

دور قنوات TRP في تسكين آلام السرطان

د. نغمى حسن*، إبراهيم شيخ ديب**، زينب السودة***

(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nouma.hasan@manara.edu.sy)

(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: deep_ibrahim@yahoo.com)

(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: zs1252000@gmail.com)

الملخص

لا يزال علاج الألم يمثل تحدياً في الطب السريري، فقد تم الإبلاغ أن عدد المرضى الذين لم يحدث لديهم تخفيف ألم بشكل كاف يستمر في النمو في مجتمعنا، حيث أن لجميع خيارات العلاج الحالية عيوب تتضمن الفعالية المحدودة لبعضها وتسبب بعضها الآخر بالاعتماد والادمان كالمواد الأفيونية، لذلك ركزت الأبحاث المكثفة في العقود الماضية على إيجاد آليات جديدة حالة للألم المزمن، وبالتالي أدوية فعالة قليلة التداخلات الصيدلانية، فكانت عائلة TRP التي مثلت هدفاً مبتكراً لمعالجة الإحساس بالألم، ثلاث قنوات TRPA1-TRPM3-TRPV1. تتجلى الأهمية الكبيرة لقنوات TRP من كونها تنتشر بكل أنحاء الجسم تقريباً، حيث لا يوجد خلية بالجسم إلا وتحوي على نوعين من قنوات الـ TRP على الأقل.

كلمات مفتاحية: ألم السرطان، قنوات TRP، ناهضات ومناهضات TRPA1 و TRPV1

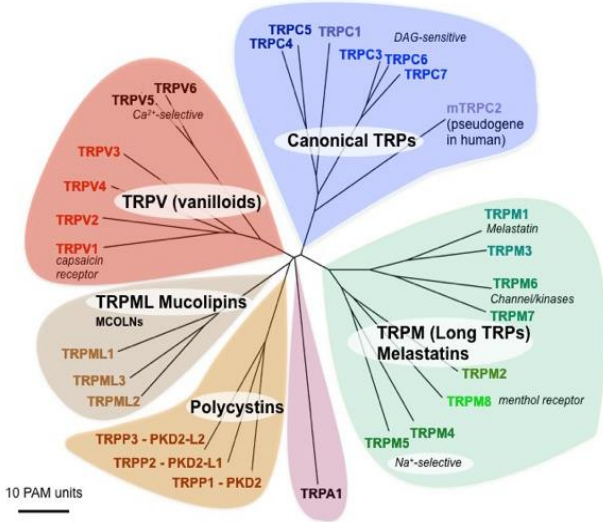
1. مقدمة

قنوات TRP هي عبارة عن مجموعة كبيرة من البروتينات تشكل قنوات شاردية معظمها نفوذ لشوارد الكالسيوم، تشترك مع بعضها بتمائل البنية الأساسية وتسلسل الحموض الأمينية وتختلف بالوظائف الفيزيولوجية والانقائية الشاردية وآليات التفعيل. تضم هذه المجموعات عدة عائلات وهي TRPC و TRPV و TRPM و TRPA و TRPM و TRPP.

تلعب هذه القنوات دوراً هاماً في فيزيولوجيا الحواس كإحساس بالحرارة والضغط الحولي والميكانيكي والرؤية والشم والسمع.

تم اكتشاف هذه البروتينات كطفرة وراثية في ذبابة الخل (*Drosophila melanogaster*) وسميت بهذا الاسم لأن وجود الطفرة في الجين المشفر لبروتين TRP أدى للحصول على استجابة مؤقتة وعودة سريعة إلى خط البدء عند التحفيز الضوئي للمستقبلات البصرية في الذبابة في حين أن البروتين المشفر بالجين الطبيعي يبدي استجابة ثابتة تجاه التحفيز الضوئي [1].

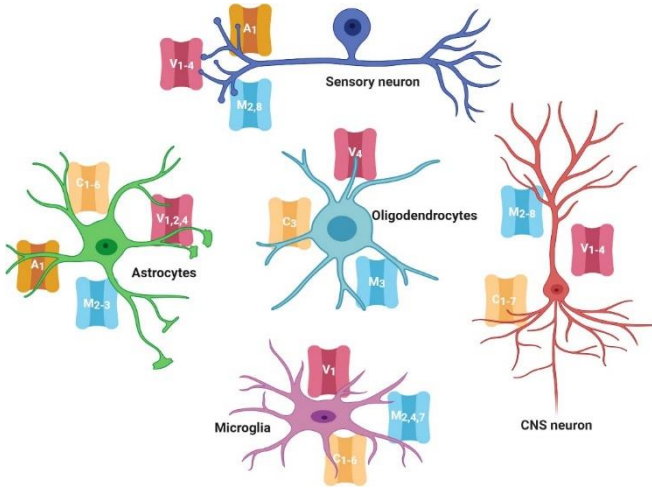
(Hasan & Philipp, 2015)



