

Abstract

Project Code: RSA4780010

Project Title: Roles of stress-related opioid receptors on the modulation of intestinal host defense mechanism regulated by intrinsic primary afferent neurons

Investigator: Associate Professor Sutthasinee Poonyachoti,
Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science,
Chulalongkorn University

E-mail Address: sutthasinee@gmail.com

Project Period: 31 August 2004 – 30 August 2007

Opioidergic system located on sensory neurons plays role on the regulation of enteric neurotransmitter released. Chronic stress is involved in the pathogenesis of gastrointestinal disorders. The phenotype and function of neurons in submucosal neurons may be subjects for this evidence. This study aimed to investigate the gradually effects of stress on submucosal neural circuitry especially mucosal reflex in regulating mucosal defense mechanism using Ussing-voltage clamp technique to measure short circuit current (Isc), potential difference (PD) and tissue resistance (R) of rat colonic epithelium. The Ussing parameters will indicate the intestinal mechanical defense. We also examined changes in the immunoglobulin A (IgA) secretion in rat colonic content in vivo or in vitro using ELISA to indicate the secretory property involved in mucosal immunity function. The significance of sensory neural pathway on the host defense was pre-revealed by stimulating with opioids and calcitonin gene-related peptides (CGRP), substance P (SP), acetylcholine (CCh) or norepinephrine (NE), respectively in in vitro. SP and NE decreased tissue resistance and IgA secretion. For the stress experiment, male Wistar rats were immobilized using the rodent restrainer for a 60-min period, 3 (3d; acute), 7 (7d; subchronic), and 14 days (14d; chronic) consecutive days. This study suggested that tissue resistance was lowest whereas caecal IgA was highest in chronic stress rat suggesting the leakage of the intestinal mucosa. Secretory effect of CAP mediated by VR-1 on sensory neurons was decreased by 70% in 14d-rat colon. Basolaterally addition of DAMGO, DSLET or U-50,488 (1 μ M), μ -, δ - or κ -opioid receptor (OR) agonists respectively, diminished the basal Isc of control rat colon by 20–30%. SP produced the same magnitude of Isc response in control and stress rat colon. Pretreatment with DAMGO potentiated instead of inhibited the SP response by 2-fold in stress rats. These findings suggested that the submucosal neuronal reflex mediated through VR-1 and opioid receptors was modified in distal colon of chronic stress rat. Therefore, sensory neuronal plasticity could result in an inability to maintain mucosal integrity and causes stress-related intestinal disorders.

Keywords : resistant, opioid receptor, mucosal reflex, sensory neurons, immunoglobulin A

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : RSA4780010

ชื่อโครงการ : บทบาทของตัวรับโอปิออยด์ชนิดที่ตอบสนองต่อความเครียดในการเปลี่ยนแปลงระบบป้องกันของทางเดินอาหารที่ควบคุมโดยผ่านกลไกผ่านระบบประสาทชนิดตัวรับความรู้สึกเบื้องต้น

ชื่อนักวิจัย : รศ.สพ.ญ.ดร. สุธาสินี ปุณณโชติ
ภาควิชาสรีรวิทยา
คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address : sutthasinee@gmail.com

ระยะเวลาของโครงการ : 31 สิงหาคม 2547 – 30 สิงหาคม 2550

ความเครียดเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพต่างๆในร่างกายเนื่องจากทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์เพื่อให้ร่างกายสามารถตอบสนองต่อความเครียดที่มีช่วงระยะเวลานานระบบประสาทชนิดโอปิออยด์ที่ปรากฏในระบบประสาทชนิดรับความรู้สึกมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการหลั่งสารสื่อประสาทจากระบบประสาททุกชนิดรวมทั้งระบบประสาทของทางเดินอาหาร (ENS) ระบบทางปกป้องของทางเดินอาหารโดยเฉพาะการเรียงตัวแน่นของเยื่อและ การขับหลั่งสารภูมิคุ้มกัน เป็นการตอบสนองแบบเฉพาะที่ซึ่งถูกควบคุมโดยระบบประสาท ดังนั้นถ้าระบบประสาทมีการเปลี่ยนแปลงจากผลจากความเครียดการทำงานของระบบปกป้องเยื่อทางเดินอาหารอาจเกิดความเสียหายได้ การศึกษาที่มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของความเครียดต่อการเปลี่ยนแปลงของระบบปกป้องเยื่อทางเดินอาหารที่เป็นผลมาจากการควบคุมโดยวงจรการทำงานของระบบประสาทชนิดรับความรู้สึกโดยการค่ากระแสไฟฟ้า (Isc) ค่าความต่างศักย์ (PD) และค่าความต้านทาน (R) ด้วยวิธีอูซซิงโวลต์เตจแคล์มเพื่อใช้เป็นค่าบ่งชี้ของระบบป้องกันเชิงกล และทำการวัดการเปลี่ยนแปลงของปริมาณอิมมูโนโกลบูลิน เอ (IgA) ด้วยวิธีอิลิซาเพื่อบ่งชี้ระบบขับหลั่งของสารภูมิคุ้มกันชนิดเยื่อเมือก บทบาทของการทำงานของระบบประสาทชนิดรับความรู้สึกที่ควบคุมรีเฟล็กซ์การขับหลั่ง (mucosal reflex) โดยการกระตุ้นด้วย แคปไซซิน (CAP) แคลซิโทนินยีนรีเลทเปปไทด์ (CGRP) ซัสแตนด์ พี (SP) อะซีทิลโคลีน (CCh) และ นอร์เอปิเนฟริน (NE) แสดงให้เห็นในเบื้องต้นว่า การเพิ่มการทำงานของ SP และ NE ลดการต้านทานและการขับหลั่ง IgA ของเยื่อ สำหรับการทดสอบผลของความเครียดต่อการทำงานของรีเฟล็กซ์นี้โดยการนำหนูพันธุ์ Wistar เพศผู้มาทำให้เกิดความเครียดด้วยการกักขังวันละ 1 ชั่วโมงเป็นเวลา 3 วัน (acute), 7 วัน (subchronic) และ 14 วัน (chronic) พบว่าค่า R ของเยื่อที่ได้จากหนูที่ได้รับความเครียดระยะยาวมีค่าต่ำสุดและมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ IgA ที่แยกได้จากอุจจาระในลำไส้ต้น (caecal IgA) โดยที่พบอีกว่า mucosal reflex ที่กระตุ้นด้วย CAP ลดลง 70% โดยที่ผลการยับยั้งการขับหลั่งของ m-, d- และ k-OR โดยการกระตุ้นด้วย DAMGO, DSLET และ U-50,488 ลดลง 20-30% ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของผลจาก SP ต่อการทำงานของระบบปกป้องในหนูที่ได้รับความเครียดเรื้อรังเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่พบว่าเมื่อทำการให้ DAMGO ก่อนการให้ SP พบว่าการตอบสนองของ SP ต่อการขับหลั่งเพิ่มมากขึ้นถึง 2 เท่า ดังนั้นการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่าความเครียดระยะยาวมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติการทำงานของ mucosal reflex และ opioidergic system ในระบบประสาททางเดินอาหารซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารในภาวะเครียด

คำหลัก: ความต้านทาน, ตัวรับโอปิออยด์, รีเฟล็กซ์การขับหลั่ง, ระบบประสาทรับความรู้สึก, อิมมูโนโกลบูลิน เอ