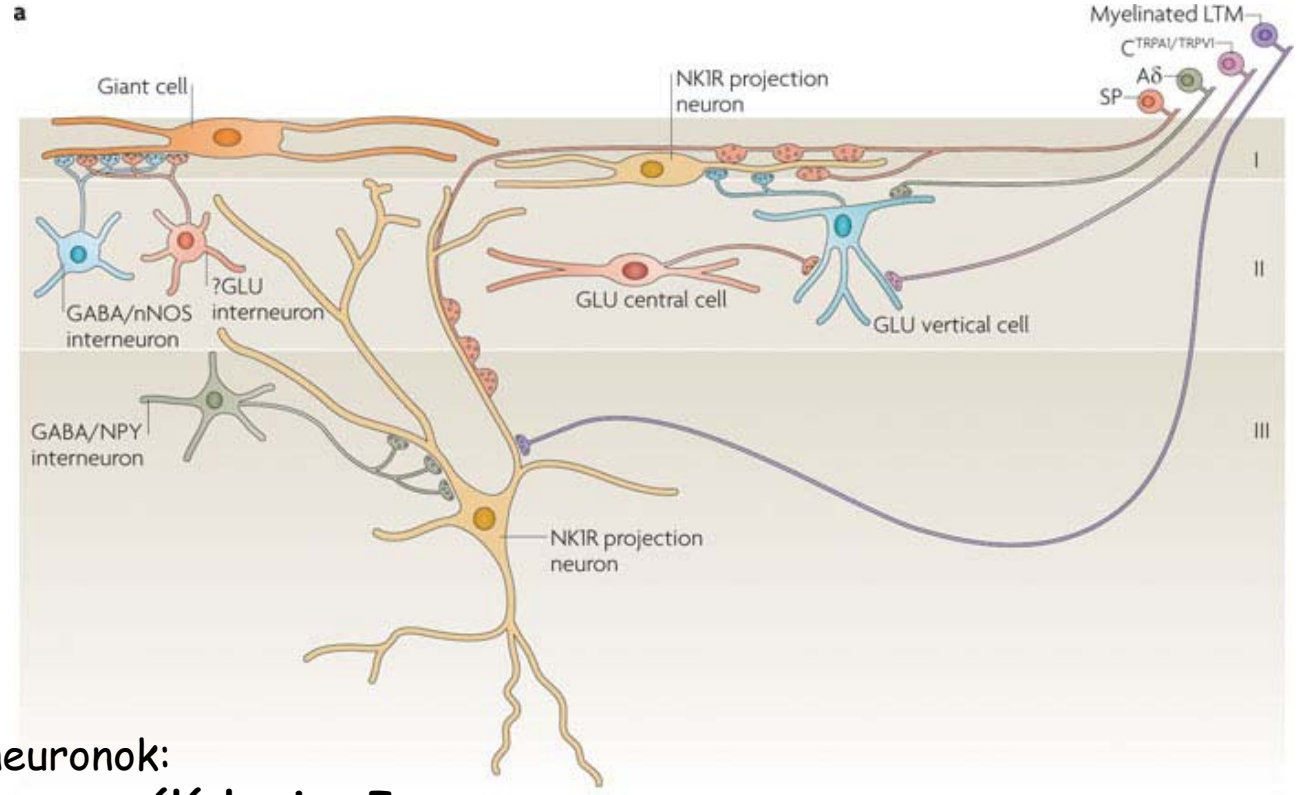
Rexed-laminák

- lamina I - marginális zóna: peptiderg afferensek (köztük Aδ nociceptorok)
- lamina $II_{belső}$ és $II_{külső}$ - substantia gelatinosa:
  - trigeminus magoktól egészen a filum terminale-ig
  - peptiderg afferensek (köztük Aδ nociceptorok) a $II_{külső}$-be

Aβ rostok

- enyhe vibráció és érintés
- a hátsó szarvtól medialisan lépnek be, szinaptizálás nélkül áthaladnak a hátsó szarvon
- kollaterálisokat adnak a III.-V. laminákhoz
- lamina II-ben szinaptizálnak csupasz C rostokkal

A gerincvelő szerveződése II.
- hálózat a lamina I-III-ban



Projekciós neuronok:

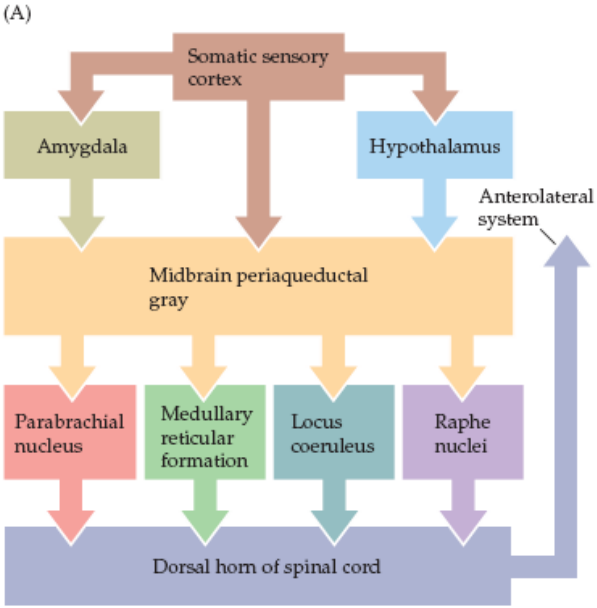
1) **<u>NK1R expresszáló lamina I neuron</u>**
   bemenetek: substance P tartalmú primer afferensek
   alacsony küszöbű mechanorecpetor afferensek
   glutamáterg vertikális sejttől, amelyen Aδ és C rostok is végződnek
2) **<u>NK1R expresszáló lamina III neuron</u>**
   bemenetek: substance P tartalmú primer afferensek
   afferensek GABA/NPY interneuronoktól
3) **<u>óriás lamina I neuron</u>**
   bemenetek: afferensek GABA/nNOS interneuronoktól

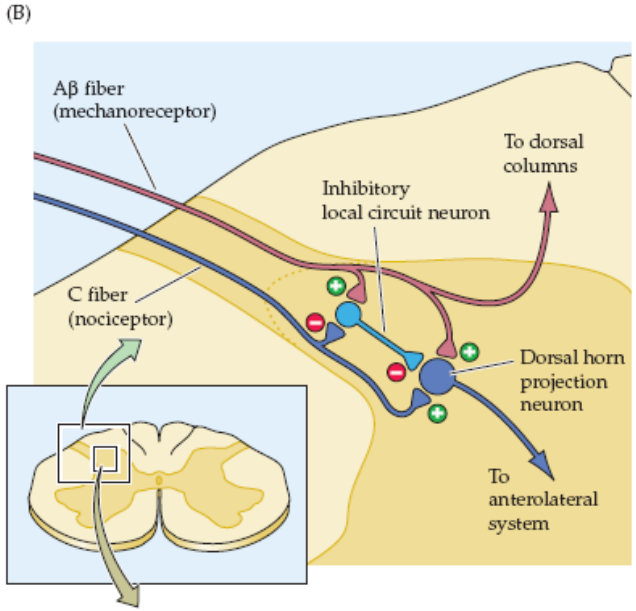
A gerincvelő szerveződése III.

Spinotahalamicus és trigeminothalamicus lamina I szekunder nociceptív neuronok típusai:

i. **Nociceptív-specifikus sejtek**: fájdalmas mechanikai és hőingerekre reagálnak
ii. **Polimodális nociceptív sejtek**: fájdalmas mechanikai, hő- és hideg ingerekre reagálnak
iii. **Termoreceptív-specifikus sejtek:**
   - lineárisan reagálnak a nem-ártalmas melegítésre vagy hűtésre
   - nincs további aktivitásfokozódás fájdalmas hőmérsékleti ingerekre

Leszálló antinociceptív pályák





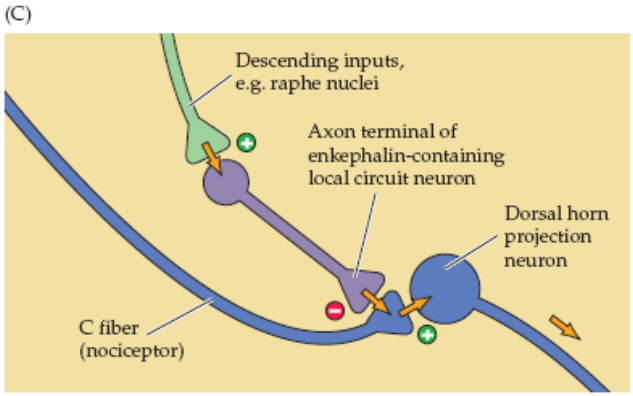


Figure 9.7 The descending systems that modulate the transmission of ascending pain signals. (A) These modulatory systems originate in the somatic sensory cortex, the hypothalamus, the periaqueductal gray matter of the midbrain, the raphe nuclei, and other nuclei of the rostral ventral medulla. Complex modulatory effects occur at each of these sites, as well as in the dorsal horn. (B) Gate theory of pain. Activation of mechanoreceptors modulates the transmission of nociceptive information to higher centers. (C) The role of enkephalin-containing local circuit neurons in the descending control of nociceptive signal transmission.

Neuroscience / edited by Dale Purves ... [et al.].— 3rd ed.

Periakveduktális szürkeállomány (PAG)

- endogén opioidok forrása
- serkenti a nucleus raphe magnus neuronjait
- lamina II sejteken szinaptizál

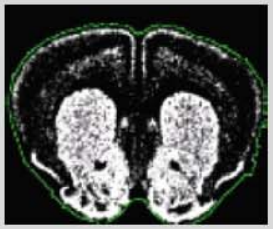
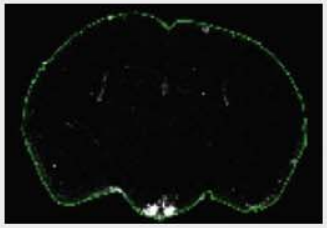
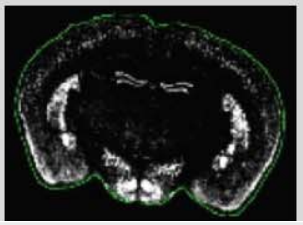
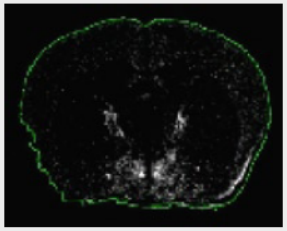
Nucleus raphe magnus

- szerotonin
- lamina II sejteken szinaptizál
- gátló interneuronok aktiválása

Locus coeruleus/subcoeruleus

- noradrenerg leszálló pálya
- preszinaptikus alfa-2 receptorokon keresztül gátlás

Opioid peptidek

Gene (gene symbol)	Chromosomal localization	Gene expression	Precursor	Active peptide(s)
Opioid gene family				
Pro-enkephalin gene (PENK)	8q12.1		Prepro-enkephalin	Leu-enkephalin, Met-enkephalin, amidorphin, adrenorphin, peptide B, peptide E, peptide F, BAM22P
Pro-opiomelanocortin gene (POMC)	2q12.2		POMC	α-Melanocyte-stimulating hormone (α-MSH), γ-melanocyte-stimulating hormone (γ-MSH), β-melanocyte-stimulating hormone (β-MSH), adrenocorticotropic hormone (ACTH), β-endorphin, α-endorphin, γ-endorphin, β-lipoprotein (β-LPH), γ-lipoprotein (γ-LPH), corticotropin-like intermediate peptide (CLIP)
Pro-dynorphin gene (PDYN)	20p13		Prepro-dynorphin	Dynorphin A, dynorphin B, α-neo-endorphin, β-neo-endorphin, dynorphin-32, leu-morphin
Orphanin gene, prepro-nociceptin gene (PNOC)	8p21.1		Prepro-nociceptin, Prepro-orphanin	Nociceptin (orphanin FQ), neuropeptide 1, neuropeptide 2

Adalberto Merighi (ed.), *Neuropeptides: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, vol. 789, DOI 10.1007/978-1-61779-310-3_1, © Springer Science+Business Media, LLC 2011

Opioid receptorok típusai

Table 1. Opioid Receptor Type Classification

Current NC-IUPHAR-Recommended Nomenclature[1]	Previous Nomenclature	Presumed Endogenous Ligands
μ, mu, or MOP	OP_3	β-endorphin (not selective) enkephalins (not selective) endomorphin-1[2] endomorphin-2[2]
δ, delta, or DOP	OP_1	enkephalins (not selective) β-endorphin (not selective)
κ, kappa or KOP	OP_2	dynorphin A dynorphin B α-neoendorphin
NOP	OP_4	nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ)

