

Insight BDNF Role on Pain Modulation

สินธุพร มหารัตน์¹, สุภาพร มัชฌิมะปุระ², สุพรรณิการ์ ลดาวัลย์¹, จินตนากรณ วัฒนธ²,

สุดารัตน์ สังขมณ¹

¹Unit of Excellence Well-being and Innovation, Division of Physical Therapy, School of Allied Health Sciences, University of Phayao

²Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Brain derived neurotrophic factor or BDNF เป็น neuromodulator ที่สำคัญในกระบวนการถ่ายทอดความเจ็บปวด ซึ่งโดยทั่วไปแล้วการนำสัญญาณความเจ็บปวดไปสู่การแปลผลที่สมองเริ่มต้นจากมีสิ่งเร้ามากระตุ้นตัวรับความเจ็บปวด (nociceptor) ที่แทรกอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายและส่งสัญญาณความเจ็บปวดไปยัง somatosensory cortex ซึ่งจำเป็นต้องใช้เซลล์ประสาทในการทำงานอย่างน้อย 3 ลำดับชั้นที่แตกต่างกัน คือ ลำดับแรกอยู่ชิดกับ nociceptor ที่สุดเป็นเซลล์ประสาทรับความรู้สึกที่ฝังตัวอยู่ใน dorsal root ganglion (DRG) ทำหน้าที่เป็นโมดูเลเตอร์ (modulator) ตัวแรก ส่งต่อสัญญาณความเจ็บปวดต่อไปที่เซลล์ประสาทลำดับที่สองที่อยู่ใน dorsal horn ของ spinal cord ซึ่งเซลล์ประสาทลำดับนี้จะส่งสัญญาณต่อไปยังเซลล์ประสาทรับความรู้สึกลำดับสุดท้ายที่อยู่ใน thalamus และถ่ายทอดสัญญาณประสาทไปยังส่วนต่างๆ ในสมอง¹

ภายหลังจากมีการส่งสัญญาณความเจ็บปวดมาที่บริเวณ Thalamus แล้ว สัญญาณจะเชื่อมโยงไปที่บริเวณต่างๆ ของสมองที่รับความรู้สึกทั้งส่วน primary และ secondary somatosensory cortex รวมถึงการเชื่อมโยงสัญญาณความรู้สึกมาที่ prefrontal cortex (PFC) ที่มีบทบาทสำคัญในการประมวลผล การรับรู้สิ่งเร้าความเจ็บปวด นอกจากนั้นบริเวณนี้ยังมีบทบาทเด่นชัดในด้านการจัดการและบริหารในสมองและเป็นจุดเชื่อมต่อสัญญาณความเจ็บปวดที่นำเข้ามาส่งออกไปเนื้อสมองส่วนอื่นที่เกี่ยวข้องอย่างกว้างขวางทั้งที่อยู่ใน cortex และ subcortex ได้แก่ สมองส่วน hippocampus, periaqueductal grey, thalamus, amygdala และ basal nuclei เพื่อที่จะทำหน้าที่ในการตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่เกี่ยวข้องกับ nociceptive อย่างไรก็ตามหากมีการทำงานของสมองที่ซับซ้อนขึ้น จะต้องอาศัยการทำงานเป็นเครือข่ายเพื่อตอบสนองต่อสิ่งเร้าได้อย่างถูกต้อง เช่น เครือข่ายสมองที่เชื่อมโยงการ

ทำงานระหว่าง PFC, insular cortex, anterior cingulate cortex และ thalamus ทำหน้าที่สำคัญเกี่ยวข้องกับการแยกแยะความรุนแรงและลักษณะของความเจ็บปวด ในทางกลับกันการเชื่อมต่อระหว่าง PFC และ limbic system เป็นการเชื่อมต่อสัญญาณที่เป็นสื่อกลางด้านอารมณ์ที่เกี่ยวข้องกับประสบการณ์และการรับรู้ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นในร่างกาย² โดยจะพบว่า nociceptor เป็นจุดเริ่มต้นของการนำความเจ็บปวดนั่นเอง

ลักษณะพื้นฐานวิทยาของ nociceptor โดยทั่วไปเป็นแบบ pseudo-unipolar โดยมีแอกซอนยื่นออกมาจาก cell body ใน sensory ganglia และส่วนปลายแยกออกเป็นสองขั้ว ปลายขั้วหนึ่งยื่นออกไปสิ้นสุดที่เนื้อเยื่อของอวัยวะส่วนปลาย (peripheral tissue) เพื่อรับความรู้สึกเจ็บปวด และปลายอีกขั้วหนึ่งยื่นไปสิ้นสุดที่เซลล์ประสาทลำดับที่สองในไขสันหลัง³ BDNF ซึ่งเป็น neuromodulator ชนิดหนึ่งในร่างกายและส่วนใหญ่ที่ผลิตขึ้นเป็นส่วนประกอบย่อยของ nociceptors จำพวกที่เก็บ Tyrosine kinase A (TrkA-positive) ไว้ใน vesicle ร่วมกับ neuropeptide อื่นๆ จำพวก substance P, calcitonin-gene related peptide (CGRP) ซึ่งเป็น mediator ที่สำคัญในการถ่ายทอดความเจ็บปวด^{4,5} นอกจากนี้ยังพบว่า BDNF อีกส่วนหนึ่งผลิตมาจากกลุ่ม non-peptidergic อีกด้วย⁶ การเพิ่มขึ้นของระดับ BDNF ใน dorsal horn มาจากการหลั่งเพื่อตอบสนองต่อการกระตุ้นจำพวก nerve growth factor (NGF),

