

بررسی اثرات اورکسین و گیرنده‌های آن بر فرایندهای التهابی در مدل‌های تجربی: یک مطالعه مروری

فاطمه سهرابی^۱، صدف خداویسی^۱، محمد شیبانی^{۲،۳*}

^۱کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۲مرکز تحقیقات دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۳گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. ایمیل: mohammad.sheibani89@gmail.com

دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۰۶ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۲۰

چکیده

زمینه: نورون‌های اورکسینرژیک نورون‌های چندوظیفه‌ای هستند که در تنظیم بسیاری از عملکردهای حیاتی بدن، از جمله چرخه خواب و بیداری، تغذیه، تعادل انرژی، سیستم‌های پاداش، شناخت و خلق‌وخو نقش دارند. نوروترانسمیترهای پپتیدی اورکسین به دو ایزوform اورکسین-A یا هیپوکرتین-۱ و اورکسین-B یا هیپوکرتین-۲ تقسیم می‌شوند. این نوروپپتیدها از طریق دو گیرنده اصلی، یعنی گیرنده اورکسین نوع ۱ و گیرنده اورکسین نوع ۲، اثرات خود را اعمال می‌کنند. گیرنده اورکسین نوع ۱ در اختلالات خفیف خواب، افزایش اضطراب و افسردگی، کاهش فعالیت حرکتی و کاهش تعامل اجتماعی نقش دارد، در حالی که گیرنده اورکسین نوع ۲ بیشتر در سیستم‌های تحریک‌کننده بیداری، مانند سیستم هیستامینرژیک، دخیل است.

کسب شواهد: مطالعات اخیر نشان داده‌اند که اورکسین و گیرنده‌های آن تنها به سیستم عصبی مرکزی محدود نیستند و در برخی بافت‌های محیطی نیز حضور دارند. این شواهد نشان‌دهنده نقش احتمالی سیستم اورکسینرژیک در فرایندهای التهابی است. بنابراین، مرور مطالعات پیشین درباره اثرات التهابی و ضدالتهابی اورکسین می‌تواند به روشن‌تر شدن عملکرد این سیستم در خارج از سیستم عصبی مرکزی کمک کند.

بحث: نورون‌های اورکسینرژیک نقش مهمی در تنظیم عملکردهای حیاتی بدن، از جمله خواب و بیداری، تغذیه، تعادل انرژی، شناخت و خلق‌وخو ایفا می‌کنند. شواهد موجود نشان می‌دهد که اورکسین می‌تواند اثرات پیچیده‌ای بر التهاب داشته باشد. در برخی بافت‌ها، افزایش ترشح یا غلظت اورکسین با تشدید اختلالات التهابی همراه بوده است، در حالی که در برخی مطالعات دیگر، مسدود کردن گیرنده‌های اورکسین یا مهار عملکرد آن موجب بهبود التهاب و وضعیت پاتولوژیک در بافت یا عضو مورد نظر شده است.

نتیجه‌گیری: نقش اورکسین در التهاب پیچیده به نظر می‌رسد و ممکن است بسته به نوع بافت، نوع گیرنده و شرایط پاتولوژیک متفاوت باشد. شناسایی اثرات التهابی یا ضدالتهابی اورکسین می‌تواند درک ما را از نقش این سیستم عصبی-هورمونی در بیماری‌های متابولیک و التهابی افزایش دهد و زمینه‌ساز معرفی مسیرهای درمانی جدید باشد. انجام مطالعات بیشتر برای روشن شدن مکانیسم‌های دقیق عملکرد اورکسین در خارج از سیستم عصبی مرکزی ضروری است.

کلمات کلیدی: اورکسین، التهاب، گیرنده‌های اورکسین، مدل‌های حیوانی

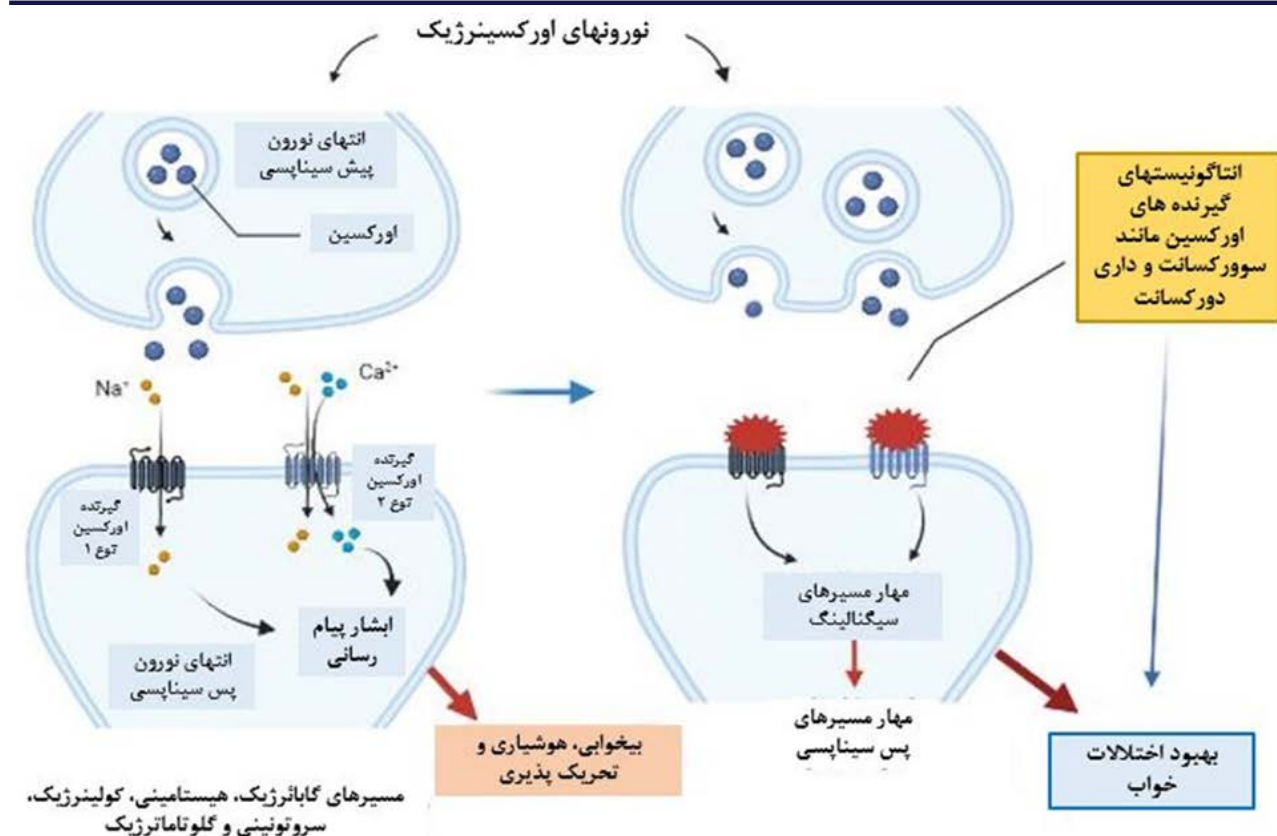
۱. مقدمه

به دو ایزوform به نام‌های orexin-A (oxA یا هیپوکرتین-۱) و orexin-B (oxB یا هیپوکرتین-۲) تقسیم می‌شوند. این دو ایزوform ابتدا به صورت پیش‌ساز prepro-orexin در هیپوتالاموس تولید می‌شوند و پس از شکسته شدن مجدد به فرم نهایی اورکسین تبدیل می‌شوند (۲). هر دو نوع گیرنده اورکسین (orexin-1 receptor و orexin-2)