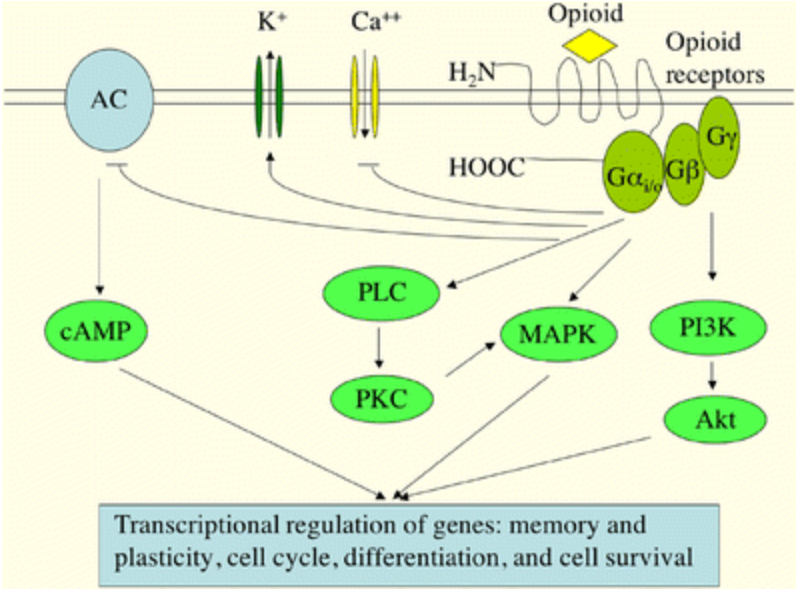
http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=50

Opioid receptorok ligandjai

Table 1. Ligands and Selectivities

Ligand	Selectivity	Notes	Reference
Etorphine	μ, δ, κ	Universal agonist	(Blane et al. 1967)
Bremazocine	μ, δ, κ	Agonist/antagonist	(Romer et al. 1980)
Diprenorphine	μ, δ, κ	Antagonist	(Biscoe et al. 1972)
EKC	μ, δ, κ	Agonist	(Martin et al. 1976)
Leucine-Enkephalin	δ, μ	Endogenous	(Hughes et al. 1975)
Methionine-Enkephalin	δ, μ	Endogenous	(Hughes et al. 1975)
Dynorphin A	$\kappa > \mu > \delta$	Endogenous	(Goldstein et al. 1981)
β-endorphin	$\mu, \delta > \kappa$	Endogenous	(Bradbury et al. 1976; Cox et al. 1976)
Morphine	$\mu > \delta > \kappa$	Opiate	Sertüner 1805
Naloxone	μ, δ, κ	Universal antagonist	—
DPDPE	$\delta_1, \delta_{cx}, \delta_{ncx}$	Selective agonist	(Mosberg et al. 1983)
DADLE	$\mu, \delta, \delta_{cx} > \delta_{ncx}$	Agonist	(Kosterlitz et al. 1980)
DSLET	δ_2, δ_{cx}	Agonist	(Gacel et al. 1980)
CP-OH	δ_{cx}	Agonist	(Shimohigashi et al. 1988)
Deltorphin I	δ_1	Agonist	(Erspamer et al. 1989)
Deltorphin II	δ_2, δ_{cx}	Agonist	(Erspamer et al. 1989)
Naltrindole	$\delta > \kappa > \mu$	Antagonist	(Portoghese et al. 1988)
Naltrindole 5′-isothiocyanate	δ_2, δ_{cx}	Antagonist	(Portoghese et al. 1992b)
Naltriben	δ_2	Antagonist	(Sofuoglu et al. 1991)
BNTX	δ_1	Antagonist	(Portoghese et al. 1992a)
ICI 174,864	δ, δ_{ncx}	Antagonist	(Cotton et al. 1984)
DALCE	δ_1, δ_{ncx}	Irreversible antagonist	(Jiang et al. 1990a)
DIPP-NH2ψ	δ, μ (δ_{cx} ?)	Mixed mu agonist/ Delta antagonist	(Schiller et al. 1999)
FIT	δ	Irreversible antagonist	(Rice et al. 1983)
BIT	μ	Irreversible antagonist	(Rice et al. 1983)
Oxymorphone	$\mu > \delta, \delta_{cx}$	Agonist	—
β-funaltrexamine	$\mu > \delta, \mu_1$?	Irreversible antagonist	(Portoghese et al. 1980)
DAMGO	μ	Agonist	(Handa et al. 1981)
U-69593	κ_1	Agonist	(Lahti et al. 1985)

Opioid receptorok típusai és szignalizációjuk



Possible cellular responses and transcriptional regulation initiated by activation of opioid receptor signaling. Arrows indicate activation of the signaling pathway; the "-1" signs indicate inhibition of the signaling pathway. AC, adenylyl cyclase; Akt, also called protein kinase B (PKB); cAMP, cyclic AMP; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PKC, protein kinase C; PLC, phospholipase C.

J Neuroimmune Pharmacol. 2006 1(3):270-9.

Mű opioid receptorok (MORs)

- agonisták jutalmazó hatásúak (droghasználat)

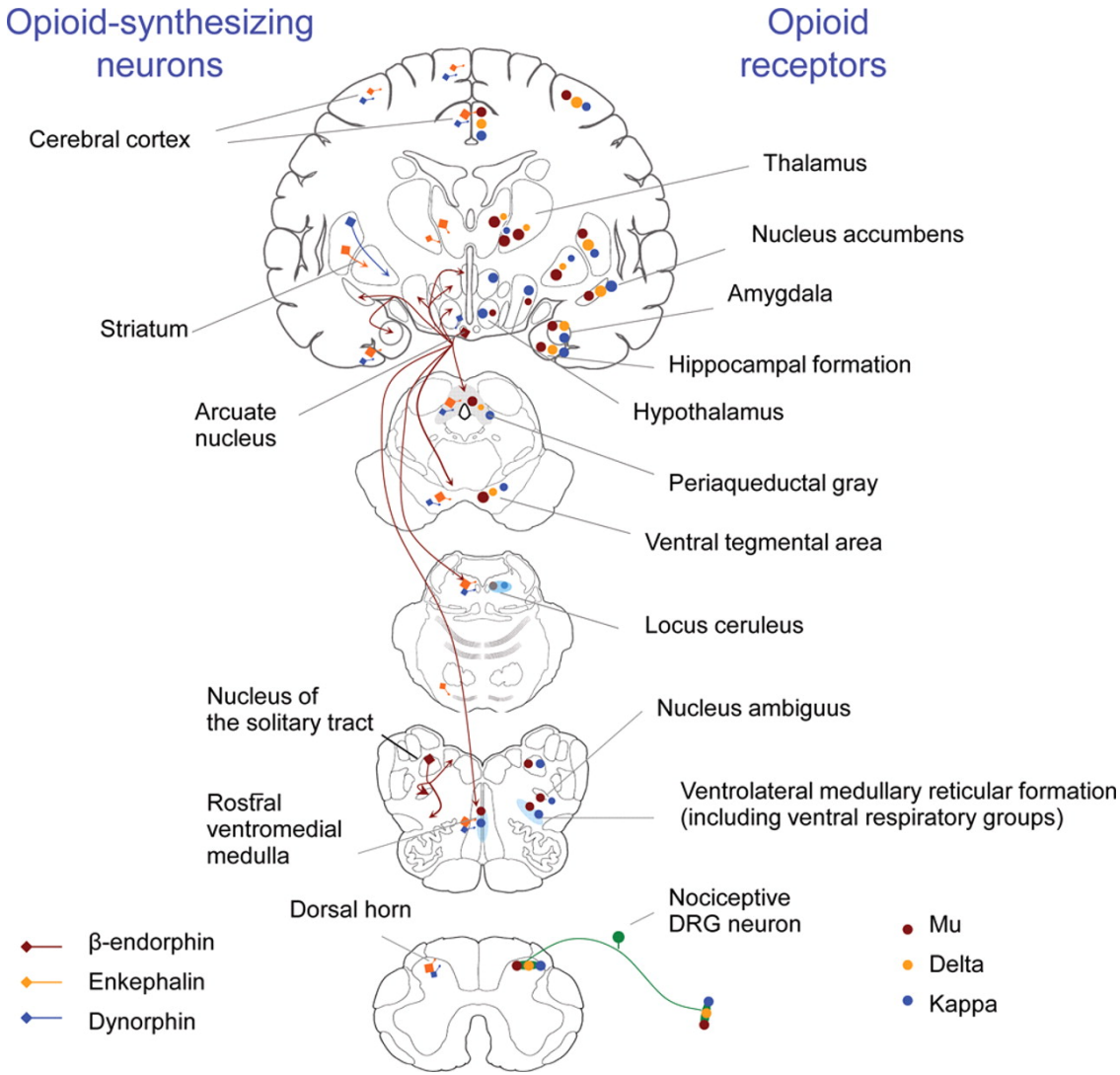
Delta opioid receptorok (DORs)

- nem tiszta, mennyire fontosak a jutalmazásban, a jutalmazással kapcsolatos kontextuális tanulásban szerepelhetnek
- enkafalin-DOR rendszer: kedélyjavító hatású

Kappa opioid receptorok (KORs)

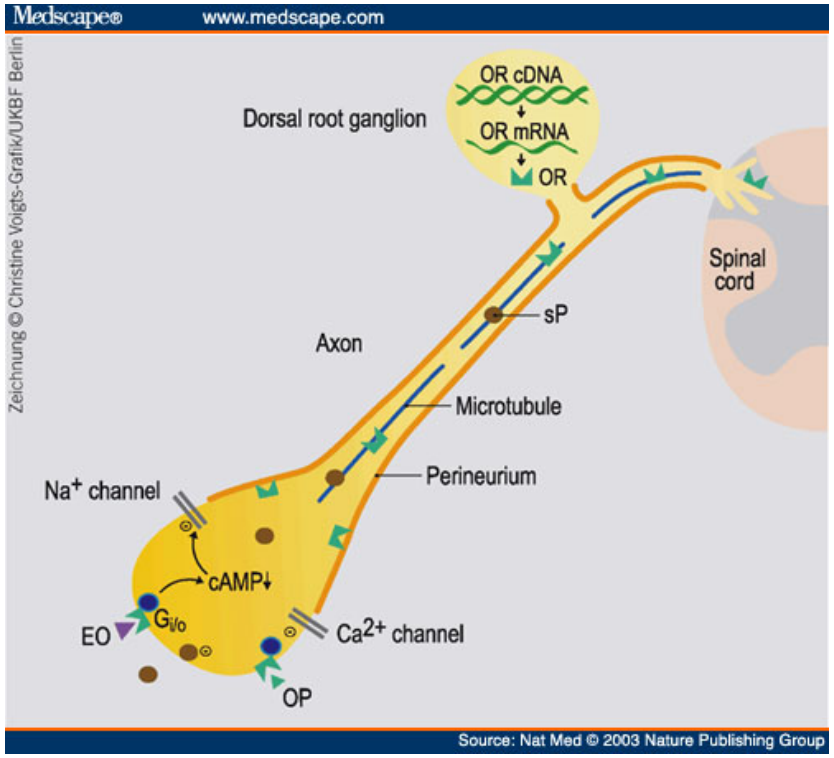
- dinorfin-KOR rendszer anti-jutalmazó, ez tartja féken az MOR rendszert, de egyben diszfóriát okoz – a drogfüggőben az elvonás stresszt okoz, kapcsolódó pszichopatológiai és elvonási tünetekkel

Opioid peptideket expresszáló centrális neuronok



Neurology 2012;79(8):807-14.