الشكل 1. عائلة قنوات TPR [6]

2. البنية

تشفر جينات TRP مجموعة من بروتينات الغشاء المتكاملة التي تعمل كقنوات للشوارد الموجبة، تتألف هذه البروتينات من



الشكل 3. توزيع قنوات الـ TRP في الخلايا العصبية المختلفة [7]

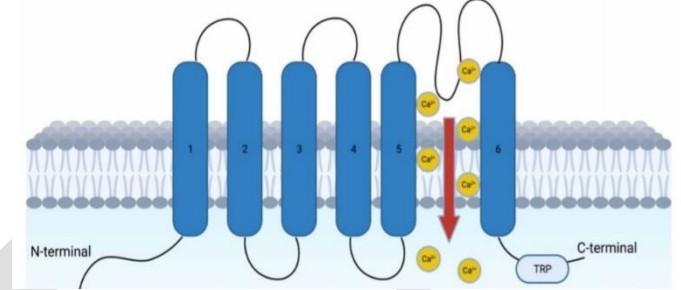
III. عائلة TRPV:

سميت هذه الفصيلة الفرعية TRP Vanilloid وفقاً لأول عضو مميز لها وهو قناة TRPV1، والتي يتم تنشيطها بواسطة مركبات الفانيلين مثل الكابسيسين (المستخرج من الفلفل الحار)، على الرغم من أن TRPV1 هو العضو الوحيد من هذه المجموعة الفرعية الحساسة لمركبات الفانيلين، فإن الأعضاء الآخرين يشاركون الهوية لـ TRPV1 في تسلسل أحماضهم الأمينية. تتكون هذه العائلة الفرعية من ستة أفراد TRPV1-TRPV6. جميع هذه الأفراد عبارة عن قنوات للشوارد الموجبة غير الانتقائية، على سبيل المثال يظهر TRPV1-TRPV4 ألفة كبيرة لشوارد الكالسيوم. [4]

(a) توزيع TRPV1:

يعبر عن TRPV1 بشكل تفضيلي في الخلايا العصبية للجهاز العصبي المركزي CNS والجهاز العصبي المحيطي PNS. بالنسبة للجهاز العصبي المحيطي تتواجد TRPV1 بشكل أساسي في الخلايا العصبية الصغيرة والمتوسطة لمستقبلات الألم في DRG (عقدة الجذر الظهرية العصبية) و TG (العقدة الثلاثية التوائم) وألياف C الببتيدية وغير الببتيدية، بالإضافة إلى ذلك توجد بمستويات منخفضة في الألياف العصبية التي تعصب المثانة، والرئتين، وكذلك في الجهاز التنفسي العلوي، حيث تتمثل وظيفته في استشعار المركبات المهيجة.

هيكل ثلاثي الأبعاد مشترك من أربع وحدات بروتينية، في كل وحدة بروتينية ستة مجالات ممتدة عبر الغشاء السيتوبلازمي S1_S6 ومجالان متغيران (N-terminal، C-terminal) يقعان داخل السيتوبلازما، بالإضافة إلى منطقة تتواجد بين S5-S6 والتي تشكل سم القناة. [1]



الشكل 2. البنية الهيكلية لـ TRP [6]

تلعب هذه القنوات دوراً هاماً في فيزيولوجيا الحواس كالأحاساس بالحرارة والضغط الحولي والميكانيكي والرؤية والشم والسمع. أظهرت العديد من الدراسات أن لقنوات الـ TRP دور في تنظيم التدفق الخلوي للكالسيوم والمغنسيوم داخل الخلايا [2]، وكذلك تكاثر الخلايا وتماييزها بالإضافة إلى أن قنوات TRP تساهم في مختلف الأدوار الفيزيولوجية المرضية في العديد من الاضطرابات العصبية كالزهايمر، باركنسون، مرض هنتغون، والتصلب الجانبي الضموري والصرع، وقد ثبت أنها بروتينات تنظيمية رئيسية تشارك في استقلاب الدهون واستتباب الجلوكوز كما تلعب دور في التخثر بالأخص TRPC6 عن طريق تنظيم تغيرات الكالسيوم داخل الخلية وتنشيط الصفائح الدموية، كما تمتلك هذه البروتينات مجموعة من الوظائف حيث تشارك في نقل الإشارات الحسية (الإحساس بالألم، الذوق، درجة الحرارة، الرؤية)، بالإضافة إلى دورها في الجهاز العصبي المركزي CNS حيث يتم التعبير عن العديد من قنوات TRP في كل من الخلايا العصبية والدبقية حيث تؤدي أدواراً مهمة في تكوين الخلايا العصبية، اللدونة العصبية والوظيفية واستتباب الخلايا. [3]

هذا المركب)، ومنتجات الأكسجين التفاعلية (H_2O_2)، وأنواع النيتروجين التفاعلي (NO)، و cyclopentenone و prostaglandins، و methylglyoxal (يتكون بعد الاستقلاب غير الطبيعي للغلوكوز) ينتج أثناء الإجهاد التأكسدي وتلف الأنسجة. وبالتالي، فإن العديد من ناهضاتها مرتبطة بعمليات التهابية ومؤلمة، مما يجعل TRPA1 هدفاً مهماً لتقييم العلاجات المضادة للالتهابات والمسكنات.