نورون‌های اورکسین، نورون‌های «چندوظیفه‌ای» هستند که مجموعه‌ای از عملکردهای حیاتی بدن مانند چرخه خواب/بیداری، تغذیه، تنظیم انرژی، سیستم‌های پاداش، شناخت و خلق‌وخو را تنظیم می‌کنند. علاوه بر این، اختلال در عملکرد سیستم اورکسینرژیک ممکن است زمینه‌ساز شرایط پاتولوژیک مختلفی باشد (۱). پپتیدهای اورکسین

بافت‌های محیطی مانند روده، گیرنده‌های اورکسین تحت تاثیر وضعیت تغذیه‌ای تنظیم می‌شوند و بر ترشح انسولین و حرکات روده تاثیر دارند (۷). چندین انتقال‌دهنده عصبی بر فعال‌سازی یا مهار فعالیت نورون‌های اورکسین تأثیر می‌گذارند به‌طور خاص گیرنده گابا، نورآدرنالین و سروتونین فعالیت نورون‌های اورکسین را تعدیل می‌کنند (۸، ۹). به نظر می‌رسد که سیستم اورکسین، سیستمی تکامل یافته است که ارتباط نزدیکی با بیداری دارد (۱۰). در پستانداران، نورون‌های اورکسین اطلاعات داخلی و خارجی را دریافت و ادغام می‌کنند و سیستم‌های عصبی خودمختار و غدد درون ریز را در حین انجام فعالیت‌های هدفمند مختلف که نیاز به برانگیختگی دارند، تنظیم می‌کنند (۱۱). اورکسین‌ها، نورون‌های هیپوکامپ را تقویت می‌کنند و یادگیری، توانایی‌های حافظه و خلق و خو را بهبود می‌بخشند (۱۲). از آنجایی که اورکسین نقش حیاتی در حفظ هومئوستاز فیزیولوژیکی ایفا می‌کند، اختلال در تنظیم سیستم اورکسین می‌تواند منجر به انبوهی از نقایص شناختی و رفتاری شود (۱۳).

receptor، با وجود شباهت‌هایی که به یکدیگر دارند، با الگوی متفاوتی در مغز بیان می‌شوند و عملکردهای فیزیولوژیک متفاوتی دارند. ox1R در اختلال خفیف خواب، افزایش اضطراب، افسردگی و همچنین کاهش فعالیت حرکتی و تعامل اجتماعی نقش دارد (۳). ox2R بیشتر در سیستم‌های تحریک کننده بیداری (مانند سیستم هیستامینرژیک) نقش دارد. در مقابل ox1R تقریباً به‌طور انحصاری در مناطق مغزی مرتبط با هوشیاری، اضطراب، ترس و وحشت بیان می‌شود (۴). نورون‌های اورکسین واقع در متراکم‌ترین برجستگی‌های خارج هیپوتالاموس به لوکوس سرولئوس فرستاده می‌شوند، جایی که با نورون‌های گلوتامات و نورآدرنرژیک تعامل دارند (۵) (تصویر ۱). تفاوت‌های عملکردی بین گیرنده‌های اورکسین ox1R و ox2R در بافت‌های محیطی مشاهده شده است و این تفاوت‌ها می‌توانند بر اهداف درمانی تاثیرگذار باشند. به‌عنوان مثال، گیرنده ox1R در بافت‌های محیطی مانند استخوان نقش مهاری بر تشکیل استخوان دارد و باعث کاهش تمایز استئوبلاست‌ها و افزایش تمایز آدیپوسیت‌ها در فرایندهای التهابی می‌شود (۶). در سایر



تصویر ۱. نمایی از نورون‌های اورکسینرژیک و عملکرد آن‌ها در تنظیم خواب و بیداری.

بیداری می‌شوند. نورون‌های اورکسین با تحریک سایر مراکز مغزی موجب حفظ حالت بیداری می‌شوند در نتیجه کمبود

افرادی که دچار اختلال در مسیره‌های اورکسینرژیک هستند دچار خواب‌آلودگی، حملات خواب و بی‌ثباتی در حالات

خودکار بدن مربوط می‌شود. کمبود اورکسین باعث بیماری نارکولپسی نوع ۱ در انسان می‌شود که با خواب‌آلودگی شدید روزانه، خواب‌های ناگهانی و کاتاپلکسی مشخص می‌شود (۲۰). از طرفی افزایش سطح پلاسمایی orexin-A با شدت بی‌خوابی ارتباط دارد و آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین مانند سوورکسانت و داری‌دورکسانت برای درمان بی‌خوابی تأیید شده‌اند. این داروها با بلوک کردن گیرنده‌های اورکسین، به بهبود کیفیت خواب و افزایش مدت زمان خواب کمک می‌کنند (۲۱). از طرفی آنتاگونیست‌های اورکسین در درمان اعتیاد به مواد مخدر مانند کوکائین، اپیوئیدها و الکل در حال بررسی هستند و برخی مطالعات انسانی در این زمینه در حال انجام می‌باشند (۲۲).

تحقیقات بالینی درباره نقش اورکسین در انسان‌ها عمدتاً روی آنتاگونیست‌ها و آگونیست‌های گیرنده اورکسین متمرکز بوده و پتانسیل درمانی آن‌ها را در اختلالات خواب و روان‌پزشکی مختلف بررسی کرده‌اند. به‌عنوان مثال، ACT-53931 یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده اورکسین است که برای درمان اختلالات اضطرابی توسعه یافته است (۲۳). چندین مطالعه بالینی اثر آگونیست‌های ox2R را در درمان نارکولپسی نوع ۱ و ۲ و هیپرسومنیا ایدیوپاتیک بررسی کرده‌اند. داناورکستون نیز به‌عنوان دیگر آگونیست انتخابی ox2R در مدل‌های حیوانی و مطالعات بالینی انسانی برای درمان نارکولپسی نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده است (۲۴). آنتاگونیست‌های دوگانه گیرنده اورکسین (DORAs: Dual orexin receptor antagonist) به‌طور گسترده‌ای برای درمان بی‌خوابی مطالعه شده‌اند و اثربخشی و ایمنی خوبی در بهبود شروع و حفظ خواب نشان داده‌اند (۲۵، ۲۶).