Opioid/ópiát analgézia I.
- gerincvelői mechanizmusok



- MOR, KOR, DOR: rendkívül széles körű expresszió centrálisan és perifériásan is
- analgézia mindhárom receptoron keresztül
- helyi hálózatokban: kölcsönhatások a receptor-altípusok között → KOR lehet antianalgetikus is
- szenzoros neuron perifériás nyúlványa szintén expresszál opioid receptorokat, intra-axonális transzport a nyúlványokba
- opioid receptorok az A- és C-rostokon is, substance P- és CGRP neuronokon is
- opioid receptor expresszió szimpatikus neuronokon és immunsejteken is → nem világos funkció
- szisztémásan vagy centrálisan (icv) adott opioid agonisták perifériás receptorokon át hathatnak → vér agy gát endotéljén telíthető P-glikoprotein pumpa, kihajítja az opioidokat a vérbe

❖centrális neuronok: opioidok hiperpolarizálnak kálium áramok fokozásán keresztül

❖érződúc szenzoros neuronjaiban más mechanizmusok: → kalcium csatornákat modulálhatnak

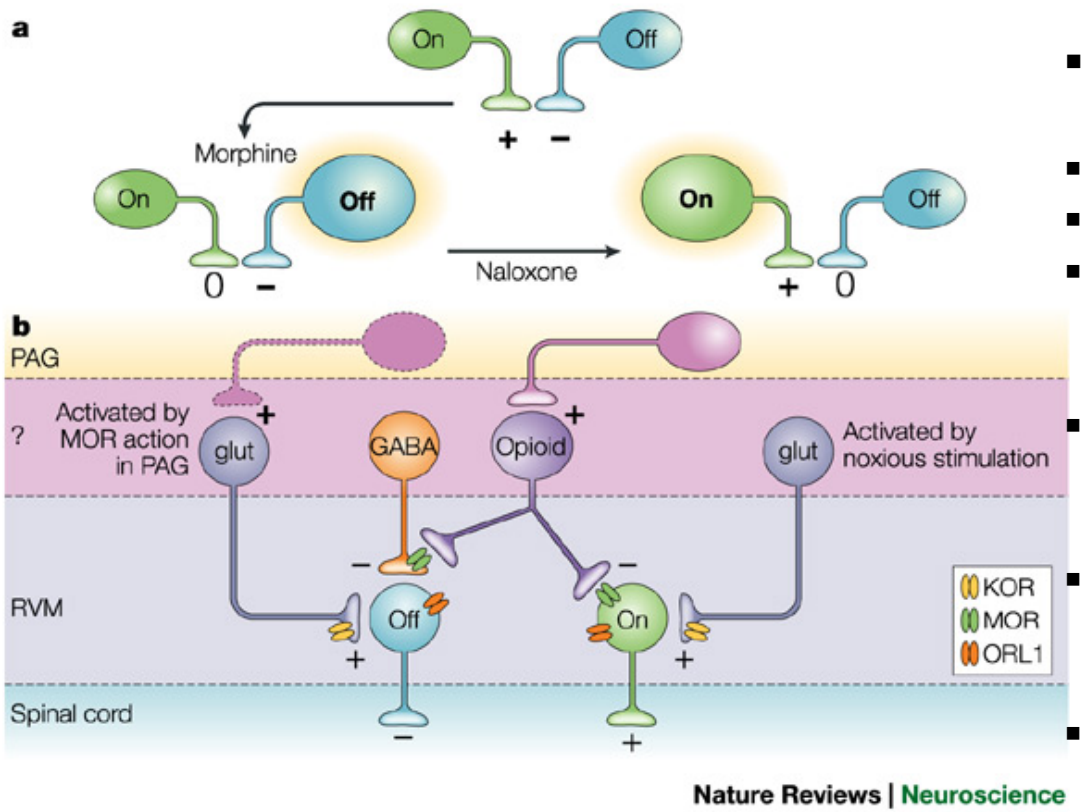
❖**<u>TTX-rezisztens Na-áram:</u>**

- ➢opioidok gátolhatják cAMP szint csökkentésével
- ➢gyulladás: PGE2 szabadul fel, ami aktiválja az áramot
- ➢szenzitizált nociceptor spontán aktivitása ezen az áromon alapul
- ➢sérült idegnél ektópiás ingerületképzés, ezen az áramon alapulva → neuropátiás fájdalom

Opioid/ópiát analgézia II. - gerincvelői mechanizmusok

- a különböző ioncsatornákra/ionáramokra hatva az ópioidok tehát:
  - ✓ csökkentik a perifériás nociceptor terminálisok ingerelhetőségét
  - ✓ az akciós potenciál terjedését
  - ✓ a serkentő proinflammációs/pronociceptív peptidek (substance P, CGRP) felszabadulását a perifériás szenzoros idegvégződésekből
  - ✓ a C-rostok stimulációja által kiváltott vazodilatációt
  - ✓ összegezve: **<u>antinociceptív és gyulladásgátló hatások egyaránt</u>** jelentkeznek

Opioid/ópiát analgézia II. - nyúltvelői mechanizmusok



Nature Reviews Neuroscience 5, 565-575 (2004)

<u>Rostralis ventromedialis nyúltvelő (RVM)</u>

- **kritikus hely a MOR agonisták antinociceptív hatásában**
- ON és OFF sejtek
- ON sejt gátolja az OFF sejtet
- MOR az OFF sejt GABAerg terminálisain és az ON sejt szomatodendritikus régióján
- mindkét sejten ORL-1 receptor a szomatodendritikus régión (nociceptin/orfanin FQ támadáspont)
- ON és OFF sejten egyaránt serkentő glutamáterg terminálisok, amelyek KOR-t expreszálnak
- MOR agonista: ON sejt gátlása, OFF sjet dezinhibíciója → antinocicepció
- ORL-1 és KOR agonisták gátolják az OFF sejteket → analgézia gátlása
- **<u>De!</u>**: hiperalgézia is gátlódik, mivel az ON sejtek is gátlódnak

Opioid/ópiát analgézia III. ingerlési frekvencia jelentősége akupunktúra és elektro-akupunktúra

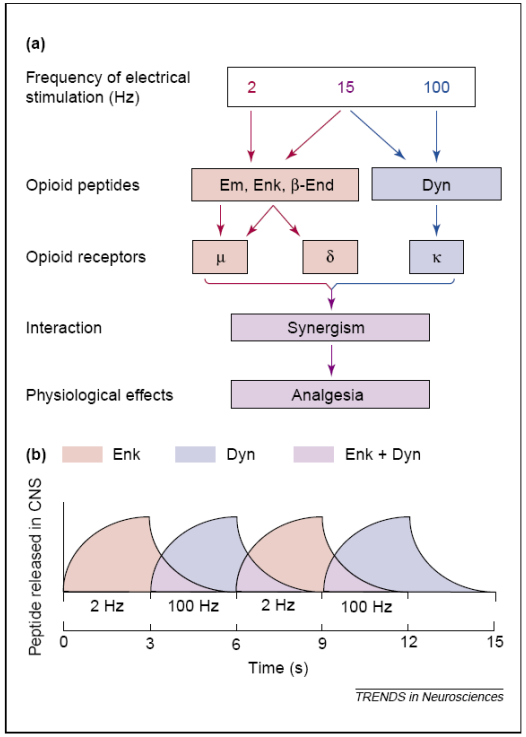


Fig. 3. Possible mechanisms for the analgesic effects of acupuncture. (a) Opioid peptides and opioid receptors involved in analgesia elicited by electroacupuncture of different frequencies. Opioids and receptors involved at 2 Hz are in red, those involved at 100 Hz, in blue. At 15 Hz, there is a partial involvement of components involved at both of the other two frequencies (purple). Abbreviations: Dyn, dynorphin A; β-End, β-endorphin; Em, endomorphin; Enk, enkephalins. Simultaneous activation of all three types of opioid receptor elicits a synergistic analgesic effect. Note that simultaneous receptor activation does not necessarily mean that the opioids are released simultaneously – it could be that the residual presence of one opioid overlaps with newly induced release of another. (b) Model for the synergistic analgesic effect produced by alternating low and high frequency stimulation (referred to as model A in the text). Stimulation at 2 Hz facilitates the release of enkephalin (red); that at 100 Hz stimulates the release of dynorphin (blue). The overlapping areas (purple) indicate the synergistic interaction between the two peptides. Modified, with permission, from Ref. [32].

TRENDS in Neurosciences Vol.26 No.1 January 2003

Elektromos stimuláció a bőrön vagy beszúrva („akupontok") – **<u>elektroakupunktúra</u>**

✓ópioid peptidek szabadíthatók így fel → **analgézia**

✓az afferens hatásokat Aβ és Aδ rostok közvetítik

✓az ingerlési frekvenciától függően aktiválódhatnak a leszálló analgetikus rendszerek (a nucleus arcuatus és a nucleus parabrachialis közvetítésével)

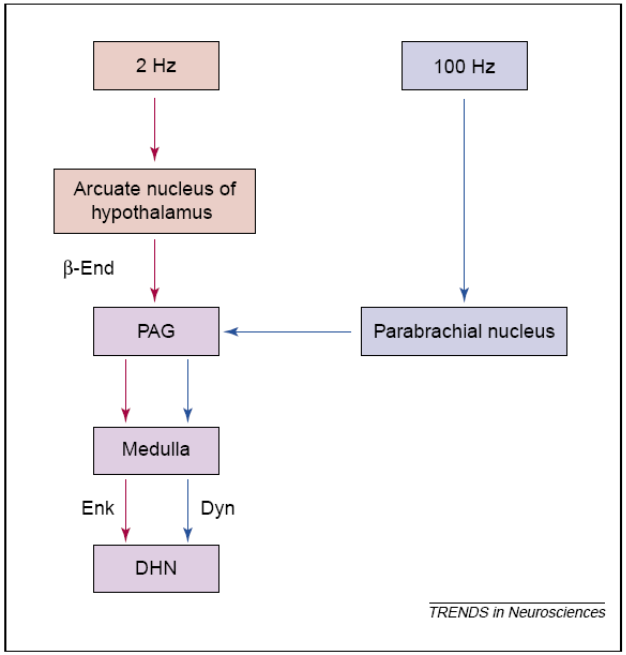


Fig. 2. Neural pathways mediating the analgesic effect elicited by low-frequency (2 Hz, red) or high-frequency (100 Hz, blue) electroacupuncture stimulation. Abbreviations: DHN, dorsal horn neuron of the spinal cord; Dyn, Dynorphin A; β-End, β-endorphin; Enk, enkephalin; PAG, periaqueductal grey matter. Modified, with permission, from Ref. [23].

TRENDS in Neurosciences Vol.26 No.1 January 2003

Stressz-indukált analgézia

- sebesült katona a csatatéren vagy lesérült atléta a versenyen: csak azután éreznek fájdalmat, hogy a csata vagy a verseny véget ért
- a stresszor természetétől függ, hogy milyen endogén fájdalomcsillapító rendszert aktivál
- **kevésbé súlyos stresszorok:** indukálják az endogén opioid rendszert
- **súlyos stresszorok:** már opioid-független rendszereket is aktiválhatnak (vizsgálat: blokkolható-e az analgézia opioid receptor antagonista naloxonnal)
- a stressz időtartama is számíthat: rövid stressznél az opioid rendszer lehet kulcsfontosságú, de hosszú stressznél is késleltetheti a késői hiperalgéziás reakció megjelenését

Stressz-indukált analgézia - a neurotenzin szerepe

- leszálló analgetikus pályák illetve hálózatok neurotenzint (NT) és receporait is tartalmazzák
- **alap nocicepcióban csak minor szerepe lehet**
  - centrális beadás: kis dózisban fokozta a fájdalomra adott válaszokat, míg nagy dózisban analgetikus volt
  - MOR-független hatások

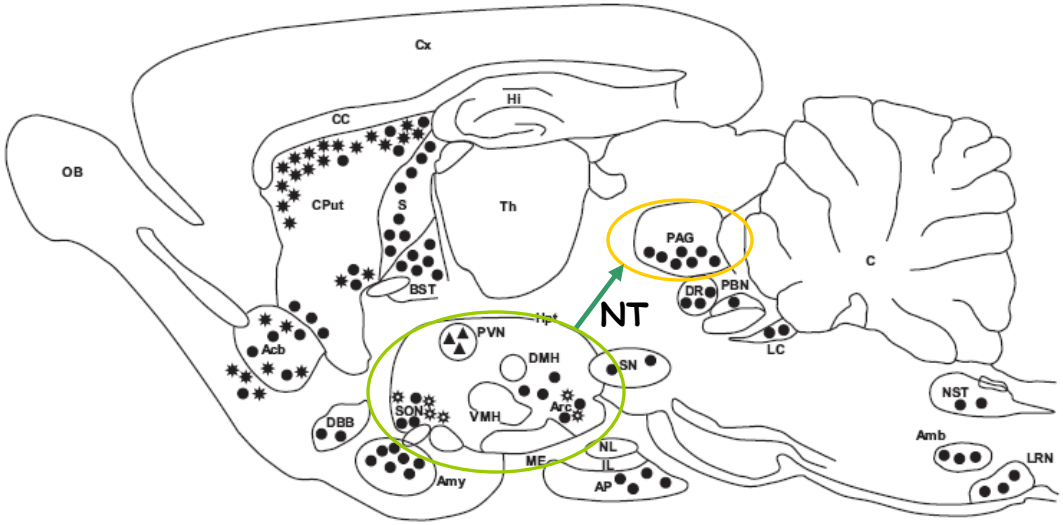


FIGURE 2 Schematic diagram of the distribution of NT-IR neurons in the rat brain. (●) NT-IR neurons detected after colchicine treatment. (▲) NT-IR neurons induced by stressful stimuli that are also detected after colchicine treatment. (✱) NT-IR neurons induced by either psychostimulants (dorso-medial CPu, Acc) or dopamine D_2 antagonists, including typical antipsychotic drugs (dorsolateral CPu, Acc). (✡) Estrogen-inducible NT-IR neurons in the female MPO and arcuate nucleus. NT gene expression in the rostal MPO nucleus is sexually dimorphic. Quantitative analysis of NT content by RIA (pmole/g wet weight tissue) provides a more comprehensive picture of the distribution of the peptide in various brain regions (OB, 3; Cx, 4-5; Acc, 29; CPut, 10; S, 73; BST, 172; Hi, 7; Th, 5-23; Hyp, 76-128; ME, 128; SN, 13; PAG, 42; LC, 54).