يتم التعبير عن قناة TRPA1 في كل من الخلايا العصبية الحساسة للألم وفي الخلايا غير العصبية الأخرى، مثل خلايا البنكرياس، وخلايا شوان، وخلايا الشعر النجمية في الأذن الداخلية، والخلايا الظهارية في الرئة، والأمعاء الدقيقة، والبنكرياس، والمثانة، وخلايا معوية. في عام 2004، كانت أول دراسة تشير إلى أن تنشيط TRPA1 كان قادراً على التسبب في إحساس مؤلم. أظهرت العديد من الدراسات أن TRPA1 ترتبط بالعمليات المؤلمة.

تم إثبات العلاقة بين TRPA1 وتطور آلام السرطان بعد بدء المرض لأول مرة في نموذج سرطان الفم باستخدام الفئران BALB c /، مع تلقيح خلايا HSC-3 في أرضية تجويف الفم (نموذج اللسان). بالإضافة إلى ذلك، تم إعطاء هذه الخلايا أيضاً على السطح الأحمصي للقدم الخلفي الأيمن لتقييم تطور الشعور بالألم (نموذج ألم السرطان). تم العثور على الفئران لتطوّر الألم للمس، والذي تم عكسه بواسطة مضاد NGF. أدى العلاج بمضاد NGF إلى تحسين وقت المضع في الحيوانات المصابة بسرطان اللسان (نموذج اللسان). أدى العلاج بهذا الدواء أيضاً إلى تقليل تعبير TRPA1 و TRPV1 في خلايا العقدة مثلثة التوائم (TG)، وبالتالي تخفيف أعراض الألم لدى الحيوانات.

يمكن لأورام الفم أن تطلق الدهون التي تنشط TRPA1 و TRPV1 في الخلايا العصبية الحسية، مما يساهم في ظهور ألم سرطان الفم. تم استخدام جرذان Sprague Dawley وإعطاء حقنة داخل العضلة لمستخلص دهني من خلايا HSC2 أو HSC3 أو HSC4. تسبب مستخلص الدهون هذا في حدوث ألم حراري وميكانيكي في الفئران، في هذه الحالة، تم التوسط فقط في

أما في الجهاز العصبي المركزي يعبر عن TRPV1 في عدة مناطق منه، وتحديداً في الصفحة الأولى والثانية من القرن الظهري في النخاع الشوكي، حيث تعدل الإرسال المتشابك للإشارات المسببة للألم من المحيط.

إلى جانب الخلايا العصبية DRG و TG، لوحظ بعض التعبير في الألياف العصبية لمستقبلات الألم ذات القطر الصغير والمتوسط في القرنية والمثانة والجلد وبعض مناطق الدماغ مثل جذع الدماغ، مع الإشارة أن TRPV1 لا يتم التعبير عنه في منطقة ما تحت المهاد [4].

(b) TRPA1:

تم عزل قناة TRPA1 لأول مرة في مزارع الخلايا الليفية. هذه القناة هي الممثل الوحيد للتديبات لفصيلة ankyrin. تم اقتراح مستقبل TRPA1 في الأصل ليكون مستشعراً للبرد الضار (17 درجة مئوية)، لكن هذا التعيين يختلف بين الأنواع، وفي بعض الأنواع، يمكن أن يكون مستشعراً ضاراً للحرارة. لا تزال هناك حاجة لمزيد من البحث لتحديد ما إذا كان TRPA1 يعمل كمستقبل حراري جوهري في البشر، ومع ذلك فإن إعطاء مضادات TRPA1 لم يغير درجة حرارة الجسم في الدراسات قبل السريرية، ولم يؤثر TRPA1 على التفضيل الحراري في الفئران. وفقاً لذلك، تعتبر هذه القناة حالياً هدفاً ذا صلة بفط الحساسية للبرد في نماذج الألم عند الحيوانات.