۴. بررسی اثرات التهابی/ضدالتهابی اورکسین

در یک مدل حیوانی که القای ایسکمی مغزی از طریق انسداد شریان میانی مغزی گذرا ایجاد شد، با تزریق داخل بطنی orexin-A تولید TNF- α (Tumor necrosis factor- α) و IL-6 (Interleukin-6) توسط سلول‌های میکروگلیال BV2 تحریک شده با LPS (Lipopolysaccharide) به‌طور قابل توجهی کاهش یافت. در حقیقت از دست دادن نورون‌های اورکسین در موش‌ها منجر به بدتر شدن پیامدهای سکته مغزی شد که با تجویز اگزوزن orexin-A این اثرات کاهش یافتند. در نتیجه نقش محافظتی سیستم اورکسین در برابر انسداد شریان مغزی در موش‌ها، می‌تواند تا حدودی به اثرات ضدالتهابی orexin-A نسبت داده شود (۲۷). در پژوهشی

اورکسین موجب بیماری نارکولپسی می‌شود (۱۴). تجویز داخل بطن مغزی orexin-A، خواب (non-rapid eye movement sleep) REM و (eye movement sleep) را سرکوب می‌کند و مدت بیداری را به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد (۱۵). میزان و دفعات غذا خوردن توسط تعدادی از هورمون‌ها و مسیرهای عصبی، از جمله اورکسین تنظیم می‌شود. علاوه بر این، هنگامی که اورکسین به داخل بطن جانبی تزریق شد، هر دو orexin-A و orexin-B به روشی وابسته به دوز، اشتها را تحریک کردند و به‌طور قابل توجهی مصرف غذا را افزایش دادند (۱۶).

۲. نقش احتمالی اورکسین در فرایندهای التهابی

مطالعات جدید نشان داده‌اند که اورکسین و گیرنده‌های آن تنها در سیستم عصبی مرکزی وجود ندارند، بلکه در بافت‌های خارج از مغز نیز حضور دارند. این یافته‌ها حاکی از نقش احتمالی اورکسین در فرایندهای التهابی است. مطالعات نشان داده‌اند که اورکسین ممکن است اثرات التهابی یا ضدالتهابی داشته باشد. بررسی شاخصه‌های التهابی متعدد مانند سائتوکاین‌ها و پروتئین‌های التهابی و اندازه‌گیری بسیاری از عوامل دخیل در آبشارهای التهابی در مطالعات تجربی و انسانی به تأیید این موضوع کمک می‌کنند (۱۷). از سوی دیگر، اثبات نقش اورکسین در مسیرهای التهابی متعدد می‌تواند غلظت اورکسین، بیان گیرنده‌ها و یا سایر شاخصه‌های مربوط به آن را به‌عنوان مشخصه‌های مهمی جهت پاسخ به درمان بیماری‌های التهابی معرفی کند (۱۸). از این رو هدف این مطالعه علاوه بر اشاره به فعالیت چند وجهی نورون‌های اورکسینرژیک و گیرنده‌های اورکسین در تنظیم عملکردهای حیاتی بدن، بررسی نقش احتمالی اورکسین و گیرنده‌های آن در فرایندهای التهابی می‌باشد. نوآوری اصلی این مطالعه نیز، پرداختن به حضور و عملکرد احتمالی اورکسین و گیرنده‌های آن در بافت‌های خارج از سیستم عصبی مرکزی، به ویژه در فرایندهای التهابی است. این موضوع می‌تواند درک جدیدی از نقش سیستم عصبی-هورمونی اورکسین در بیماری‌های متابولیک و التهابی ارائه دهد و مسیرهای درمانی نوینی را باز کند (۱۹).

۳. اهمیت بالینی اورکسین و نقش آن در مطالعات بالینی

اهمیت بالینی اورکسین عمدتاً به نقش حیاتی آن در تنظیم چرخه‌های خواب و بیداری، هوشیاری و عملکردهای

دیگر در مدل حیوانی مشابه نتیجه‌گیری شد که orexin-A آسیب التهابی ایسکمیک مغزی را از طریق مهار فاکتور التهابی NF- κ B (Nuclear factor kappa beta) بهبود می‌دهد و ممکن است orexin-A به عنوان یک هدف درمانی بالقوه برای کاهش افسردگی ناشی از سکته مغزی در موش‌ها معرفی گردد. orexin-B نیز می‌تواند با کاهش حجم انفارکتوس و بهبود عملکرد عصبی، نقش محافظتی در این مدل التهابی داشته باشد. (۲۸، ۲۹). در مدل خونریزی داخل مغزی، تزریق استریوتاکتیک خون شریانی اتولوگ به عقده‌های عصبی پای موش‌ها همراه با بستن شریان پروگزیمال صورت گرفت و آنتاگونیست گیرنده‌های oxIR و ox2R به صورت داخل صفاقی تجویز شدند. نتایج نشان داد غلظت سرمی orexin-A بعد از سه ساعت به طور قابل توجهی کاهش یافت. در این مطالعه نتیجه گرفته شد که احتمالاً orexin-A از طریق سرکوب التهاب، عملکرد عصبی و ادم مغزی را از طریق کاهش TNF- α ، IL-4، IL-6، IL-1 β و IL-12 بهبود می‌دهد (۳۰). در مدل کولیت القا شده با مواد شیمیایی، تزریق داخل صفاقی orexin-A، از طریق کاهش فعالیت میلوپراکسیداز (myeloperoxidase) MPO کولون، کاهش غلظت پروتئین متصل شونده به LPS در گردش، کاهش IL-6، TNF- α ، IL-13، IL-15 و کاهش بیان ژن‌های کدکننده سیتوکین‌ها در بافت روده منجر به بهبود ترمیم مخاط شده است. این مطالعه نشان می‌دهد که درمان با orexin-A یک درمان جدید امیدوارکننده جهت درمان کولیت می‌باشد (۱۹). مطالعه‌ای که روی ۱۹ بیمار مبتلا به کولیت تعدادی موش نر صورت گرفت، نشان داد که تزریق داخل صفاقی orexin-A به طور خاص علائم التهابی را در بیماری کولیت بهبود می‌بخشد. در مقابل تزریق آنالوگ غیر فعال orexin-B7-28، orexin-A یا آنتاگونیست اختصاصی oxIR اثر ضد التهابی نداشتند. اثر ضد التهابی orexin-A به دلیل کاهش بیان سیتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-6، IL-1 β و TNF- α در سلول‌های ایمنی و به طور خاص در سلول‌های T جدا شده از مخاط کولون می‌باشد. علاوه بر این، orexin-A فعال سازی NF- κ B را در یک رده سلولی ایمنی و در رده سلولی اپیتلیال روده مهار می‌کند (۳۱). در یک مطالعه حیوانی انجام شده، با تزریق داخل صفاقی LPS التهاب سیستمیک در موش‌ها ایجاد شد. تزریق داخل صفاقی اورکسین از طریق ox2R باعث افزایش عملکرد هسته رافه مدولاری گردید. از طرفی، با افزایش سطح اورکسین مایع مغزی نخاعی سرعت بهبودی پس از سپسیس را افزایش می‌دهد. در حقیقت سطوح اورکسین در موش‌های مبتلا به التهاب سیستمیک ناشی از LPS به طور چشمگیری افت می‌کند و با تزریق اورکسین در روند درمانی این حیوانات بهبودی مشاهده خواهد شد (۳۲). در یک مطالعه تجربی دیگر، با تزریق زیر جلدی orexin-A، بقای