Handbook of Biologically Active Peptides: Brain Peptides

CHAPTER | 117 Neurotensin/Neuromedin N

- **stressz-indukált analgéziában (SIAN) lehet fontos**
  - NT KO állatnál SIAN hiányzik
  - **hipotalamusz NT tartalmú sejtjeiből projekció a PAG-ba: NT-indukált SIAN alapja lehet**
  - **PAG maga is expresszál NT-t**
  - NTR-1 és NTR-2 receptorok egyaránt szerepelhetnek:
    - NTR-1 köti legnagyobb affinitással az NT-t
    - NTR-1 G_q kapcsolt → PLC → IP3 → IC $[Ca^{2+}]$ ↑

Krónikus fájdalom I.

- a nociceptív funkció megváltozik, abnormális állapotok
- **allodínia:** ártalmatlan inger is fájdalomként jelentkezik (pl. finom érintés)
- **hiperalgézia**: fájdalmas ingerre abnormális mértékű fájdalomérzet
- plaszticitás, centrális szenzitizáció
- **az egyébként nem nociceptív Aβ rostok elkezdenek fájdalmas információkat közvetíteni** → substance P, CGRP, BDNF és NGF expresszió kezdődik
- NGF expresszálódik a perifférián → retrográd transzport az érződúc neuronjaiba → TrKA receptor aktiváció → kinázok aktiválódnak (MAPK)
- BDNF → TrKB receptor aktiváció → receptor intrinsic tirozin-kináz aktivitása megjelenik → perifériás szenzoros inputokra fokozott válasz

Krónikus fájdalom II.

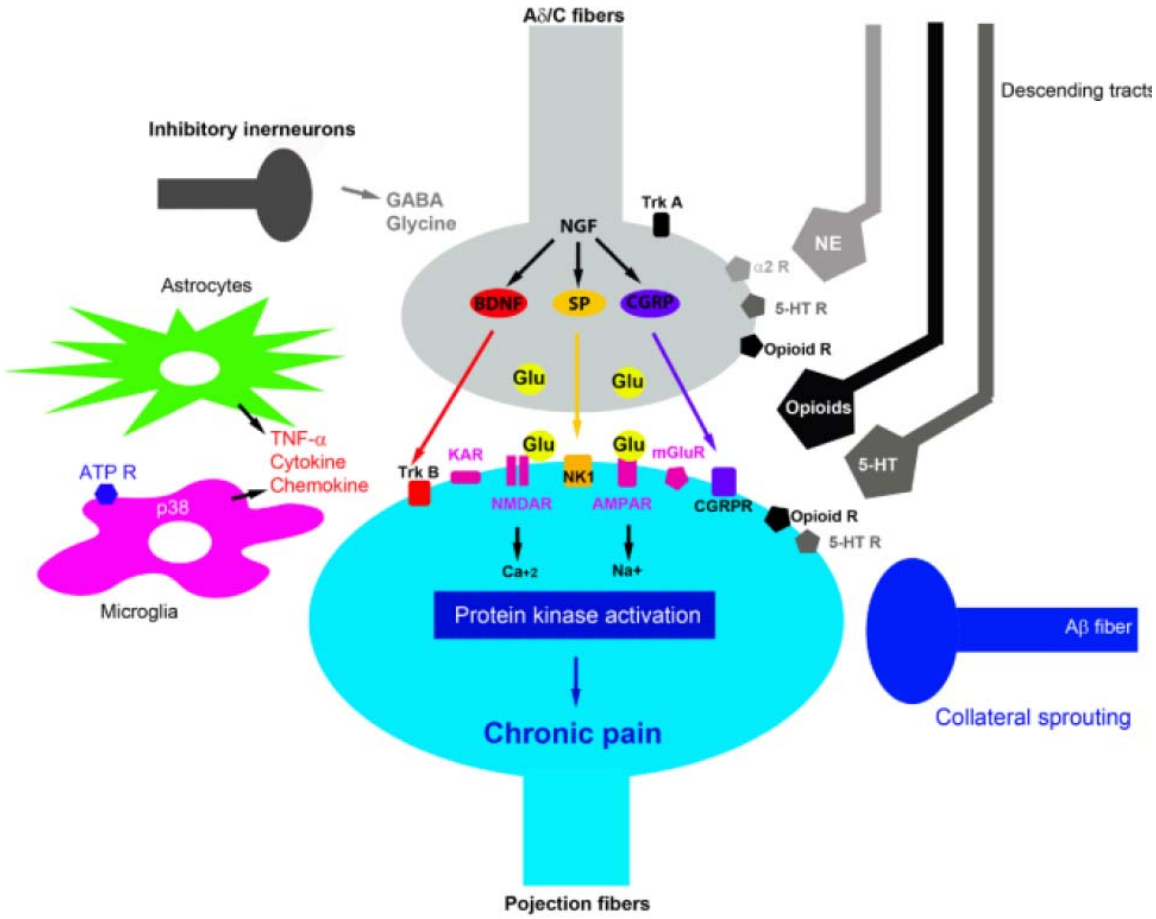


Fig. 1.
Schematic description of the spinal cord mechanisms for chronic pain. See text for abbreviations and details.

Curr Pain Headache Rep. 2010 June ; 14(3): 213–220.

Antiopioid peptidek

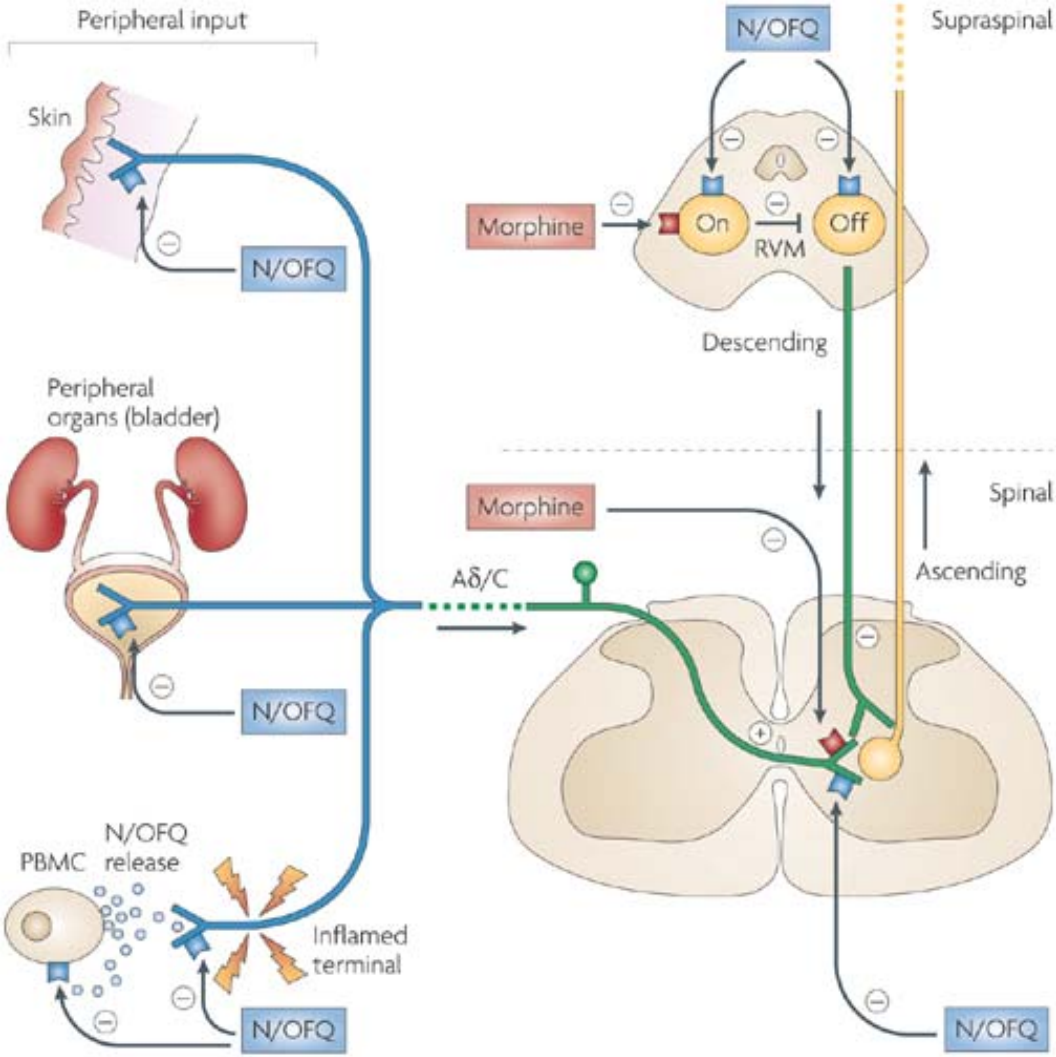
- számos endogén peptid van, amelyek:
  - ✓ antagonizálják az opioid analgéziát
  - ✓ részt vesznek az opioidokkal szembeni tolerancia kialakulásában
- egyes peptidek **<u>sejtszintű mechanizmusokkal</u>** érik el az antiopioid hatást (CCK és NPFF)
- más peptideknél **<u>hálózati mechanizmusok</u>** (nociceptin/orfanin FQ)

Antiopioid peptidek
Nociceptin-orfanin FQ I.

- komplex hatás a fájdalomra
- **szupraspinálisan** mindhárom opioid receptoron át kiváltott analgéziát blokkolja → **pronociceptív**
- PAG és RVM lehet a fő támadási helye
- RVM-ben gátolja mindhárom sejttípust (ON, OFF és semleges) és gátolja az OFF sejtek opioid aktivációját
- **<u>általános antianalgéziás peptid</u>** lehet: nem-opioid analgéziát is gátolja (paracetamol és szerotonin)
- gerincvelő:
  - ✓analgetikus
  - ✓krónikus neuropátiás/gyulladásos fájdalmat csillapítja jól (klasszikus opioidok az akut fájdalmat)
- morfinfüggőség: nociceptin felszabadulás és szintézis is nő → morfin tolerancia
- receptor: opioid receptor-like-1 (ORL-1)
- ORL-1 heterodimert formálhat opioid receptorokkal, különösen MOR-al
- ORL-1/MOR heterodimer asszociálódik N-típusú kalcium csatornákkal
- MOR aktiválódik: kalcium csatorna internalizálódik, de csak az ORL-1 jelenlétében
- ORL-1 gátolja a kalcium csatornát, de ha heterodimerként van jelen, akkor kevésbé

Antiopioid peptidek
Nociceptin-orfanin FQ II.

μ



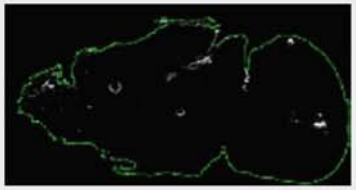
Nature Reviews Drug Discovery 7, 694-710 (2008)

Antiopioid peptidek
kolecisztokinin (CCK-8)

- **szupraspinális és spinális szinten egyaránt antagonizálja a morfin analgéziát**
- **CCK negatív feedback rendszer, amely az opioid rendszer upregulációjánál visszaállítja az alapszintű érzékenységet a fájdalomra**
- CCK-A és CCK-B receptorok
- **<u>CCK-B közvetítheti az antiopioid hatást, de csak MOR és KOR receptorokon keresztül kiváltott analgézia esetében</u>** → MOR és KOR receptorok ligandkötését csökkenti a CCK
- alapállapot: CCK szintje nagyon alacsony a gerincvelőben
- **morfin beadás: CCK mRNS upreguláldódik → fokozott CCK szintézis**
- CCK mRNS minden olyan régióban felszaporodik, amely involvált az opioid analgéziában – periakveduktális szürkeállomány (PAG), hipotalamusz, gerincvelő, agytörzs
- neuropátiás fájdalom:
  - CNS sérülés, axotómia
  - csak gyengén reagál opioidokra
  - CCK és CCK-B receptor mRNS upreguláldódik a gerincvelői érződúcokban → ez lehet az ópioid inszenzitivitás oka
  - hiperalgézia, amely a rostroventralis nyúltvelő (RVM) aktivitásából ered
- RVM neuronok egy része MOR-t és CCK-B receptort egyaránt expresszál, ahogy a gerincvelői neuronok is
- **molekuláris szinten valamilyen crosstalk mechanizmus lehet a CCK és az ópiát receptorok között**
  - ✓ pl. CCK receptor aktiválás csökkenti az IC hozzáférhető Ca2+ szintjét, ami pedig kellene az ópiát receptor szignalizációjához
  - ✓ opoioid receptorok sejtszinten gátló hatást közvetítenek → ópiát-kiváltotta CCK felszabadulás a CCK neuron dezinhibíciójával

Antiopioid peptidek
Neuropeptid FF (NPFF)

F és Y-amid géncsalád

Gene (gene symbol)	Chromosomal localization	Gene expression	Precursor	Active peptide(s)
Neuropeptide FF gene (NPFF)	12q13.13		Prepro-NPFF	Neuropeptide FF, neuropeptide AF, neuropeptide SF