يتم تنشيط TRPA1 بواسطة مركبات طبيعية متنوعة ذات تأثير مزعج، بما في ذلك سينامالدهيد cinnamaldehyde (الموجود في القرفة)، AITC (موجود في الخردل)، allicin (الموجود في الثوم)، carvacrol (الموجود في الزعتر والأوريغانو)، gingerol (من الزنجبيل)، thymol (الموجود في الزعتر). يمكن أيضاً تنشيط هذا المستقبل عن طريق العديد من المهيجات البيئية، مثل crotonaldehyde (الموجود في دخان السجائر) والنيكوتين والأكرولين (ألدهيد نشط موجود في الدخان وحرق الدهون) والكلور والفورم الدهيد. يتحفز هذا المستقبل بـ 4-hydroxy-2 nonenal (HNE-4؛ ينتج بعد بيروكسيد الدهون)، هيبوكلوريت (يتسبب تفاعل إنزيم myeloperoxidase في زيادة مستويات

الألم الحراري (باستخدام اختبار الحرارة المشعة) بواسطة مستقبلات TRPA1 و TRPV1.

وبالتالي، هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتوضيح الآلية الكامنة وراء تنشيط هذه القنوات في سرطان الفم بشكل أفضل. علاوة على ذلك، في دراسة أجريت على فئران كوبنهاغن، تم تلقيح الخلايا السرطانية الكشمية -1 في العصب الوركي. تم تسجيل التعبير عن TRPA1 (في الخلايا العصبية DRG) وتطور البرد وفط الحساسية المتغير. تم عكس الآلام الباردة بشكل عابر عن طريق الحقن تحت الجلد لمضاد TRPA1 (HC-030031). في نموذج آخر، تم حقن الفئران 6 / C57BL بخلايا الورم الميلانيني (خلايا B16 - F10) في الطرف الخلفي. بعد ذلك، تم الكشف عن الآلام الميكانيكية والباردة وسلوك الألم بسبب اللمس (مقياس للألم التلقائي) بعد 14 يوماً من تلقيح الخلايا السرطانية.

تم تخفيف هذه السلوكيات المسببة للألم عن طريق الإعطاء داخل المعدة لمضادات TRPA1 (HC-030031 أو A-967079) والإعطاء داخل القراب TRPA1 oligonucleotide المضاد للحساسية. أدى الحذف الجيني لمستقبل TRPA1 إلى إضعاف تطور الآلام الميكانيكية والباردة وسلوك الألم بسبب اللمس. في نفس الدراسة، لوحظت زيادة في إنتاج H_2O_2 ونشاط NADPH أوكسيداز في أنسجة القدم الخلفية. تبعاً لذلك، فإن الإعطاء داخل المعدة لمضادات الأكسدة (حمض ألفا ليبويك) يخفف الآلام الميكانيكية والباردة في الفئران. وقد لوحظ أيضاً أن تنشيط مستقبل TRPA1 مرتبط بعملية الإجهاد التأكسدي، ويُعتبر ضرورياً لتطوير الإحساس بالسرطان لدى الفئران.

كشف نموذج آخر، تم فيه تلقيح خلايا ورم الثدي (خلايا T14) في الغدة الثديية مع تطور نقائل ورم خبيث عظمية، العلاقة بين إنتاج ناهضات TRPA1 مع تنشيط TRPA1 وتطور الشعور بالألم في الفئران. لتقييم إنتاج ناهض TRPA1، تم قياس تركيز H_2O_2 ، وكذلك أنشطة ديسموتاز superoxide و NADPH oxidase. تمت زيادة نشاط NADPH أوكسيداز أو ديسموتاز الفائق ومستويات H_2O_2 في العصب الوركي وعينات جلد القدم الخلفية. طورت الحيوانات آلاماً ميكانيكية وباردة، والتي تم عكسها عن طريق إعطاء داخل المعدة للمضاد HC-030031 أو مضاد

للأكسدة (حمض ألفا ليبويك). علاوة على ذلك، أدى إعطاء قليل النيكليوتيد ASO المضاد لـ TRPA1 داخل القراب إلى تحسين السلوك المسبب للألم. علاوة على ذلك، باستخدام نموذج تم فيه تلقيح خلايا Walker 256 في عظم قصبية فئران Wistar، تم الكشف عن أن حجب مسارات الإشارات المتعلقة بإنتاج TNF- α و interleukin 6، المرتبط بتنشيط TRPA1، أدى إلى انخفاض في ألم الأعصاب المرتبط بسرطان العظام في الفئران. وبحسب ما ورد، فإن الإعطاء داخل الصفاق لمثبط تخليق TNF- α (pentoxifylline)، وكذلك تثبيط مركب IL-6R-gp130 (SC144)، خفف من تطور فط الحساسية الميكانيكية والحرارية (باستخدام اختبار الحرارة المشعة) في الحيوانات. أدى الإعطاء داخل الصفاق لمضاد TRPA1 HC-030031 إلى تحسين معلمات الشعور بالألم. علاوة على ذلك، أدى استخدام مثبطات كل منها (البنتوكسيفيلين و SC144) إلى تقليل تعبير مستقبل TRPA1 في أنسجة DRG. كشفت دراسة حديثة أن C57BL 6 / الفئران التي عولجت مع dacarbazine في تركيبة مع خلايا الورم الميلانيني (خلايا B16-F10) التي تم تلقيحها في الطرف الخلفي طورت ألماً ميكانيكياً بارداً. تم عكس هذه المعلومات عن طريق حصر مستقبل TRPA1 عن طريق الإعطاء داخل المعدة لمضادات TRPA1 (HC-030031 أو A-967079)، أو إعطاء ASO TRPA1 داخل القراب، أو حذف مستقبل TRPA1. كانت هذه أول دراسة لتقييم الشعور بالألم الناجم عن العلاج الكيميائي في نموذج الألم المرتبط بالورم. وبالتالي، يبدو أن قناة TRPA1 هي قناة مهمة تتعلق بالأحاسيس المؤلمة التي نشأت أثناء السرطان وعلاجه. وبناءً على ذلك، فإن TRPA1 له أهمية كبيرة لتطوير علاجات مسكنة جديدة ذات آثار ضارة أقل لتزويد المرضى المصابين بالسرطان بنوعية حياة أفضل. [5]