موش‌های مبتلا به شوک اندوتوکسین ناشی از LPS بهبود می‌یابد که این اثر با سرکوب تولید بیش از حد سیتوکین‌های پیش التهابی نظیر TNF- α ، IL-6، INF- γ (Interferon gamma) و افزایش کاتکول آمین‌ها و کورتیکوسترون همراه است. نتایج نشان داد که اورکسین به صورت محیطی تحت تاثیر شوک اندوتوکسین قرار می‌گیرد و تولید سیتوکین را سرکوب می‌کند و موجب بهبود بقا می‌شود. به دنبال سپسیس القا شده با تزریق زیر جلدی ترکیبی از لپو پلی ساکارید و کلشی سین، تزریق orexin-A به صورت وابسته به دوز، باعث کاهش مرگ و میر شد. علاوه بر فعال شدن مسیر کولینرژیک واگ گیرنده oxIR در مغز ممکن است در این فرآیند نقش داشته باشد (۳۳). در مطالعه‌ای، نقش oxIR بر ضد دردی ناشی از تجویز داخل مغزی کارباکول در تست درد ناشی از تزریق فرمالین بررسی شد. دوزهای مختلف SB-334867 به عنوان یک آنتاگونیست oxIR تزریق شدند و نتایج نشان داد تجویز SB-334867 به طور وابسته به دوز، ضد دردی ناشی از تحریک شیمیایی را در آزمایش فرمالین کاهش می‌دهد (کاهش نمرات رفتارهای درد). پس گیرنده‌های orexin-A در مغز ممکن است در تعدیل درد التهابی دخیل باشند (۳۴). در طی مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۲ انجام شد، به ۱۰۲ موش صحرایی نر، آگونیست ox2R تجویز شد. سپس رفتارهای مرتبط با درد ناشی از تزریق فرمالین بررسی گردید. مطالعه نشان داد که قرار گرفتن در معرض استرس صرفاً باعث ایجاد ضد دردی در مراحل اولیه و اواخر آزمایش فرمالین می‌شود. پس oxIR و ox2R در هیپوکامپ در بی دردی ناشی از استرس در مدل حیوانی درد التهابی مداوم نقش دارند (۳۵) (تصویر ۲). تزریق orexin-A در مغز به طور قابل توجهی اثرات پاداش تسکین درد ناشی از طب سوزنی الکتریکی را مسدود کرد. در مقابل تزریق داخل وریدی orexin-A با همان دوز، منجر به اثرات ضد دردی قابل توجهی شد. این یافته‌ها به وضوح نشان دادند که سیگنال دهی اورکسین به طور بالقوه می‌تواند نقش مهمی در اثرات پاداش ناشی از تسکین درد ناشی از طب سوزنی داشته باشد (۳۶). در یک مطالعه تجربی دیگر، کپسایسین به صورت داخل دندانی به موش‌های صحرایی نر برای القای درد التهابی پالپ دندان تزریق شد. سپس orexin-A و آنتاگونیست oxIR به مدولای شکمی تزریق شدند. درمان با کپسایسین منجر به پاسخ‌های درد و همچنین کاهش یادگیری و حافظه فضایی شد. علاوه بر این، منجر به کاهش فاکتور نوروتروفیک مغزی (Brain derived neurotrophic factor) (BDNF) و افزایش سطح بیان سیکلواکسیژناز-۲ گردید. تجویز orexin-A در هر موش، می‌تواند چنین تغییرات مولکولی را معکوس کند. در نتیجه سیگنال دهی orexin-A در هیپوکامپ، درد دندانی ناشی از کپسایسین را با افزایش بیان BDNF و

ترتیب افزایش و کاهش یافت. آنتاگونیست $ox1R$ و $ox2R$ ، هر یک با مهار $orexin-A$ در نورون‌های شبه فیبر C موش‌ها که در پردردی ناشی از بستن عصب سیاتیک نقش دارد، می‌تواند باعث مهار انتقال درد در ستون فقرات دارد گردد (۴۰، ۴۱). در مطالعه‌ای به بررسی پاسخ‌های ضد التهابی و مکانیسم‌های سیگنال دهی $orexin-A$ بر روی سلول‌های بنیادی عصبی پرداخته شد. در این مطالعه سلول‌ها در معرض $orexin-A$ و LPS قرار گرفتند و نتایج نشان داد $orexin-A$ در سلول‌های بنیادی عصبی با تنظیم NF- κB پاسخ‌های التهابی ناشی از LPS را کاهش می‌دهد. همچنین موجب کاهش بیان IL- 1β ، TNF- α و IL-6 می‌شود (۴۲). در مطالعه‌ای مشابه، بیان $ox1R$ و $ox2R$ بر عملکرد فیزیولوژیکی $orexin-A$ در سینوویوسیت‌های فیبروبلاست بررسی شد و $orexin-A$ باعث بروز اثر ضد التهابی بر روی سلول‌های تیمار شده با TNF- α گردید. به ویژه، تزریق $orexin-A$ ترشح IL-8، IL-6 و IL- 1β و همچنین تولید ROS را کاهش داده و موجب کاهش بیان بیان ماتریکس متالوپروتئیناز-3 (Matrix metalloproteinase-3) گردید. در حقیقت $orexin-A$ از فعال شدن مسیر سیگنالینگ NF- κB ناشی از TNF- α جلوگیری می‌کند. پس این پژوهش مبنایی را برای کاربرد بالقوه $orexin-A$ در درمان بیماری‌های مفصلی فراهم کرده است (۱۸). در سال ۲۰۱۹ در پژوهشی نشان داده شد که $orexin-A$ نقش محافظتی در برابر سمیت سلولی و التهاب ناشی از هپاتیت B در سلول‌های کبدی دارد. هنگامی که $orexin-A$ به سلول‌ها اضافه می‌شود، نشانگر استرس اکسیداتیو و ROS و همچنین زیر واحد NADPH اکسیداز-4 (NOX-4: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidized-4) را کاهش می‌دهد. $orexin-A$ همچنین پتانسیل غشای میتوکندری را بهبود بخشد (۴۳) (تصویر ۲ و جدول ۱).

کاهش بیان سیکلواکسیژناز تعدیل می‌کند (۳۷). در مطالعه‌ای مشابه، کپسازین پاسخ درد قابل توجهی ایجاد نمود که تحت تاثیر $orexin-A$ و یا آنتاگونیست $ox1R$ قرار نمی‌گیرد. در همین حال $orexin-A$ اثرات کپسازین را بر بیان COX2 و BDNF کاهش داد. نهایتاً، تجویز $orexin-A$ منجر به سرکوب قابل توجه التهاب ناشی از فرمالین و کپسازین می‌شود و بیان $ox1R$ هیپوکامپ موش در پاسخ به درد التهابی دندان کاهش می‌یابد (۳۷). در مطالعه‌ای تزریق داخل DG (Dentate gyrus) آنتاگونیست‌های $ox1R$ و $ox2R$ (SB-334867 و TCS) به ترتیب، قبل از تزریق داخل مغزی کارباکول انجام شد. حیوانات سپس تحت آزمایش فرمالین قرار گرفتند و نتایج نشان داد تزریق TCS OX2 29 به ناحیه DG اثر ضد دردی ایجاد شده توسط تزریق کارباکول را کاهش داد (۳۸). در مطالعه‌ای دیگر تزریق آنتاگونیست $ox1R$ و $ox2R$ به سطح کف پا صورت گرفت و نتایج نشان داد که $ox1R$ و $ox2R$ در NAC (nucleus accumbens) ممکن است پاسخ‌های ضد درد را در هر دو مرحله از آزمایش فرمالین تعدیل کنند و تجویز آنتاگونیست $ox1R$ اثرات ضد دردی ایجاد شده توسط FSS را در طی هر دو مرحله کاهش داد (۳۹). طبق تحقیقات انجام شده بر روی گروهی از حیوانات که دچار آسیب مغزی تروماتیک و ایسکمی مغزی شده بودند، کمبود اورکسین با تخریب عصبی، نقص‌های حافظه و شناختی و همچنین التهاب اعصاب مرتبط می‌باشد و $orexin-A$ از طریق فعال شدن $ox1R$ و $ox2R$ به واسطه تعدیل عملکرد سلول‌های گلیال، اثرات محافظتی عصبی و تنظیمی حافظه و شناخت را ایجاد می‌کند (۱۷). در یک مطالعه *in vivo*، هفت روز پس از بستن عصب سیاتیک، خروج با پنجه و نیروی آستانه برای محرک‌های لمسی به