Adalberto Merighi (ed.), *Neuropeptides: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, vol. 789, DOI 10.1007/978-1-61779-310-3_1, © Springer Science+Business Media, LLC 2011

- RFamid típusú peptid: a C-terminálison amidált Phe maradék, előtte Arg (ez így együtt az RFamid szekvencia)
- 8 as; szekvencia: Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe-NH2
- legtöbb NPFF peptid és receptor a hipotalamuszban, és fájdalommal, autonóm funkciók és endokrin működések szabályozásával kapcsolatos egyéb területeken (gerincvelő, agytörzsi autonóm és viszcerális szenzoros magvak)
- **CCK-szerű antiopioid aktivitás, de inkább szupraspinális támadáspontú**
- NPFF nucleus raphe dorsalis-ba és ventralis tegmentalis areaba adva: antagonizálta a morfin antinociceptiv hatását
- intratecalis NPFF beadás: antinociceptiv és/vagy potenciálta a morfin analgéziát
- **CCK-hoz hasonlóan önmagában adva nem pronociceptív**
- NPFF1 és NPFF2 receptorok, mindkettő involvált az antiopioid aktivitásban

Antiopioid peptidek
MIF-1, TYR-MIF-1 és TYR-W-MIF-1 és egyéb peptidek

MIF-1, TYR-MIF-1 és TYR-W-MIF-1

- nem csak az endogén opioid aktivitást antagonizálják, hanem a morfin számos farmakológiai hatását is:
  - ✓ antinocicepció
  - ✓ hipotermiát
  - ✓ gasztointesztinális simaizomzat kontrakcióinak gátlása
- parciális agonisták a MOR-on:
  - ✓ alacsony affinitással, de nagy szelektivitás
  - ✓ kötésük után alacsony intrinsic receptor aktivitás

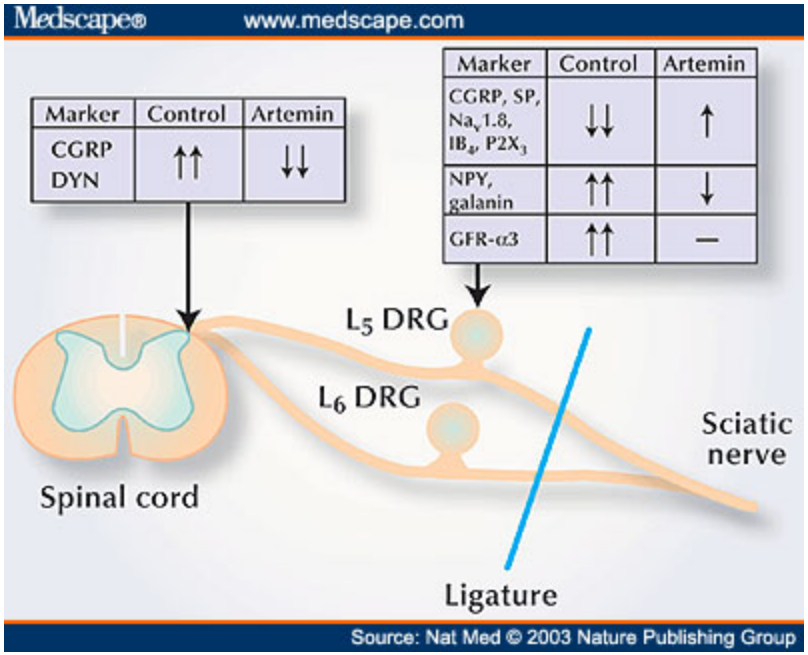
egyéb peptidek regisztrált antiopioid aktivitással:

✓ melanokortinok (MSH)

✓ TRH

✓ angiotenzin II

Neuropátiás fájdalom



Nat Med. 2003;9(11):1383-9.

- fertőzések
- herpeszvírus
- diabetes
- idegsérülés (axotómia), pl. amputáció után
- ideg kompressziója tumor által
- sclerosis multiplex
- kemoterápia után
- spontán éles, égető, bénító fájdalom érzete
- gyakran allodínia és hiperalgézia kialakulása
- ioncsatornák, transzmitterek, (neuro)peptidek és receptorok expressziós mintázata megváltozik
- kezelése:
  - ❖antidepresszánsok
  - ❖antikonvulzánsok
  - ❖opioidok
  - ❖artemin? – neuroprotektív és regenerációt elősegítő peptid

Kísérlet:

- ✓ L5 és L6 gerincvelői ideg ligatúrája
- ✓ hátsó szarvban CGRP és dinorfin felszabadulás nő → fájdalom fenntartása
- ✓ érződúc CGRP és substance P expressziója viszont csökken, míg NPY és galanin upregulálódik

Galanin és fájdalom

- galanin és mindhárom receptora (GAL1; GAL2; GAL3) expresszálódik a gerincvelői érződúc neuronjaiban és a hátsó szarv másodrendű szenzoros neuronjain
- **<u>spinális nocicepció gátlása, de állapot- és dózisfüggően:</u>**
  - **enyhe fokú antinocicepció normál körülmények között**
  - **idegi sérülés: galanin upreguláldódik a szenzoros neuronokban → erősebb antinociceptív hatás**
  - intrathecalis beadás:
    - kis dózis GAL2 receptorokon keresztül pronociceptív
    - nagy dózis GAL1 receptorokon át antinociceptív
  - galanin túlexpresszió szenzoros neuronokban:
    - ✓ növeli a fájdalomküszöböt
    - ✓ idegsérülés utáni neuropátiás fájdalom viselkedési hatásait csökkenti

CGRP és fájdalom I.

- CGRP az egyik legnagyobb mennyiségben expresszálódó peptid mind centrálisan, mind perifériásan
- erős expresszió az érződúc neuronjaiban
- nervus trigeminus szenzoros ganglionja (Gasser-dúc) sok CGRP-t expresszál
- zsigeri fájdalom: CGRP tartalmú pályák az enteralis idegrendszerben
- belet beidegző gerincvelői afferensek transzmittere
- CGRP-1 receptorokon keresztül viszcerális hiperszenzitivitás és fájdalom
- CGRP8-37 intrathecalisan adva antinociceptív
- **két forma: α-CGRP** és **β-CGRP**
  i. **alfa-CGRP**: primer nociceptív C és Aδ afferensekben
  ii. **β-CGRP**: enteralis afferensek; migrén

CGRP és fájdalom II.

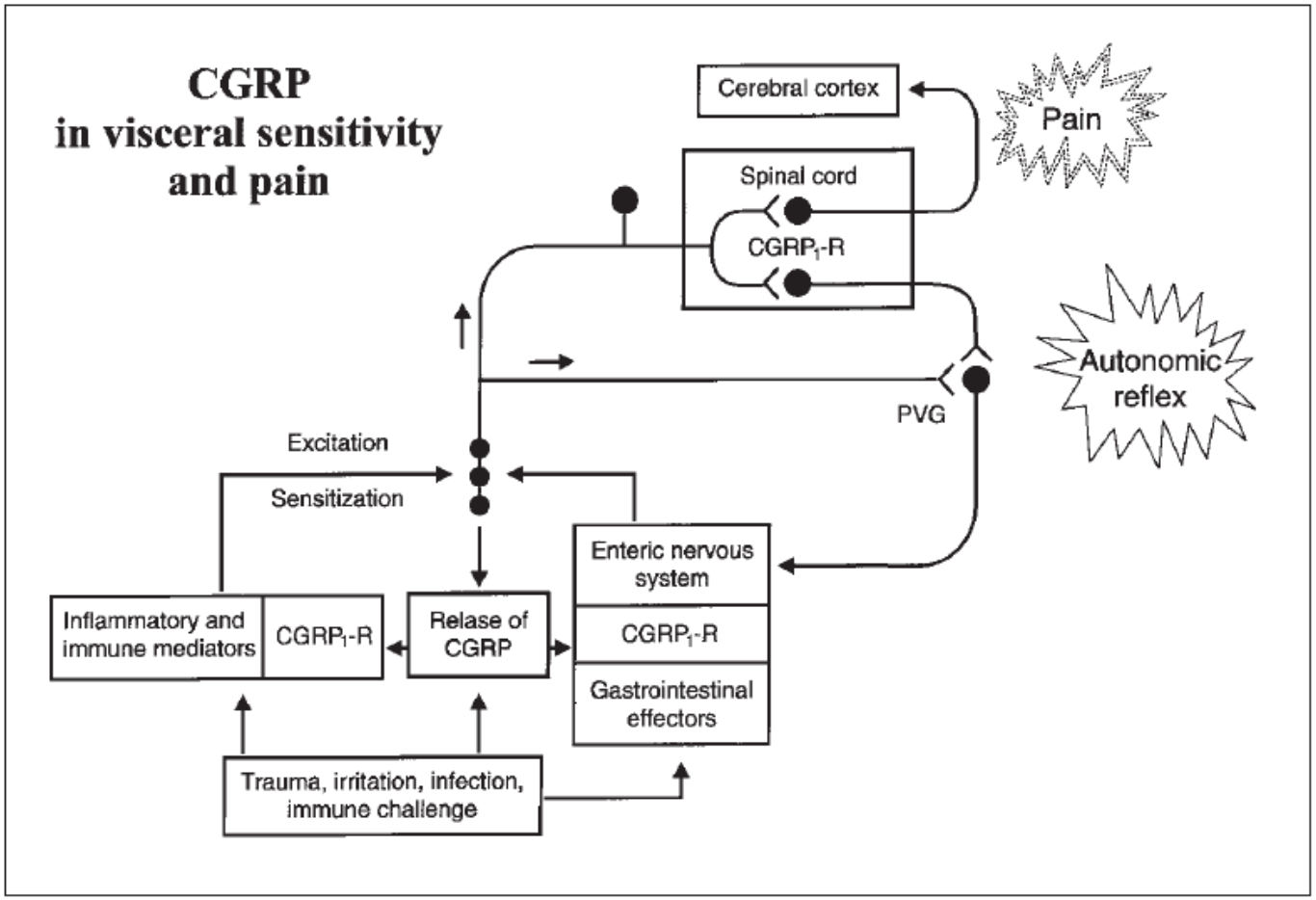


Fig. 12.4. Diagram illustrating the potential implications of CGRP and $CGRP_1$ receptors ($CGRP_1$-R) in visceral sensitivity and pain. The graph shows that, on the one hand, noxious or immunological challenge may release CGRP from afferent nerve endings and the peptide-evoked local reactions could lead to sensitization or excitation of extrinsic afferents. Tissue insult is in addition signalled to the spinal cord or brainstem where CGRP, on the other hand, may participate in the central transmission of nociceptive information to elicit pain and autonomic reflexes. PVG, prevertebral ganglion.

The calcitonin gene-related peptide family
form, function and future perspectives
Hay, Deborah L., **Dickerson**, Ian M. (Eds.)
2010, VIII, 236 p.

Peptidek szerepe a hőszabályozásban

- metabolikus ráta: energiafelvétel- és leadás viszonya

$$\frac{E_T}{\Delta t} = \frac{E_H}{\Delta t} + \frac{E_M}{\Delta t} + \frac{\Delta E_R}{\Delta t}$$

ahol: T – táplálék
H – hő
M – külső munka
R – raktárak

- energiamérleg egyensúlyban: $\frac{\Delta E_R}{\Delta t}$ =0 (csak átmeneti)
- táplálékfelvétel ciklusos → tápanyag felszívódásakor a mérleg pozitív, posztabszorptív fázisban (felszívódás után) negatív
- teljes testi nyugalom (bazális állapot): $\frac{E_H}{\Delta t} = -\frac{\Delta E_R}{\Delta t}$
- táplálékfelvételt tehát úgy kell beállítani, hogy:
  - ✓a testtömeg hosszú távon stabil legyen
  - ✓a következményes hőtermelés és hőleadás olyan egyensúlyban legyen, hogy a homoiotermia fenntartható legyen