(c) TRPV1:

تم وصف قناة TRPV1 لأول مرة في عام 1997 كمستقبل للألم يتم التعبير عنه في الخلايا العصبية الحسية، والذي يوصف أيضاً بمستقبلات capsaicin. تم العثور على هذا المستقبل في الخلايا غير العصبية، بما في ذلك الخلايا الظهارية والبطانية والخلايا

TRPV1 لم يتدخل في نمو الورم في عظم الفخذ الحامل للسااركوما[5].

علاوة على ذلك، أظهرت الفئران التي تم حذف TRPV1 منها وراثياً اظهراً أقل للاحساس بالألم. يتم التعبير عن TRPV1 في الألياف الحسية لعظم الفأر، وبعد تلقيح الخلايا السرطانية، حافظ العظم على تعبير TRPV1 حتى مع تطور المرض. ومع ذلك، فإن معاكسة TRPV1 أو الحذف الوراثي قلل جزئياً من سلوكيات الألم التي يسببها سرطان العظام، ويمكن أن تتورط مستقبلات أخرى في الشعور بالألم الذي لوحظ في هذا النموذج.

بالإضافة إلى ذلك، تسبب تلقيح خلايا ساركوما عظمية NCTC 2472 في عظم الفخذ في سلوكيات مستمرة ومحفزة بالحركة، والتي تم معاكستها بعد الحقن داخل الصفاق بمضاد TRPV1 قوي (5-iodoresiniferatoxin).

لوحظ زيادة في تعبير TRPV1 في DRGs 3/4 / L2 والمحاور الطرفية المماثل لحقن الساركوما، مع اكتشاف نشاط المناعة TRPV1 في الخلايا العصبية DRG 3/4 / L2 الصغيرة والمتوسطة والكبيرة. علاوة على ذلك، تم الإبلاغ عن تزاوج TRPV1 مع الخيوط العصبية 200 كيلو دالتون (NF200) و CGRP في الخلايا العصبية DRG للفئران المحقونة بـ ساركوما عظمية

تمت زيادة النشاط المناعي لـ TRPV1 في DRG L5 بعد سبعة أيام من تلقيح السرطان في خلايا DRG الصغيرة والمتوسطة والكبيرة. وبالتالي، يمكن الحفاظ على فرط التألم الحراري من خلال زيادة التعبير عن هذه القناة في الخلايا العصبية DRG. شادت وحاصرات TRPV1 و TRPA1 المختبرة في الدراسات السريرية لتدبير الألم:

للتحكم في الألم في العقود الماضية، تم تجميع بيانات جوهريّة قبل سريرية تدعم دور TRPV1 و TRPA1 في آليات الألم. ومع ذلك، فإن الأدلة السريرية المتعلقة باستخدام TRPV1 و TRPA1 في السيطرة على الألم لا تزال نادرة. ناقشت المراجعات الحديثة TRPV1 و TRPA1 ودورها في العديد من حالات الألم. يمكن تحقيق تعديل استجابة TRPV1 باستخدام capsaicin، وهو ناهض TRPV1 مع تأثير مسكن موضعي، ربما عن طريق

الزليليّة. يتم تنشيط قنوات TRPV1 عن طريق الحرارة الصارة (43 درجة مئوية)، وانخفاض درجة الحموضة (>5.9)، والمركبات المهيجة الطبيعية، مثل capsaicin (المركب اللاذع في الفلفل الحار)، RTX (الموجود في latex of Eucalyptus resinifera)، الأوجينول eugenol (مركب موجود في القرنفل)، و allicin (الموجود في الثوم)، piperine (مادة مهيجة موجودة في الفلفل الأسود)، gingerol و zingerone (من الزنجبيل)، والكافور (الموجود في خشب الكافور). يقال إن إشارات TRPV1 تعززها وسطاء التهابات متنوعة، بما في ذلك البراديكينين، و NO، و H₂O₂، والسيروتونين (5-HT)، ومنشطات مستقبلات البروتياز (PAR)، الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP)، والهستامين، الببتيد المرتبط بالكالسيتونين (CGRP)، endocannabinoids، و NGF، و endovanilloids، ومستقبلات lipoxigenase، والبروستاغلاندين، وعامل نخر الورم (TNF α)، وعامل تحفيز مستعمرة المحببات (G-CSF)، مما يؤدي إلى فرط حساسية مؤلم.