جدول ۱. بررسی اثرات ضد التهابی اورکسین در مدل‌های حیوانی مختلف

مدل التهابی	اثرات	منابع
مدل ایسکمی مغزی	TNF- α و IL-6 کاهش تولید/ کاهش آسیب مغزی ناشی از سکته	(۲۷)
orexin-A		
۲۵ - ۳۵ gk/gm		
داخل بطن مغز		
مدل ایسکمی مغزی	NF- κB مهار فاکتور/ بهبود آسیب التهابی ایسکمیک مغزی/ کاهش حجم انفارکتوس	(۲۹)
orexin-A		
orexin-B		
داخل صفاقی		
مدل خونریزی مغزی	کاهش فعالیت میلوپرواکسیداز/ TNF- α ، IL-10، IL-13	(۳۰)
آنتاگونیست		

ox1R, ox2R

داخل صفاقی

(۱۹) مدل کولیت هش فعالیت میلوپراکسیداز / $TNF-\alpha$, IL-10, IL-13

orexin-A

1 mol/kg

داخل صفاقی

(۳۱) مدل کولیت کاهش: $TNF-\alpha$, IL-6, IL-10, IL-1 α و

orexin-A

mol/kg 0.22

داخل صفاقی

(۳۲) مدل سپسیس افزایش عملکرد هسته رافه / کاهش التهاب ناشی از لیپوپلی ساکارید

1 mg/kg

(۳۳) مدل سپسیس کاهش مرگ و میر / فعال شدن مسیر کولینرژیک واگ

orexin-A

داخل سیسترنال

۱ میلی گرم بر کیلوگرم

(۳۴) مدل درد ناشی از استرس عدیل درد التهابی

آنتاگونیست OX1R

SB-334867

۱، ۳ و ۱۰ نانومول

(۳۵) مدل اضطرابی بی دردی ناشی از استرس

TCS OX2

۲۲ nmol

(۳۶) مدل آسیب عصبی تسکین درد

orexin-A

nmol 0/3

هیپوتالاموس خلفی داخل

(۳۷) مدل درد دندانی کاهش پاسخ های درد / BDNF افزایش / COX-2 کاهش / تعدیل درد

کپسایسین (صد گرم)

داخل دندانی

orexin-A, SB-334867

pmol/mL 05 در هر موش

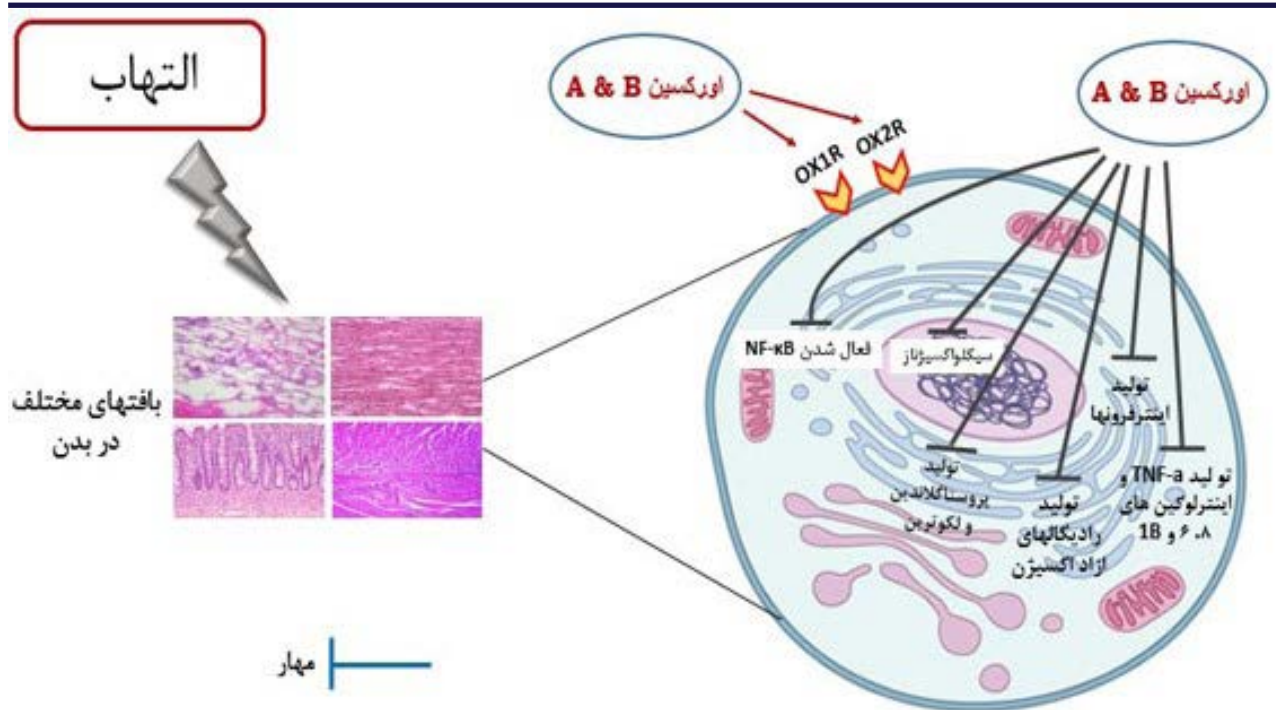
(۳۷) مدل درد اوروفاتیک BDNF، COX2 کاهش / سرکوب التهاب

(80 pmol) orexin-A

(۴۱) مدل درد نوروپاتیک نقش بازدارندگی در انتقال درد

ox1R آنتاگونیست

	۲۰ pmol	
	OX2 MK-4305	
	۶۰ nmol	
	ox2R آنتاگونیست	
سلولهای بنیادی مغزی	کاهش بیان / IL-1 β , IL-6, IL-8, ROS, MMP-3, MMP-13	(۴۲)
orexin-A		
مدل هپاتیت	کاهش / NOX-4, ROS, HNE-4 / کاهش بیان / IL-8, TNF- α , cxcl-2	(۱۸)
orexin-A		
۳۰۰ nmol		
تزریق به سلول های کبدی		
مدل ایسکمی قلبی	مهار مسیر / COX-2 و NF- κ B / کاهش TNF- α و IL-1	(۴۳)
orexin-A		
۵۰ و ۱۰ mmol		
داخل بینی		
۵ میکروگرم اپی نفرین		



تصویر ۲. اثرات ضد التهابی اورکسین در سلول ها و بافت های مختلف دارای التهاب

۵. شواهد بالینی اثربخشی اورکسین در بیماری های التهابی

بهبود ترمیم مخاط، کاهش نشانگرهای التهابی و بهبود نتایج بهتر شد که پتانسیل درمانی قوی برای بیماری التهابی روده را نشان می دهد. در مدل های مولتیپل اسکروزیس تجویز محیطی orexin-A باعث کاهش پیشرفت بیماری از طریق کاهش التهاب

orexin-A خواص ضدالتهابی مشابهی با اینفلیکسیماب درمان استاندارد، در مدل موشی کولیت شیمیایی دارد. orexin-A باعث

مشارکت نویسندگان:

مفهوم و طراحی مطالعه: م. ش. جمع‌آوری داده‌ها: ف. س. تحلیل و تفسیر داده‌ها: م. ش. نگارش پیش‌نویس مقاله: س. خ. بازنگری انتقادی مقاله از نظر محتوای علمی مهم: م. ش.