Hőszabályozás mechanizmusai - általános modell

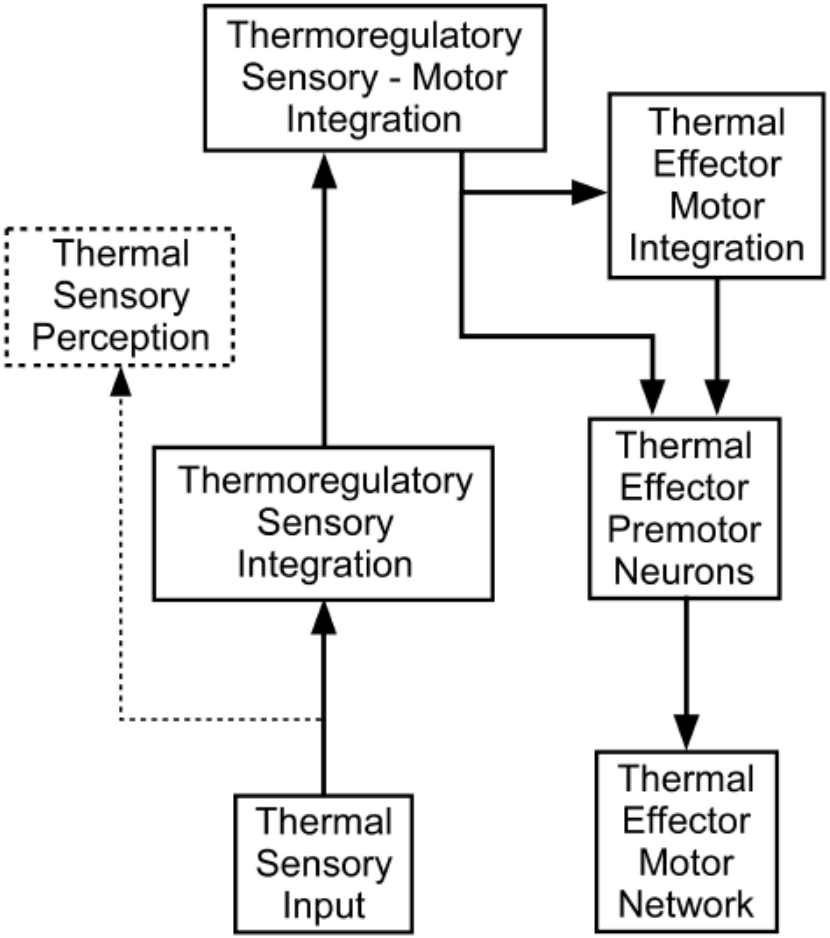


Figure 1.
Block diagram of the functional components of a model for the central neural circuit providing cutaneous thermal afferent and thermally-sensitive neuronal control of thermoregulatory effectors. Thermal sensory signals are conveyed via separate pathways to sites involved in conscious perception and localization of thermal sensation and in the integration of thermal sensory information with other sensory inputs that influence thermoregulatory responses. Thermoregulatory sensory-motor integration: integrated cutaneous and visceral thermal sensory signals influence the discharge of effector-specific populations of hypothalamic, thermally-sensitive neurons with projections to motor regions controlling thermal effectors. Thermal effector motor integration: thermally-modulated inputs are integrated with non-thermal signals that contribute to the regulation of the activity of neurons that provide an excitatory drive to the premotor neurons controlling thermal effectors. Thermal effector premotor neurons: supraspinal neurons with descending inputs to spinal motor networks controlling thermal effectors.

Front Biosci. ; 16: 74–104.

Hőszabályozás

kihűlés sejtszinten:

- enzimek hatékonysága csökken
- diffúzió csökkent mértékű
- membrán fluiditás változik
- alapvető sejtfunkciók redukált mértékűek: energiatermelés és membrán ionáramok különösen

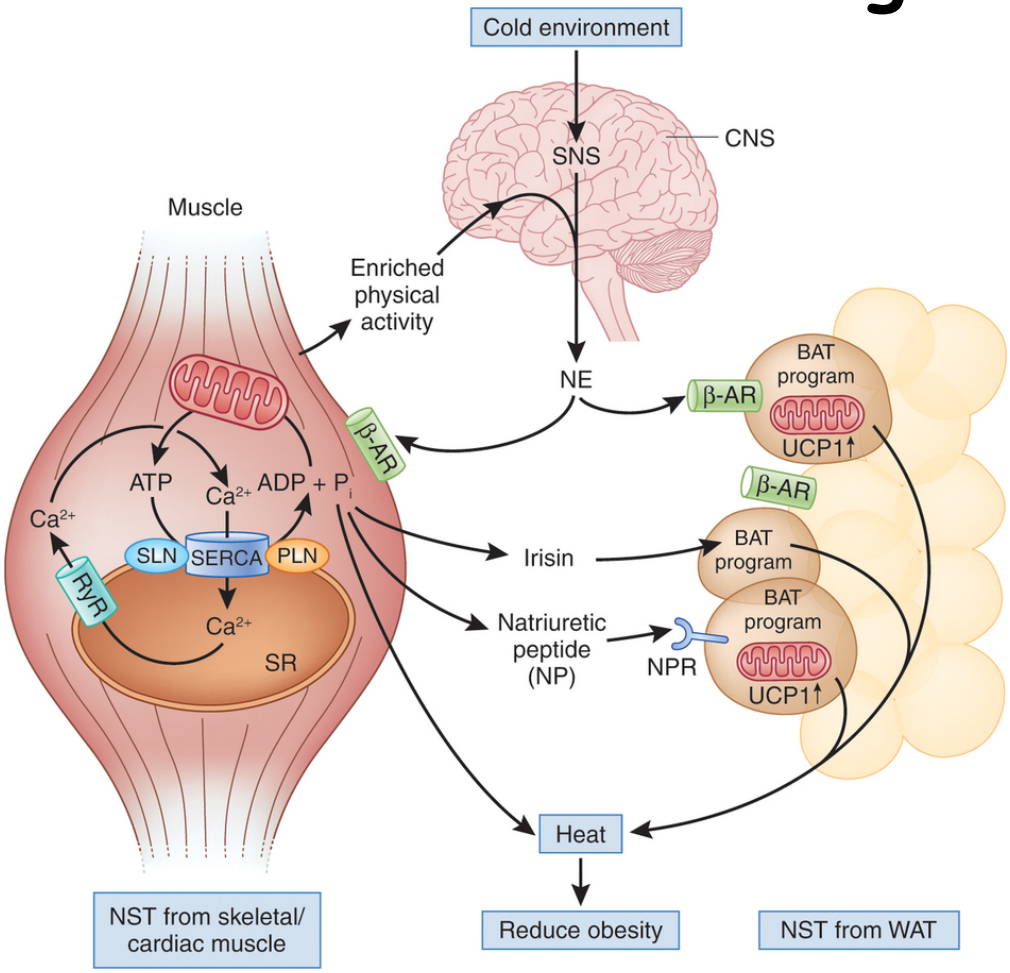
kihűlés rendszerszinten:

- tudatvesztés
- mozgások kivitelezése és koordinálása akadályozott
- hibernáló emlősök:
  - agyhőmérséklet 5 Celsius fokra csökkenhet (!)
  - torpor, inaktivitás, energiaigény drámaian csökken
  - reverzibilis változások
- nem hibernáló emlősöknél már sokkal kisebb agyhőmérséklet-csökkenés is összeegyeztethetetlen az élettel

homeosztatikus konfliktushelyzetek

- a termoregulációban részt vevő szövetek egyéb funkciókkal is bírnak → mi az a ráfordítás, aminél megéri hőtermelésre/hővesztésre használni a szövetet anélkül, hogy alapfunkciói károsodnának?
  i. **bőr vazodilatáció melegben** → lehet, hogy a bőrbe átirányított vér hiányzik máshol
  ii. **nyál szétkenés hűtési célből** → a nyál az emésztésben is fontos
  iii. **hőtermelés reszketéssel** → a vázizomzat mozgások kivitelezésére és a testhelyzet megtartására alakult ki elsődlegesen

Hideg van…



The cold environment centrally activates the sympathetic nervous system (SNS), which releases norepinephrine (NE) to activate the Ca2+ pump SERCA, which is under control of sarcolipin (SLN) and phospholamban (PLN) in muscle. Sarcolipin uncouples SERCA-mediated ATP hydrolysis from 'work' (that is, Ca2+ pumping), resulting in the liberation of energy in the form of heat. Simultaneously, brown adipocyte formation is stimulated in white adipose tissue (WAT) by the SNS and by irisin and naturietic peptide, which are secreted by skeletal and cardiac muscle, respectively. This results in an increase of the uncoupling protein 1 (UCP1) in the mitochondria, which induces heat production. A program of enriched physical activity is also proposed to increase brown adipocyte formation in WAT via the SNS. Accordingly, the concerted action of a cold environment and physical activity generates heat from muscle and white fat to reduce systemic obesity. β-AR, β-androgenic receptor; RyR, ryanodine receptor.

Nature Medicine 18, 1458–1459 (2012)

- csökken a bőr hőmérséklete
- kihűlés elfajul → maghőmérséklet is csökkenhet
- termoregulátor effektor szövetek aktiválódnak, a hideg elleni védekezéshez szükséges energiaigény sorrendjében
  1) **termoregulációs viselkedés** (bemegyek a melegre)
  2) **bőr vazokonstrikció** → a rendelkezésre álló hő a maghőmérséklet fenntartására fordítódjon
  3) **piloerekció**
  4) **hőtermelés a barna zsírszövettel** (BAT; „nem-remegő" hőtermelés) – szimpatikus aktivációra (szívben tachycardia is)
  5) **„reszkető" hőtermelés vázizommal**

A barna zsírszövet működésének centrális szabályozása

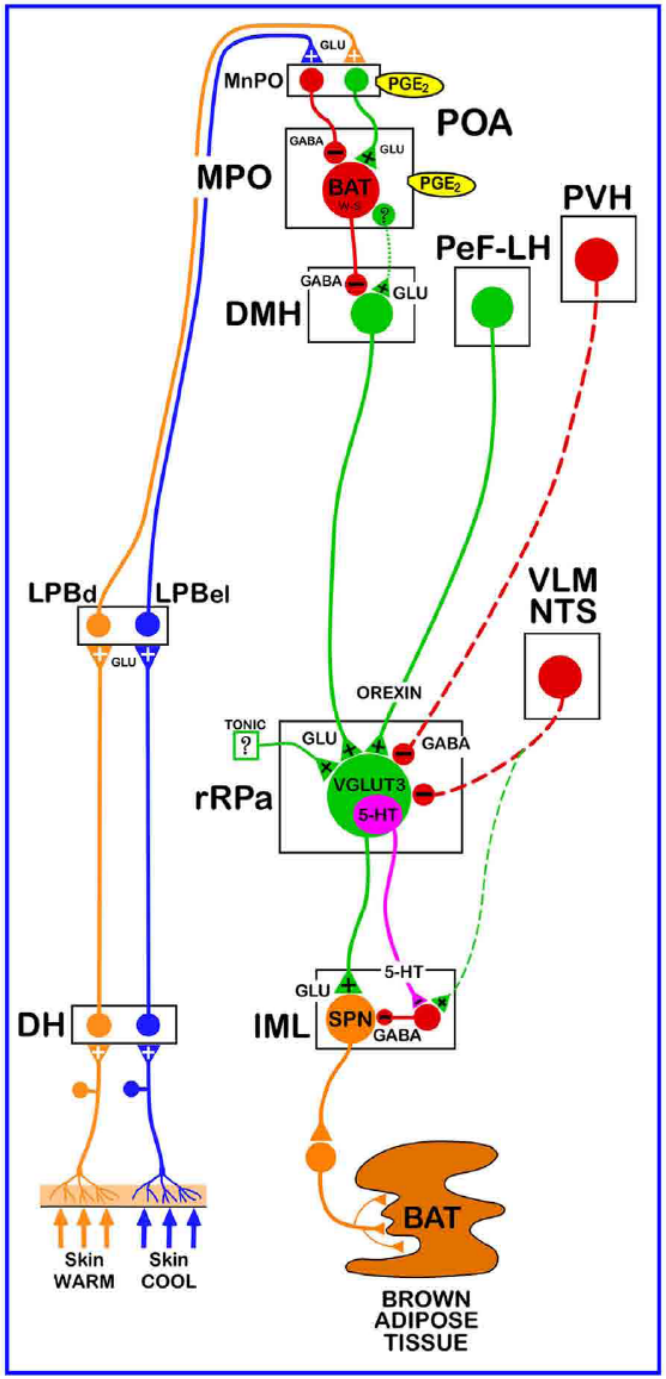


FIGURE 1 | Schematic of the proposed neuroanatomical and neurotransmitter model for the core thermoregulatory network and other CNS sites controlling brown adipose tissue (BAT) thermogenesis. Cool and warm cutaneous thermal sensory receptors transmit signals to respective primary sensory neurons in the dorsal root ganglia which relay this thermal information to second-order thermal sensory neurons in the dorsal horn (DH). Cool sensory DH neurons glutamatergically activate third-order sensory neurons in the external lateral subnucleus of the lateral parabrachial nucleus (LPBel), while warm sensory DH neurons project to third-order sensory neurons in the dorsal subnucleus of the lateral parabrachial nucleus (LPBd). Thermosensory signals for thermoregulatory responses are transmitted from the LPB to the preoptic area (POA) where GABAergic interneurons in the median preoptic (MnPO) subnucleus are activated by glutamatergic inputs from cool-activated neurons in LPBel and inhibit a BAT-regulating population of warm-sensitive (W-S) neurons in the medial preoptic (MPO) subnucleus. In contrast, glutamatergic interneurons in the MnPO, postulated to be excited by glutamatergic inputs from warm-activated neurons in LPBd, excite W-S neurons in MPO. Prostaglandin (PG) E_2 binds to EP3 receptors to inhibit the activity of W-S neurons in the POA. Preoptic W-S neurons providing thermoregulatory control of BAT thermogenesis inhibit BAT sympathoexcitatory neurons in the dorsomedial hypothalamus (DMH) which, when disinhibited during skin cooling, excite BAT sympathetic premotor neurons in the rostral ventromedial medulla, including the rostral raphe pallidus (rRPa), that project to BAT sympathetic preganglionic neurons (SPN) in the spinal intermediolateral nucleus (IML). Some BAT premotor neurons can release glutamate (GLU) to excite BAT SPNs and increase BAT sympathetic nerve activity, while others can release serotonin (5-HT) to interact with 5-HT_{1A} receptors, potentially on inhibitory interneurons in the IML, to increase the BAT sympathetic outflow and thermogenesis. Orexinergic neurons in the perifornical lateral hypothalamus (PeF-LH) project to the rRPa to increase the excitability of BAT sympathetic premotor neurons. Neurons in the paraventricular hypothalamic (PVH) nucleus exert an inhibitory influence on BAT thermogenesis, possibly via a GABAergic input to BAT sympathetic premotor neurons in rRPa. Activation of neurons in the ventrolateral medulla (VLM) or in the nucleus of the solitary tract (NTS) produces an inhibition of BAT thermogenesis, potentially via a non-GABAergic input to rRPa or by activation of spinal inhibitory interneurons in the IML. VGLUT3, vesicular glutamate transporter 3.