بالإضافة إلى ذلك، يمكن تنشيط هذه القناة عن طريق السموم المسببة للألم من أصول مختلفة (العقارب، والعناكب، وقنديل البحر).

وفقاً لذلك، تسببت مضادات TRPV1 وتقليل التعبير عن بروتين TRPV1 في تقليل الحساسية للإحساس بالألم في نماذج الألم قبل السريرية المختلفة، مثل آلام الأعصاب وآلام التهاب المفاصل. نظراً لأن آلام السرطان لها خصائص اعتلال الأعصاب والالتهاب، فقد بحثت بعض الدراسات أيضاً في دور TRPV1 في نماذج ألم السرطان.

استخدمت الدراسة الأولى التي وصفت مشاركة TRPV1 في آلام السرطان نموذجاً لـ CIBP عن طريق حقن خلايا ساركوما NCTC 2472 العظمية في الفضاء داخل النخاع لعظم الفخذ. في هذا النموذج، قلل الاستخدام المتكرر تحت الجلد لمضاد TRPV1 (JNJ-17203212) كلا من السلوكيات المسبب للألم المستمرة والمتحركة في مراحل مختلفة من تطور السرطان وتقليل تعبير العمود الفقري c-Fos. ومع ذلك، فإن العلاج بمضاد

هو الإدراك المتغير للحرارة الضارة، والتي قد تسبب أضراراً للحروق. وقد أدى هذا التأثير الضار إلى تعليق العديد من التجارب السريرية. في الوقت الحالي، لا يزال البحث عن مضادات TRPV1 الجديدة التي لا تسبب تغييراً في درجة حرارة الجسم أو خطر الإصابة بالحروق مستمراً. ومع ذلك، فإن مضادات TRPV1 من الجيل الثاني، والتي لا تسبب انخفاض حرارة الجسم أو تمنع نشاط TRPV1 عند تنشيطها عند درجة حموضة منخفضة، أظهرت فعالية مسكنة جزئية عند تقييمها للألم بعد الجراحة والتهاب المفاصل العظمي. لمنع الآثار العكسية الجهازية لمضادات TRPV1 (AMG-9810 و PAC-14028)، تم فحص التطبيق الموضعي لهذه المركبات لتسكين آلام الأعصاب لدى المرضى. كان النهج الآخر الذي تم تقييمه هو استخدام siRNA المستهدف لـ TRPV1، المسمى Tivanisiran (SYL1001)، الذي طورته Sylentis. تم اختبار هذا المركب لمرض جفاف العين واجتاز المرحلة 1 والمرحلة 2 من التجارب السريرية؛ وهو بدوره قلل من آلام العين واحتقان الدم وكان جيد التحمل بشكل عام. في دراسة المرحلة الثالثة، تمت مقارنة دواء Tivanisiran بالإعطاء المسيل للدموع الصناعية لمدة أربعة أسابيع. فشل هذا المركب في توفير نتائج أفضل لألم العين. ومع ذلك، خفف Tivanisiran نقاط النهاية الثانوية في هذه الدراسة، بما في ذلك تلطيخ القرنية المركزي وأعراض آلام العين. وبالتالي، يمكن أن يكون استخدام الأدوات تحرير المعدلة للجينوم استراتيجية مناسبة للسيطرة على الألم في أمراض مؤلمة أخرى من خلال التحكم في التعبير عن TRPV1 بطريقة محددة الموقع. علاوة على ذلك، كما هو موضح أعلاه في نماذج ألم السرطان، يتم زيادة تعبير ووظيفة TRPV1 بواسطة وسطاء مختلفين (مثل LPA و IGF-1)، وقد تكون هذه استراتيجية إضافية لتدبير آلام السرطان.