حمایت مالی/معنوی:

با توجه به اینکه این مقاله از نوع مروری است، نویسندگان هیچ‌گونه حمایت مالی برای انجام پژوهش، نگارش، یا انتشار این مقاله دریافت نکرده‌اند. همچنین برای آماده‌سازی این دست‌نوشته هیچ بودجه‌ای دریافت نشده است.

تضاد منافع:

نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منفعی را برای این مطالعه اعلام نمی‌کنند.

References

1. Inutsuka A, Yamanaka A. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:18. [PubMed ID:23508038]. [PubMed Central ID:PMC3589707]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00018>.
2. Sakurai T. The role of orexin in motivated behaviours. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(11):719-31. [PubMed ID:25301357]. <https://doi.org/10.1038/nrn3837>.
3. Sheibani M, Shayan M, Khalilzadeh M, Ghasemi M, Dehpour AR. Orexin receptor antagonists in the pathophysiology and treatment of sleep disorders and epilepsy. *Neuropeptides*. 2023;99:102335. [PubMed ID:37003137]. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2023.102335>.
4. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol*. 2001;435(1):6-25. [PubMed ID:11370008]. <https://doi.org/10.1002/cne.1190>.
5. Villano I, La Marra M, Di Maio G, Monda V, Chieffi S, Guatteo E, et al. Physiological Role of Orexinergic System for Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14). [PubMed ID:35886210]. [PubMed Central ID:PMC9323672]. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148353>.
6. Wei W, Motoike T, Krzeszinski JY, Jin Z, Xie XJ, Dechow PC, et al. Orexin regulates bone remodeling via a dominant positive central action and a subordinate negative peripheral action. *Cell Metab*. 2014;19(6):927-40. [PubMed ID:24794976]. [PubMed Central ID:PMC4047150]. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.016>.
7. Heinonen MV, Purhonen AK, Makela KA, Herzig KH. Functions of orexins in peripheral tissues. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008;192(4):471-85. [PubMed ID:18294339]. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2008.01836.x>.
8. Sheibani M, Ghasemi M, Dehpour AR. Lithium and Erec-

عصبی مرکزی، محدود کردن نفوذ سلول‌های T بیماری‌زا و محافظت عصبی شد. orexin-A در مدل‌های حیوانی مختلف التهاب حاد و مزمن، از جمله شوک سپتیک و آسیب مغزی ایسکمیک، اثرات ضدالتهابی نشان داده است که از طریق مهار NF-κB و تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی کلسیم انجام می‌شود (۴۴، ۴۵). مطالعات پیش‌بالینی و بالینی نشان داده‌اند که زنان نسبت به مردان بیان و فعالیت بالاتری از سیستم اورکسین دارند. به‌طور خاص، میزان mRNA پیش‌پرو-اورکسین و سطح orexin-A در مایع مغزی-نخاعی در زنان بیشتر است و می‌تواند پاسخ‌های التهابی و رفتاری متفاوتی ایجاد کند. در زمینه درد و حساسیت به محرک‌ها، orexin-B حساس‌سازی نورون‌های درد را در مردان افزایش می‌دهد (۴۶).

۶. بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه مقالات متعددی در رابطه با اثرات و مداخلات متعدد اورکسین و گیرنده‌های آن در داخل یا خارج از سیستم عصبی مرکزی بررسی شدند. بسیاری از این مطالعات در مدل‌های حیوانی اثرات ضدالتهابی از اورکسین را به اثبات رساندند. به عبارت دیگر با تجویز اورکسین در این مدل‌های التهابی تا حد چشمگیری از بیان شاخصه‌های التهابی و تاثیر آنها کاسته شده بود. بخشی از این اثرات با واسطه اثر اورکسین بر گیرنده‌های آن اعمال شده بود. از طرفی، برخی از مطالعات نیز به اثرات ضدالتهابی مهارکننده‌های گیرنده‌های اورکسین اشاره کرده بودند. در رابطه با تحلیل داده‌های به دست آمده شاید بتوان اثرات حفاظتی اورکسین در اختلالات التهابی را به مسیرهای پیام‌رسانی گیرنده‌های آن ارتباط داد. چرا که بسیار از پروتئین‌ها و آنزیم‌هایی که به دنبال تحریک گیرنده‌های اورکسین فعال یا مهار می‌شوند ارتباط مستقیمی با برخی از شاخصه‌های التهابی بالادستی مانند NF-κB دارند. بخشی از اثرات را شاید بتوان به تاثیر مستقیم اورکسین بر بافت دارای التهاب نسبت داد.

با توجه به اینکه اورکسین در تنظیم بسیاری از فعالیت‌های بدن نقش مهمی دارد و در حال حاضر داروهای مسدودکننده گیرنده‌های آن در درمان اختلالات خواب کاربرد دارند، تعریف و پیشنهاد اهداف درمانی جدید برای اورکسین و یا مسدودکننده‌های گیرنده‌های آن دور از دسترس به نظر نمی‌رسد (۴۷).

در نهایت علاوه بر نقش‌های شناخته شده در تنظیم خواب و بیداری، اورکسین‌ها همچنین ممکن است در تعدیل فرایندهای التهابی و ضدالتهابی در بدن دخیل باشند. توجه به اهمیت این سیستم در سلامت عمومی، تحقیقات بیشتری در زمینه تأثیرات اورکسین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها بر روی سلامت روان و فیزیولوژی بدن ضروری است.