Front Endocrinol (Lausanne). 2012 Jan 24;3(5). pii: 00005.

Gerincvelő és nucleus parabrachialis lateralis szerepe

- bőr termoreceptoroktól jövő primer szomatoszenzoros rostok a gerincvelőbe a lamina I-be érkeznek
- spinothalamocorticalis felszálló pálya a talamuszba, onnan a szomatoszenzoros kéregbe → bőr hőmérsékletének percepciója és diszkriminációja
- másik fontos pálya a trigeminothalamicus
- spinothalamicus és trigeminothalamicus pálya glutamáterg kollaterálisokat ad a nucleus parabrachialis lateralishoz (LPB)
- **LPB**:
  - **a) external laterális része (LPBel):**
    - ❖ a hideg-expozícióra reagál
    - ❖ a bőrből jövő hideg információt a preoptikus area-ba (POA) vetíti, azon belül az MnPO-ba (medialis preoptikus mag)
  - **b) dorsalis almagva (LPBd):**
    - ❑ a bőr melegedésére reagál
    - ❑ innen indul ki az a pálya, amely a meleg elleni védekező mechanizmusokat szervezi

Meleg van…

1) **termoregulációs viselkedés** (bemegyek a hidegre)
2) **bőr vazodilatáció** → hő átirányítása a magból a köpenyre
3) **párologtatásos hűtés:**
    a) izzadás
    b) lihegés
    c) nyál szétkenése a bőrön

Egy recens összefoglaló modell a testhőmérsékletet szabályozó mechanizmusokra

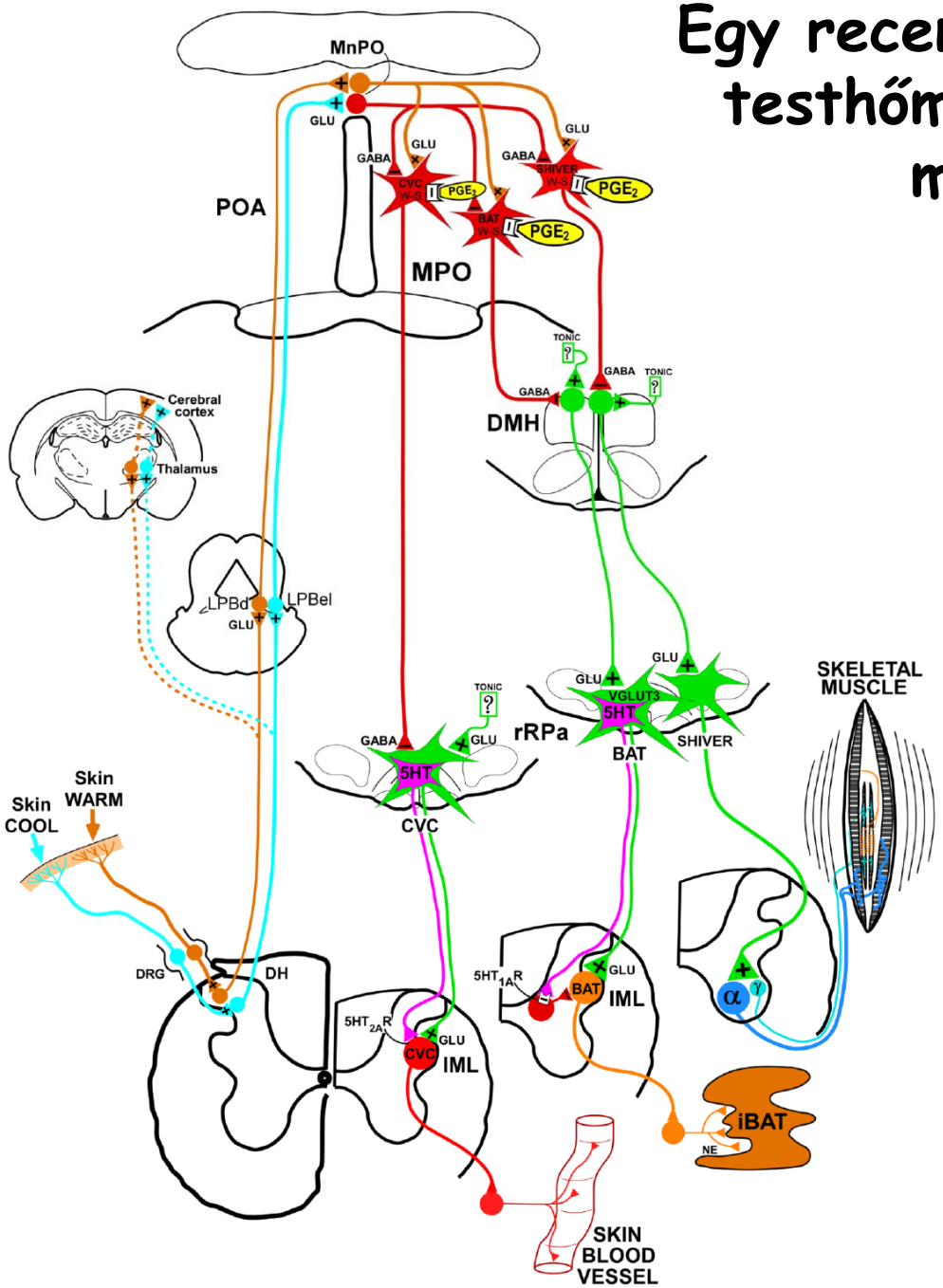


Figure 2.
Functional neuroanatomical and neurotransmitter model for the fundamental pathways providing the thermoregulatory control and pyrogenic activation of CVC, BAT and shivering thermogenesis. Cool and warm cutaneous thermal sensory receptors transmit signals to respective primary sensory neurons in the dorsal root ganglia (DRG) which relay this information to second-order thermal sensory neurons in the dorsal horn (DH). Cool sensory DH neurons glutamatergically activate third-order sensory neurons in the external lateral subnucleus of the lateral parabrachial nucleus (LPBel), while warm sensory DH neurons project to third-order sensory neurons in the dorsal subnucleus of the lateral parabrachial nucleus (LPBd). Thermosensory signals from DH neurons are also relayed to the thalamus and then to the cortex for conscious thermal perception and localization. Thermosensory signals for thermoregulatory responses are transmitted from the LPB to the preoptic area (POA) where GABAergic interneurons in the median preoptic (MnPO) subnucleus are activated by glutamatergic inputs from cool-activated neurons in LPBel and inhibit the distinct populations of warm-sensitive (W-S) neurons in the medial preoptic (MPO) subnucleus that control cutaneous vasoconstriction (CVC), brown adipose tissue (BAT) and shivering. In contrast, glutamatergic interneurons in the MnPO, postulated to be excited by glutamatergic inputs from warm-activated neurons in LPBd, excite W-S neurons in MPO. Prostaglandin (PG) E_2 binds to EP3 receptors on W-S neurons in the POA to inhibit their activity. Preoptic W-S neurons provide thermoregulatory control of CVC by inhibiting CVC sympathetic premotor neurons in the rostral ventromedial medulla, including the rostral raphe pallidus (rRPa), that project to CVC sympathetic preganglionic neurons in the intermediolateral nucleus (IML). CVC premotor neurons can increase CVC sympathetic tone by release of glutamate and/or serotonin (5-HT) within the IML. Preoptic W-S neurons providing thermoregulatory control of BAT thermogenesis inhibit BAT sympathoexcitatory neurons in the dorsomedial hypothalamus (DMH) which, when disinhibited during skin cooling, excite BAT sympathetic premotor neurons in the rRPa that project to BAT sympathetic preganglionic neurons in the IML. Some BAT premotor neurons, containing vesicular glutamate transporter 3 (VGLUT3), can release glutamate to excite BAT sympathetic preganglionic neurons and increase BAT sympathetic nerve activity by release of glutamate, while others can release 5-HT to interact with 5-HT1A receptors, potentially on inhibitory interneurons in the IML, to increase the BAT sympathetic outflow and thermogenesis. Preoptic W-S neurons provide thermoregulatory control of shivering responses by inhibiting shivering-promoting neurons in the DMH which are postulated to provide excitation to medial medullary shivering premotoneurons in the rRPa, that project to the ventral horn to excite alpha and gamma motoneurons during shivering in skeletal muscles.

Front Biosci. ; 16: 74–104.

A preoptikus area szerepe

<u>MPO neuronok - melegérzékeny neuronok</u>

- bőr lehűlésekor tónusos tüzelésük csökken → érzékenyebbé válnak a saját (preoptikus) hőmérséklet érzékelésére
- akár a bőr hűlik, akár a POA, a BAT hőtermelése szimpatikus aktiváció révén nő
- **termoregulációs egyensúlyi pont: MPO neuronok tüzelési frekvenciája tükrözheti**
- GABAergek → termoneutrális körülmények között tónusosan gátolják a hőtermelő mechanizmusokat illetve az ezeket mediáló caudalisabb területeket:
  - ✓ dorzomedialis hipotalamusz (DMH)
  - ✓ rostralis ventromedialis nyúltvelő, ezen belül a rostralis nucleus raphe pallidust (rRPa)
- aktiválódásuk mechnanizmusa:
  - a) hő depolarizája őket → elérik a küszöbpotenciált → tüzelnek
  - b) alternatíva: pacemaker funkciójú prepotenciáljuk van → hő meredekebbé teszi a prepotenciál felfutását → nagyobb tüzelési frekvencia (AP után van egy átmeneti, hiperpolarizáló kálium áramuk [A típusú kálium áram] → a hőinger inaktiválhatja ezt az áramot

<u>MnPO neuronok</u>

- bőr lehűlése → LPBel neuronok aktiválódnak → MnPO aktiváció → hideg elleni védekező mechanizmusok aktiválódnak
- MnPO neuronok szintén GABAergek → hideg esetén gátolják az MPO neuronokat → hőtermelést kiváltó területek (DMH, rRPa) dezinhibíciója →BAT termogenezis, tachycardia stb.