والجدير بالذكر أن TRPA1 يعمل كمستقبل متعدد الأشكال ويمكن أن يؤدي اكتساب طفرة وظيفية في هذه القناة إلى حدوث متلازمة الألم العرضي العائلي لدى البشر. وبالتالي، فإن اضطراب الألم الوراثي النادر هذا يعزز أهمية TRPA1 في الألم لدى البشر. في

تحفيز إزالة حساسية TRPV1 بعد التطبيقات المتكررة. وهكذا، فإن الأدوية الموضعية ذات الجرعات العالية أو كريم capsaicin بجرعة منخفضة تقلل الألم الناجم عن الاعتلال العصبي والتهاب المفاصل وآلام العضلات والصداع النصفي. بالإضافة إلى ذلك، تمت الموافقة على استخدام لصاقات capsaicin عبر الجلد لعلاج حالات آلام الأعصاب المتنوعة (آلام الأعصاب المحيطية، والألم العصبي التالي للهربس، واعتلال الأعصاب البعيدة المرتبط بفيروس نقص المناعة البشرية). علاوة على ذلك، تم تقييم لصاقات capsaicin عبر الجلد من حيث فعاليتها المحتملة في CIPN. يقلل العلاج بـ capsaicin أيضاً من آلام الأعصاب الناتجة عن جراحة سرطان الثدي. يؤدي العلاج الموضعي بـ capsaicin إلى إحساس حارق شديد. يمكن تقليل هذا التأثير الضار عن طريق المعالجة المسبقة بمخدر موضعي. ومع ذلك، لتحقيق تأثيرات مسكنة، يجب إجراء العديد من تطبيقات capsaicin، وغالباً ما يقلل الألم والتهيج بواسطة تطبيق capsaicin من التزام المريض بالعلاج؛ ويمكن أن تصبح المنطقة المعالجة غير مستجيبة للمنبهات الضارة. مصدر قلق آخر هو تراكم ناهضات TRPV1 في الجلد على المدى الطويل جنباً إلى جنب مع التعرض للأشعة فوق البنفسجية، وهو عامل محتمل لتسريع الجلد. علاوة على ذلك، فإن الحقن الجهازى لـ capsaicin يسبب تأثيرات ضائرة مختلفة، بما في ذلك التهاب وتهيج تجويف الفم والمعدة، وقرحة المعدة، وآلام الوجه، ويمكن أن يغير أيضاً درجة حرارة الجسم وضغط الدم.

أحد أكثر الآثار الضارة لمناهضات TRPV1 هو تحريض ارتفاع الحرارة العابر (تفاعل الحمى)، والذي يعتمد على المركب المستخدم ومع ذلك، لا تزال الآلية الأساسية غير واضحة. علاوة على ذلك، يمكن لبعض المركبات مثل AMG517 (Amgen) أن تسبب ارتفاع حرارة شديد وطويل الأمد؛ ولوحظ هذا التأثير أيضاً في دراسة ألم الأسنان في المرحلة 1 B. بالإضافة إلى ذلك، قد تؤدي بعض مضادات TRPV1 إلى حدوث تأثيرات مخفضة للحرارة. وبالتالي، لا تزال هناك حاجة لمزيد من التحقيقات في هذا التأثير الضار، وهو يثير تساؤلات بشأن الإجراء الانتقائي لهذه المركبات. أحد الآثار الجانبية المميزة التي لوحظت بعد حقن مضاد TRPV1

في تورط TRPV1 في نماذج CIBP وبعد تلقيح الخلايا السرطانية في الطرف الخلفي وتجويف الفم في الفئران أو الجرذان. علاوة على ذلك، وجد أن تعبير TRPV1 يزداد بعد حقن الورم. حققت العديد من الدراسات في دور TRPA1 في تحريض آلام السرطان عن طريق تلقيح الخلايا السرطانية في تجويف العظام، والطرف الخلفي، ووسادة الشحوم الثديية، والعصب الوركي في الفئران أو الجرذان. كما لوحظ في TRPV1، لوحظ تورط TRPA1 في نماذج الألم السرطاني في الحيوانات التي عولجت بمضاد TRPA1 أو بحذف وراثي TRPA1.

ومع ذلك، فإن دور قنوات TRP الأخرى في آليات ألم السرطان يحتاج إلى مزيد من التحقيق في الدراسات المستقبلية. والجدير بالذكر أن قنوات TRP تشارك في العديد من عمليات السرطان. علاوة على ذلك، هناك دليل على أن هذه المستقبلات (حالياً، تشير الدراسات إلى TRPV1 فقط) قد تكون مرتبطة بالعمليات السرطانية في بيئة العظام. يشارك TRPA1 و TRPV1 أيضاً في تحريض CIPN، مما يشير إلى أهمية هذه القنوات في جوانب مختلفة من أمراض السرطان. يبدو أن هذه القنوات ذات أهمية كبيرة في السرطان، لا سيما فيما يتعلق بالألم أو البيئة الدقيقة للورم أو ورم خبيث في العظام أو حتى في استراتيجيات العلاج. حالياً، تم تقييم RTX فقط (ناهض TRPV1 الفعال) في التجارب السريرية لعلاج آلام السرطان، وهو يقدم فعالية جيدة دون آثار جانبية كبيرة. [5]

الشكر:

نتقدم بالشكر الكبير لعمادة كلية الصيدلة متمثلاً بالدكتورة كندة عدنان درويش، بالإضافة للدكتورة نغمى حسن لتقديم كافة التسهيلات لإنجاز هذه المقالة.