- tile Dysfunction: An Overview. *Cells*. 2022;**11**(1). [PubMed ID:35011733]. [PubMed Central ID:PMC8750948]. <https://doi.org/10.3390/cells11010171>.
9. Sheibani M, Shayan M, Khalilzadeh M, Soltani ZE, Jafari-Sabet M, Ghasemi M, et al. Kynurenine pathway and its role in neurologic, psychiatric, and inflammatory bowel diseases. *Mol Biol Rep*. 2023;**50**(12):10409–25. [PubMed ID:37848760]. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08859-7>.
10. Soya S, Sakurai T. Evolution of Orexin Neuropeptide System: Structure and Function. *Front Neurosci*. 2020;**14**:691. [PubMed ID:32754010]. [PubMed Central ID:PMC7365868]. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00691>.
11. Bentzley BS, Aston-Jones G. Orexin-1 receptor signaling increases motivation for cocaine-associated cues. *Eur J Neurosci*. 2015;**41**(9):1149–56. [PubMed ID:25754681]. [PubMed Central ID:PMC4420694]. <https://doi.org/10.1111/ejn.12866>.
12. Shen YC, Sun X, Li L, Zhang HY, Huang ZL, Wang YQ. Roles of Neuropeptides in Sleep-Wake Regulation. *Int J Mol Sci*. 2022;**23**(9). [PubMed ID:35562990]. [PubMed Central ID:PMC9103574]. <https://doi.org/10.3390/ijms23094599>.
13. Calva CB, Fadel JR. Intranasal administration of orexin peptides: Mechanisms and therapeutic potential for age-related cognitive dysfunction. *Brain Res*. 2020;**1731**:145921. [PubMed ID:30148983]. [PubMed Central ID:PMC6387866]. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.08.024>.
14. De Luca R, Nardone S, Grace KP, Venner A, Cristofolini M, Bandaru SS, et al. Orexin neurons inhibit sleep to promote arousal. *Nat Commun*. 2022;**13**(1):4163. [PubMed ID:35851580]. [PubMed Central ID:PMC9293990]. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31591-y>.
15. Barateau L, Dauvilliers Y. Recent advances in treatment for narcolepsy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;**12**:1756286419875622. [PubMed ID:31632459]. [PubMed Central ID:PMC6767718]. <https://doi.org/10.1177/1756286419875622>.
16. Muthmainah M, Gogos A, Sumithran P, Brown RM. Orexins (hypocretins): The intersection between homeostatic and hedonic feeding. *J Neurochem*. 2021;**157**(5):1473–94. [PubMed ID:33608877]. <https://doi.org/10.1111/jnc.15328>.
17. Couvineau A, Voisin T, Nicole P, Gratio V, Abad C, Tan YV. Orexins as Novel Therapeutic Targets in Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;**10**:709. [PubMed ID:31695678]. [PubMed Central ID:PMC6817618]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00709>.
18. Sun M, Wang W, Li Q, Yuan T, Weng W. Orexin A may suppress inflammatory response in fibroblast-like synoviocytes. *Biomed Pharmacother*. 2018;**107**:763–8. [PubMed ID:30142537]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.159>.
19. Blais A, Lan A, Blachier F, Benamouzig R, Jouet P, Couvineau A. Efficiency of Orexin-A for Inflammatory Flare and Mucosal Healing in Experimental Colitis: Comparison with the Anti-TNF Alpha Infliximab. *Int J Mol Sci*. 2023;**24**(11). [PubMed ID:37298505]. [PubMed Central ID:PMC10253642]. <https://doi.org/10.3390/ijms24119554>.
20. Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Front Behav Neurosci*. 2013;**7**:28. [PubMed ID:23616752]. [PubMed Central ID:PMC3629303]. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00028>.
21. Matzeu A, Martin-Fardon R. Understanding the Role of Orexin Neuropeptides in Drug Addiction: Preclinical Studies and Translational Value. *Front Behav Neurosci*. 2021;**15**:787595. [PubMed ID:35126069]. [PubMed Central ID:PMC8811192]. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.787595>.
22. Tannenbaum PL, Tye SJ, Stevens J, Gotter AL, Fox SV, Savitz AT, et al. Inhibition of Orexin Signaling Promotes Sleep Yet Preserves Salient Arousability in Monkeys. *Sleep*. 2016;**39**(3):603–12. [PubMed ID:26943466]. [PubMed Central ID:PMC4763356]. <https://doi.org/10.5665/sleep.5536>.
23. Salvatore G, Bonaventure P, Shekhar A, Johnson PL, Lord B, Shireman BT, et al. Translational evaluation of novel selective orexin-1 receptor antagonist JNJ-61393215 in an experimental model for panic in rodents and humans. *Transl Psychiatry*. 2020;**10**(1):308. [PubMed ID:32895369]. [PubMed Central ID:PMC7477545]. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00937-9>.
24. Evans R, Kimura H, Alexander R, Davies CH, Faessel H, Hartman DS, et al. Orexin 2 receptor-selective agonist danavorexton improves narcolepsy phenotype in a mouse model and in human patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;**119**(35):e2207531119. [PubMed ID:35994639]. [PubMed Central ID:PMC9436334]. <https://doi.org/10.1073/pnas.2207531119>.
25. Amin TU, Emara R, Pal A, Aldawod H, Jiang G, Liang D, et al. Enhancing the Safety and Efficacy of PSMA-Based Small-Molecule Drug Conjugates by Linker Stabilization and Conjugation to Transthyretin Binding Ligand. *J Med Chem*. 2022;**65**(22):15473–86. [PubMed ID:36327103]. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01423>.
26. Kaufmann P, Ort M, Golor G, Kornberger R, Dingemanse J. First-in-human study with ACT-539313, a novel selective orexin-1 receptor antagonist. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;**86**(7):1377–86. [PubMed ID:32067262]. [PubMed Central ID:PMC7319015]. <https://doi.org/10.1111/bcp.14251>.
27. Xiong X, White RE, Xu L, Yang L, Sun X, Zou B, et al. Mitigation of murine focal cerebral ischemia by the hypocretin/orexin system is associated with reduced inflammation. *Stroke*. 2013;**44**(3):764–70. [PubMed ID:23349191]. [PubMed Central ID:PMC3638929]. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.681700>.
28. Yousefi-Manesh H, Dehpour AR, Nabavi SM, Khayat-kashani M, Asgardoost MH, Derakhshan MH, et al. Therapeutic Effects of Hydroalcoholic Extracts from the Ancient Apple Mela Rosa dei Monti Sibillini in Transient Global Ischemia in Rats. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;**14**(11). [PubMed ID:34832888]. [PubMed Central ID:PMC8619919]. <https://doi.org/10.3390/ph14111106>.
29. Zhao D, Zeng Z, Mo H, Hu W, Tian S, Hu D, et al. Orexin-A inhibits cerebral ischaemic inflammatory injury mediated