Láz

POA a láz centruma is

- PGE2 (agyi erek és perifériás szövetek termelik) a legfontosabb pirogén
- a PGE2 EP3 receptoron keresztül hat, ez szomatodendritikusan expresszálódik a POA neuronokon
- EP3 expresszáló POA neuronok bemenetet kapnak a DMH-ból és/vagy az rRPa-ból és erősen innerválják a BAT-ot
- **PGE2 kötődése az EP3 receptorhoz gátló → melegérzékeny POA neuronok tónusos gátlása a hőtermelő mechanizmusokra megszűnik** (DMH és rRPA dezinhibíció és hőtermelés)

rRPa:

- szimaptikus premotor neuronok (glutamátergek és/vagy szerotoninergek), amelyek innerválják a BAT-ot és a bőr ereit az intermediolaterális gerincvelői szimpatikus sejtcsoporton keresztül
- alapvető lehet a normál maghőmérséklet folyamatos fenntartásában

DMH:

- serkenti a BAT termogenezist, de a bőr ereire nincs hatással
- kell, hogy kapjon egy erős glutamáterg bemenetet az aktivációjához és elindítsa a BAT termogenezist – de még nem tudni, hogy ez honnan jöhet
- nem projektál direkte a szimpatikus preganglionaris neuronokra, de serkentheti az rRPa neuronjait

Peptidek általános szerepe a hőszabályozásban

- **<u>hideg környezet</u>** → hővesztés → metabolikus ráta nő és/vagy hővesztés csökken → maghőmérséklet fenntartott
- **<u>termoneutrális környezet</u>**: bazális metabolikus ráta → hőleadási mechanizmusok nem aktívak
- **<u>meleg környezet</u>** → hőleadási mechanizmusok aktívak, metabolikus ráta a bazális érték közelébe csökken
- **<u>kevés adat peptiderg hőleadó mechanizmusokról</u>** – de sok arról, hogy a metabolikus rátát hogyan befolyásolják (hőtermelési mechanizmusok: barna zsírszöveten keresztüli, nem-remegéses és aktivitáshoz kapcsolódó módosítása)
- **<u>peptid hipotermiás hatása</u>**: csak szubtermoneutrális vagy hideg kötnyezetben mérhető (hiszen bazális metabolikus ráta alá csak toxikus hatásokra csökken a metabolizmus)
- **<u>peptid hipertermiás hatása</u>**: bármilyen hőmérsékletű környezetben létrejöhet (kivéve extrém hideg)

Peptidek szerepe a hőszabályozásban - melanokortinok, AgRP

- **POMC neuronok ARC-ban**: leptin, míg NTS-ben a CCK fokozza az alfa-MSH expressziót
- táplálékfelvétel csökken, energialeadás nő, katabolizmus
- **melanokortin agonisták**: metabolikus ráta nő, hipertermia, de az az aktuális testhőmérséklettől függ és nem jár vazokonstrikcióval a bőrben (tehát nem regulált hipertermia vagy láz)
- **melanokortin antagonista** (SHU9119) hipotermiát okoz
- **leptin defektus** → melanokortin aktiváció redukált → nincs UCP1 upreguláció → nincs hőtermelés barna zsírszövettel → maghőmérséklet csökken → szobahőmérsékleten a bevitt energia akkumulálódik → elhízás
- **leptin-melanokortin rendszer: alapvető szerep a hidegadaptációban**
- **AgRP**:
  - ✓ melanokortin antagonista/inverz agonista → bazális metabolikus rátát csökkenti
  - ✓ béta-3 agonista kiváltotta BAT termogenezist is elnyomja
  - ✓ AgRP deficiens állat metabolikus rátája és testhőmérséklete nagyobb
- ∑ **melanokortin rendszer lehet az elsődleges centrális katabolikus rendszer a rövid távú energiaegyensúly szabályozásában**

Peptidek szerepe a hőszabályozásban - CART

- co-existence POMC-vel az ARC-ban és a retrochiasmaticus régióban
- **anorexigén, leptin aktiválja a felszabadulását**
- **szimpatikus rendszer stimulációja, BAT termogenezis**
- krónikus CART túlexpresszáltatás → többet eszik és hízik → hipermetabolikus és hiperfág hatása lehet egyszerre → **<u>hidegadaptációban lehet szerepe</u>** (hidegben tartott állat: CART mRNS expresszió nő a PVN-ben)
- extrahipotalamikus hatások: 4. agykamrába adva hipofág és hipotermiás hatás → glucagon-like peptide-1 (GLP-1) antagonista adása kivédte ezt a hatást → GLP-1 által mediált folyamatokban lehet szerepe? Vagy hipotermiás neuroprotekcióban?

Peptidek szerepe a hőszabályozásban TRH, CRH, urokortinok

TRH

- ARC-ból felszabaduló melanokortinok és CART szabályozza a TRH felszabadulást a PVN-ben
- TRH hat a preoptikus/anterior hipotalamusz termoszenzor neuronjaira → **maghőmérséklet nő**

CRH és urokortinok

- CRH sejtek a PVN-ben és VMH-ban
- CRHR1 és CRHR2 urokorinokat és CRH-t is köt
- hideg expozíció: stressz speciális formája
- **hidegadaptált állat: CRH fokozott ACTH választ vált ki és metabolikus változásokat**
- **CRH részt vesz a stressz-indukált hipertermiában** is (az orexinnel együtt)
- számos metabolikus-hőszabályozási CRH és urokortin hatás független lehet a stresszválasztól
- **CRH: nem eszik, több oxigént fogyaszt és nő a testhőmérséklet, urokortin-1-től még jobban**
- MC4R KO egér: CRH-tól és urokortintól kevesebbet eszik továbbra is → a melanokortinoktól downstream lehetnek a kaszkádban
- **urokortin-1: CRHR2-n keresztül hipertermia (BAT termogenezissel)**
- **urokortin-2, urokortin-3 és CRH kevésbé potens**: **BAT aktiváció, láz-szerű állapot + bőr vazokonstrikció**
- szerep a hidegadaptációban? → **urokortin-1 KO állatban a termogenezis csökken**

Peptidek szerepe a hőszabályozásban NPY

- NPY a perifférián: szinergizmus a szimpatikus rostokkal → vazokonstriktor
- NPY/AgRP neuronok: orexigén hatások a PVN-en és a perifornikális (laterális) hipotalamuszon keresztül
- **szubtermoneutrális környezet (állat a laborban): állat eszik, BAT termogenezis gátlódik,hipotermia, a bőr hőmérsékletének párhuzamos emelkedése nélkül**
- **szupratermoneutrális környezet: maghőmérsékletet emelheti**
- receptor altípustól függő hatások:
  - Y1 agonista: hipotermia, Y1 antagonista: hipertermia
  - Y5 agonista: hipotermia, Y5 antagonista: energiafelhasználás fokozódik
- NPY KO: nagyobb O2-fogyasztás és UCP-1 expresszió éheztetés alatt
- **<u>SUMMA: éhezés illetve kevés kaja során lehet adaptív szerepe (orexigén és hipometabolikus, de más és más célpontokon keresztül)</u>**
- hidegadaptált állat:
  - ✓ maghőmérséklet alacsonyabb, akut hideg expozícióra jobban reagál
  - ✓ NPY szint a hipotalamuszban nem változik
  - ✓ De!: NPY-ra nagyobb evési válasz és spontán is többet eszik

Peptidek szerepe a hőszabályozásban orexin A

- vagus afferensek az orexin neuronokon: perifériás metabolikus faktorok (glüköz, leptin, CCK, ghrelin) befolyásolnak
- hipoglikémiára aktiválódnak a sejtek
- orexin-A centrális beadás: eszik, többet mozog és felmelegszik
- orexin **aktiválja a CRH neuronokat → stressz-indukált növekedés a metabolikus rátában**
- orexin a **non-exercise-indukált termogenezisben lehet fontosabb**
- orexin **fokozza az önápolást** → hipertermia esetén a nyál szétterítése hővesztést okoz → normális testhőmérséklet visszaállítása

Peptidek szerepe a hőszabályozásban MCH

- projekció a dorsalis vagus complexhez, interakció az NTS-be befutó viszceralis impulzusokkal
- icv beadás:
  - ✓ hiperfágia
  - ✓ maghőmérséklet csökkenése
  - ✓ metabolikus ráta csökken
  - ✓ UCP-1 expresszió a BAT-ban csökken
- **krónikus adagolás: hiperfágia és hipotermia**
- akut hidegexpozíció: MCH expresszió nő
- CCK kezelés vagy éheztetés utáni újbóli evés: MCH és receptorai expressziója csökken az afferens vagusban
- **ob/ob egér: sok MCH a hipotalamuszban → ezért lehet hipotermiás a kövér állat**

Peptidek szerepe a hőszabályozásban CCK

- CCK és egyéb bélpeptidek: aktuális tápláltsági állapotot jelzik
- CCK-1 (CCK-A) receptorok a perifférián, főleg az afferens vaguson
- CCK-2 (CCK-B) receptorok sok helyen a CNS-ben
- **CCK beadás a perifférián, szubtermoneutrális környezetben: hipotermia a vagus-afferensek közvetítésével** (kapszaicinnel történő vagus-deszenzitizálás ezt kivédi)
- CCK a perifériáról leginkább az afferens vaguson lévő receptoraihoz köt, de centrálisan is: ARC, NTS, PVN, nucleus supraopticus
- **centrális CCK beadás**:
  - **hipertermia, láz jellegű** (metabolikus ráta nő és bőr vazokonstrikció is)
  - **katabolikus jellegű hatás**

Peptidek szerepe a hőszabályozásban ghrelin

- CCK-1 receptorok és ghrelin-receptorok kolokalizáltak a vagus afferenseken, köztük antagonizmus
- **<u>NPY aktiválás, rajta keresztül hipotermia kiváltása</u>**
- direkt termoregulatív hatás: ghrelin-kötő axonterminálisok az mPOA termoszenzitív neuronjain
- icv ghrelin beadás: szimpatikus aktivitás és BAT funkció gátlása - hipotermia

További peptidek a hőszabályozásban

- vazopresszin: hipotermia, V1 receptorokon át
- neurotenzin: hipotermia, nem eszik (icv injekció)
- amylin: hipertermia (icv injekció után)
- substance P: hipertermia (icv injekció után)
- BDNF:
  - ✓ hipertermia, nem eszik
  - ✓ CRF receptor antagonistával elnyomható a válasz
- nociceptin/orfanin FQ: hipotermia, sokat eszik, obezitás (icv beadás után)
- RF amid peptid QRFP: hipotermia, hiperfágia, hízás GPR103 receptoron át
- szomatosztatin: többet eszik, hiperfágia (nem receptor-altípus specifikus analógot adva)

Peptidek és láz

CCK

- perifériás beadása után hipotermia, de icv beadás után hipertermia láz-szerű koordinált folyamatokkal (erős hőtermelés, csökkent hővesztés)
- LPS-indukált láz nem váltható ki CCK-2 receptor KO állatban
- éhezés: LPS-indukált láz csökkent mértékű, de leptin normalizálja a láz-választ

NPY

- IL-1 kiváltott láz: **NPY felszabadulás a hipotalamuszban csökken → ez okozhatja a lázas anorexiát és a hőmérséklet emelkedését**
- **éhezés alatt viszont az NPY szintje magas, ettől is lehet kisebb a láz-válasz**

Melanokortinok, vazopresszin és CRH

- **endogén lázgátlók lehetnek,** de nem csak egyszerűen hipotermiát okoznak
- melanokortinok: metabolikus ráta és maghőmérséklet nő, de közben a hővesztés is

Peptiderg adaptáció az éhezéshez I.

- **éhezés**:
  - ❑hipotermia, amely súlyossá válhat (különösen hidegben)
  - ❑maghőmérséklet csökken, de ez nem csak a szubsztrátok hiányából adódik
- **hidegadaptált éhező patkány**: testhőmérséklete alacsonyabb, mint a nem éhező kontrollnak, de PGE injekció normalizálja a kontroll szintjére
- **akut hideg expozíció éhező állatban**: átmenetileg a metabolikus ráta itt is nő
- **teljes éheztetés**: a hőmérséklet cirkadián ritmusának mélypontja egyre mélyebbre kerül egészen a halálig; a maximum nem csökken
- **éheztetés/kalóraimegvonás:**
  - ✓plazma leptin szint csökken
  - ✓melanokortin szint csökken a hipotalamuszban
  - ✓NPY/AgRP szint nő, csökkent CCK expresszió
  - ✓fokozott ghrelin expresszió
  - ✓Miért? → **energia-megtakarítás legyen és a nyugalmi testhőmérséklet csökkenjen**

Peptiderg adaptáció az éhezéshez II.

- **<u>evés</u>**:
  - testhőmérséklet nő a posztprandiális fázisban (csak akkor nem, ha a hővesztés közben erős pl. hidegben), éheztetés után újraevésnél különösen
  - éheztetés után még a kalóriamentes (!) evés is testhőmérséklet-emelkedést vált ki: a gasztrointesztinális rendszer falfeszülése lehet ennek a kiindulása → feszülésre CCK szabadul fel, ghrelin expesszió csökken → melanokortin aktiváció, NPY gátlás a hipotalamuszban
  - tápanyagok (zsírsavak és glükóz) direkt hathatnak az area posttrema-ra
  - urokortin: könnyebben átjut a vér-agy gáton glükózzal vagy inzulinnal előkezelt állatokban és jóllakottságot alakíthat ki
  - urokortin elősegíti a leptin átjutását is a vér-agy gáton

Peptiderg adaptáció az éhezéshez III.

<u>kalóriadús etetéssel kiváltott obezitás:</u>

- **leptin rezisztencia**, leptin beadás nem vált ki hipertermiát
- **ghrelin reszisztencia** az NPY/AgRP neuronokon
- éheztetés-kiváltott hiperfágia fokozódik és a hidegre adott hiperfág válasz is
- **nyúltagyban megmarad a leptin-szenzibilitás** → melanokortinok továbbra is az elhízás ellen hatnak
- POMC-hiányos állat:
  - akkor sem eszik kevesebbet, ha kalóriadús az étel (kontroll ezt teszi)
  - nem mozog többet, nem növeli az energialeadást

<u>obezitás-rezisztens egér</u>

❖kalóriadús étel fokozza a fizikai aktivitást és a vázizomzat hőtermelését → így nem hízik meg