المراجع:

- [1]. Hasan, N., & Philipp, S. (2015). Expression and Function of TRPM3 Proteins in the Pituitary Gland of the Mouse. Saarländische Universitäts- und Landesbibliothek. <https://books.google.com/books?id=dLcxuwEACAAJ>
- [2]. Paez Espinosa, E. V., Murad, J. P., Ting, H. J., & Khasawneh, F. T. (2012). Mouse transient receptor potential channel 6: role in hemostasis and

نماذج الألم قبل السريرية، لم يتم وصف أي تغيير في درجة حرارة الجسم أو إدراك الحرارة / البرودة الناجم عن مضادات TRPA1. يتم التعبير عن TRPA1 بشكل مشترك مع TRPV1 في مجموعة فرعية من الخلايا العصبية الحسية المسبب للألم والخلايا غير العصبية، ويمكن أيضاً تحسس هذه القنوات من خلال المسارات الشائعة (التحسس المتقاطع / إزالة التحسس). لذلك، هناك احتمال آخر لم يتم تقييمه في نماذج ألم السرطان، وكذلك يبدو أنه يقلل من الشعور بالألم في الدراسات قبل السريرية الأخرى، وهو تقييم التأثير المشترك لمضادات TRPV1 و TRPA1. في نموذج لألم والتهاب البنكرياس، عزز التهاب البنكرياس بشكل كبير تعبير TRPV1 و TRPA1 واستثارة الخلايا العصبية الحسية. علاوة على ذلك، أدى استخدام مضادات A1 / TRPV1 إلى تقليل التهاب البنكرياس الملحوظ والإحساس بالألم (في نماذج التهاب البنكرياس الحاد والمزمن)، وتسبب حقن كلا المضادين في إحداث تأثير إضافي. يعتبر TRPV1 و TRPA1 حاسمين في إحداث شعور بالألم بوساطة NO في الفئران. وبالتالي، يمكن أن يكون إعطاء مجموعة من مضادات TRPV1 و TRPA1 أو غيرها من المعدلات الاستراتيجية قيمة لتدبير الألم. [5]

IV. نتائج:

ألم السرطان مشكلة متكررة يواجهها المرضى أثناء تطور السرطان، وكثيراً ما تستخدم المواد الأفيونية لتدبير لإدارة الألم بشكل فعال. ومع ذلك، فإن تناول المواد الأفيونية يسبب العديد من الآثار الضارة. CIBP هو نوع شائع من آلام السرطان التي تسبب الألم الشديد وعدم الراحة. وبالتالي، هناك حاجة إلى مسكنات جديدة ذات آثار جانبية أقل. في المراجعة الحالية، قمنا بالإبلاغ عن النتائج الرئيسية المتعلقة بوظائف TRPV1 و TRPA1 في نماذج الألم السرطاني. تعد قنوات TRP هي القنوات الرئيسية المشاركة في الشعور بالألم، وقد تم الإبلاغ عن أهمية هذه المستقبلات في تطور الألم في نماذج السرطان المتنوعة.

وهكذا، كشفت النتائج المختلفة أن العلاج بمنبهات ومناهضات TRPV1 أو الحذف الجيني لـ TRPV1 قلل من الحساسية للإحساس بالألم في نماذج الألم السرطانية المتميزة. تم التحقيق

- thrombogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*, 417(2), 853–856.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.12.058>
- [3]. Lee, K., Jo, Y. Y., Chung, G., Jung, J. H., Kim, Y. H., & Park, C. K. (2021). Functional Importance of Transient Receptor Potential (TRP) Channels in Neurological Disorders. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 611773.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.611773>
- [4]. Cortright, D. N., Krause, J. E., & Broom, D. C. (2007). TRP channels and pain. *Biochimica et biophysica acta*, 1772(8), 978–988.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.03.003>
- [5]. de Almeida, A. S., Bernardes, L. B., & Trevisan, G. (2021). TRP channels in cancer pain. *European journal of pharmacology*, 904, 174185.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174185>
- [6]. Samanta, A., Hughes, T. E. T., & Moiseenkova-Bell, V. Y. (2018). Transient Receptor Potential (TRP) Channels. *Sub-cellular biochemistry*, 87, 141–165.
https://doi.org/10.1007/978-981-10-7757-9_6
- [7]. Duitama, M., Vargas-López, V., Casas, Z., Albarracin, S. L., Sutachan, J. J., & Torres, Y. P. (2020). TRP Channels Role in Pain Associated With Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in neuroscience*, 14, 782.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00782>