- ed by the nuclear factor-kappaB signalling pathway and alleviates stroke-induced immunodepression in mice. *Brain Res Bull.* 2021;**174**:296–304. [PubMed ID:34216650]. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.06.021>.
30. Li T, Xu W, Ouyang J, Lu X, Sherchan P, Lenahan C, et al. Orexin A alleviates neuroinflammation via OXR2/CaMKKbeta/AMPK signaling pathway after ICH in mice. *J Neuroinflammation.* 2020;**17**(1):187. [PubMed ID:32539736]. [PubMed Central ID:PMC7294616]. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01841-1>.
 31. Messal N, Fernandez N, Dayot S, Gratio V, Nicole P, Prochasson C, et al. Ectopic expression of OX1R in ulcerative colitis mediates anti-inflammatory effect of orexin-A. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;**1864**(11):3618–28. [PubMed ID:30251681]. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.023>.
 32. Ogawa Y, Shimojo N, Ishii A, Tamaoka A, Kawano S, Inoue Y. Reduced CSF orexin levels in rats and patients with systemic inflammation: a preliminary study. *BMC Res Notes.* 2022;**15**(1):221. [PubMed ID:35752867]. [PubMed Central ID:PMC9233848]. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06121-0>.
 33. Deli SB, Bonab SI, Khakpay R, Khakpai F, Feyzi MH. An interaction between basolateral amygdala orexinergic and endocannabinoid systems in inducing anti-nociception in the rat formalin test. *Psychopharmacology (Berl).* 2022;**239**(10):3171–84. [PubMed ID:35918531]. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06199-1>.
 34. Jahangirvand M, Yazdi F, Moradi M, Haghparast A. Intra-accumbal Orexin-1 Receptors are Involved in Antinociception Induced by Stimulation of the Lateral Hypothalamus in the Formalin Test as an Animal Model of Persistent Inflammatory Pain. *Iran J Pharm Res.* 2016;**15**(4):851–9. [PubMed ID:28243282]. [PubMed Central ID:PMC5316264].
 35. Zareie F, Ghalebani S, Askari K, Mousavi Z, Haghparast A. Orexin receptors in the CA1 region of hippocampus modulate the stress-induced antinociceptive responses in an animal model of persistent inflammatory pain. *Peptides.* 2022;**147**:170679. [PubMed ID:34718063]. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170679>.
 36. Shahsavari F, Abbasnejad M, Esmaeili-Mahani S, Raoof M. The ability of orexin-A to modify pain-induced cyclooxygenase-2 and brain-derived neurotrophic factor expression is associated with its ability to inhibit capsaicin-induced pulpal nociception in rats. *Korean J Pain.* 2022;**35**(3):261–70. [PubMed ID:35768981]. [PubMed Central ID:PMC9251390]. <https://doi.org/10.3344/kjp.2022.35.3.261>.
 37. Kooshki R, Abbasnejad M, Esmaeili-Mahani S, Raoof M. The effect of CA1 administration of orexin-A on hippocampal expression of COX-2 and BDNF in a rat model of orofacial pain. *Arq Neuropsychiatr.* 2018;**76**(9):603–8. [PubMed ID:30365624]. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180099>.
 38. Rasouli B, Rashvand M, Mousavi Z, Haghparast A. Role of orexin receptors within the dentate gyrus in antinociception induced by chemical stimulation of the lateral hypothalamus in an animal model of inflammatory pain. *Peptides.* 2020;**134**:170401. [PubMed ID:32891686]. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170401>.
 39. Moteshakereh SM, Nikoohemmat M, Farmani D, Khosrowabadi E, Salehi S, Haghparast A. The stress-induced antinociceptive responses to the persistent inflammatory pain involve the orexin receptors in the nucleus accumbens. *Neuropeptides.* 2023;**98**:102323. [PubMed ID:36736068]. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2023.102323>.
 40. Yousefi-Manesh H, Shirooie S, Noori T, Sheibani M, Tavangar SM, Hemmati S, et al. Spermidine reduced neuropathic pain in chronic constriction injury-induced peripheral neuropathy in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2023;**37**(4):779–85. [PubMed ID:36799067]. <https://doi.org/10.1111/fcp.12880>.
 41. Yamaguchi M, Ishikawa M, Aono Y, Saigusa T. OX(2) receptors mediate the inhibitory effects of orexin-A on potassium chloride-induced increases in intracellular calcium ion levels in neurons derived from rat dorsal root ganglion in a chronic pain model. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2020;**40**(1):30–8. [PubMed ID:31845549]. [PubMed Central ID:PMC7292216]. <https://doi.org/10.1002/npr2.12094>.
 42. Ye W, Yan Y, Tang Y, Dong X, Chen G, Kang J, et al. Orexin-A Attenuates Inflammatory Responses in Lipopolysaccharide-Induced Neural Stem Cells by Regulating NF-KB and Phosphorylation of MAPK/P38/Erk Pathways. *J Inflamm Res.* 2021;**14**:2007–17. [PubMed ID:34040413]. [PubMed Central ID:PMC8140926]. <https://doi.org/10.2147/JIR.S308078>.
 43. Wang L, He T, Wan B, Wang X, Zhang L. Orexin A ameliorates HBV X protein-induced cytotoxicity and inflammatory response in human hepatocytes. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019;**47**(1):2003–9. [PubMed ID:31106596]. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1614014>.
 44. Becquet L, Abad C, Leclercq M, Miel C, Jean L, Riou G, et al. Systemic administration of orexin A ameliorates established experimental autoimmune encephalomyelitis by diminishing neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* 2019;**16**(1):64. [PubMed ID:30894198]. [PubMed Central ID:PMC6425555]. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1447-y>.
 45. Li C, Tao T, Tang Y, Lu H, Zhang H, Li H, et al. The association of psychological stress with metabolic syndrome and its components: cross-sectional and bidirectional two-sample Mendelian randomization analyses. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;**14**:1212647. [PubMed ID:38144566]. [PubMed Central ID:PMC10749192]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1212647>.
 46. Grafe LA, Cornfeld A, Luz S, Valentino R, Bhatnagar S. Orexins Mediate Sex Differences in the Stress Response and in Cognitive Flexibility. *Biol Psychiatry.* 2017;**81**(8):683–92. [PubMed ID:27955897]. [PubMed Central ID:PMC5359079]. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.013>.
 47. Mohammad Jafari R, Sheibani M, Nezamoleslami S, Shayesteh S, Jand Y, Dehpour AR. Drug Repositioning: A Review. *Journal of Iranian Medical Council.* 2018;**1**(1):7–10.

Research Article

Investigating the Effects of Orexin and its Receptors on Inflammatory Processes in Experimental Models: A Review Study

SFatemeh Sohrabi ¹, Sadaf Khodaveisi ¹, Mohammad Sheibani ^{2,3,*}

¹Student Research Committee, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Razi Drug Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran,

³Department of Pharmacology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: Department of Pharmacology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Email: mohammad.sheibani89@gmail.com

Received 24/02/2025; Accepted 11/03/2026

Abstract

Context: Orexinergic neurons are multifunctional neurons in the central nervous system that regulate several essential physiological functions, including the sleep-wake cycle, feeding behavior, energy balance, cognition, and mood. Their effects are mediated by orexin-A and orexin-B through two receptors, orexin receptor type 1 (OX1R) and orexin receptor type 2 (OX2R). OX1R has been associated with sleep disturbances, anxiety, depression, reduced motor activity, and impaired social interaction, whereas OX2R is mainly involved in wakefulness-promoting pathways, including the histaminergic system.

Evidence Acquisition: Disruption of the orexinergic pathway may lead to excessive daytime sleepiness, sleep attacks, and unstable wakefulness, mainly due to orexin deficiency and narcolepsy. In addition to their central nervous system functions, orexin and its receptors have been detected in peripheral tissues, suggesting their possible involvement in inflammatory processes. Considering the growing evidence on the potential inflammatory and anti-inflammatory effects of orexin, this review examined previous studies to clarify the possible role of orexin in inflammation.

Discussion: The available evidence suggests that orexin may influence inflammatory responses through both central and peripheral mechanisms. In some tissues and pathological conditions, increased orexin secretion or concentration has been associated with the exacerbation of inflammation, whereas in other studies, inhibition or blockade of orexin receptors has improved inflammatory and pathological changes.

Conclusion: The role of orexin in inflammation appears to be complex and may depend on tissue type, receptor subtype, disease condition, and biological context. A clearer understanding of the pro-inflammatory and anti-inflammatory effects of orexin may improve knowledge of its role in metabolic and inflammatory diseases and may contribute to the development of new therapeutic approaches. Further studies are needed to determine the precise mechanisms of orexin activity outside the central nervous system.

Keywords: Orexin, Inflammation, Orexin receptors, Animal models