capsaicin และการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าที่ dorsal root เหล่านี้เป็นตัวบ่งชี้ได้ว่า BDNF มีบทบาทที่เกี่ยวกับการส่งผ่านความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นในร่างกาย^{7,8} ดังหลายๆงานวิจัยพบว่าใยประสาทนำเข้า (afferents fiber) ของ BDNF / CGRP ไปสิ้นสุดที่ ส่วนนอกของ dorsal horn บริเวณ lamina I/II⁶ ในระดับนี้ มีเครือข่ายการทำงานของใยประสาทที่ซับซ้อนมากยิ่งขึ้น โดยจะพบโครงข่ายการทำงานของ primary afferents, local interneurons, descending inhibitory fibers ในการถ่ายทอดสัญญาณความเจ็บปวดไปสู่ระดับที่สูงขึ้นไป^{9,5} การหลั่งสาร BDNF ในระดับนี้มีความสัมพันธ์ในทางบวกกับการหลั่งสารจำพวกกลูตาเมตที่เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน¹ นอกจากนี้ บทบาทของ BDNF ยังมีส่วนในการควบคุมการรับรู้ความเจ็บปวดทาง supraspinal ด้วย² โดยเฉพาะ เมื่อมีการเพิ่มการทำงานของ PFC ซึ่งเป็นสื่อกลาง ระดับ BDNF ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ต้านการนำความเจ็บปวดในแบบจำลองความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นในภาวะ inflammatory pain¹⁰

กลไกการควบคุมความเจ็บปวดภายหลังจากมีการเพิ่มขึ้นของระดับ BDNF จนสามารถทำให้ลดพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บปวดลงได้ เป็นผลมาจากการปรับตัวของเซลล์ประสาทไขสันหลัง (plasticity of spinal neurons) เพื่อตอบสนองความเจ็บปวด อย่างไรก็ตามการบาดเจ็บของไขสันหลังที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเชิงโครงสร้างต่อวงจรเครือข่ายการทำงานในไขสันหลังและยังส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงการ

ตอบสนองที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงของ BDNF อีกด้วย ทั้งนี้อาจจะมาจากการกระตุ้นให้เกิดภาวะ central sensitization⁹ ในสภาพเช่นนี้เปรียบได้กับการเกิดอาการปวดเรื้อรังเกิดขึ้นในร่างกายซึ่งพบว่ามี การเกิด plasticity ของเซลล์ประสาทใน dorsal horn และยังมีการจัดเรียงตัวใหม่อีกด้วย ปัจจัยดังกล่าวเป็นตัวแปรสำคัญที่สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะ central sensitization และมีส่วนทำให้เกิดความรู้สึกไวต่อความเจ็บปวด (hyperalgesia) และการยังคงอยู่ของภาวะ hyperalgesia ภายหลังจากการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนั้นๆ^{11,9} ส่วนการเปลี่ยนแปลงในระดับสมองนั้น หลักฐานปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปบทบาทของ BDNF ได้ อย่างแน่นอนเนื่องจากการรายงานผลที่ออกมา ขัดแย้งกัน โดยด้านหนึ่งมีการกล่าวอ้างว่า BDNF ที่หลั่งออกมาจะกระตุ้นให้เกิดการนำความเจ็บปวด แต่ในทางกลับกันก็ยังคงพบว่า BDNF จะทำให้เกิดการยับยั้งการนำความรู้สึกเจ็บปวดได้เช่นกัน โดยหลักฐานสำหรับการต้านการนำสัญญาณความเจ็บปวดนั้นมาจาก การทำงานของระบบ dopamine ซึ่งจะไปมีผลเกี่ยวข้องกับการการหลั่งสารจำพวก endogenous และ Opioid-mediated analgesic ในร่างกายให้ออกมาควบคุมความเจ็บปวด¹² ซึ่งพบว่าบทบาทของ BDNF จะเด่นในช่วงแรกของการเกิดการบาดเจ็บ (early phase of injury) แต่หากยังมีการหลั่ง BDNF อย่างต่อเนื่องจะทำให้เกิดการ maladaptive ของเซลล์ประสาทจนเกิดการปวดเรื้อรังขึ้น (chronic pain)¹² ซึ่งภาวะดังกล่าวมักพบว่ามีการ overexpression ของ BDNF เกิดขึ้น

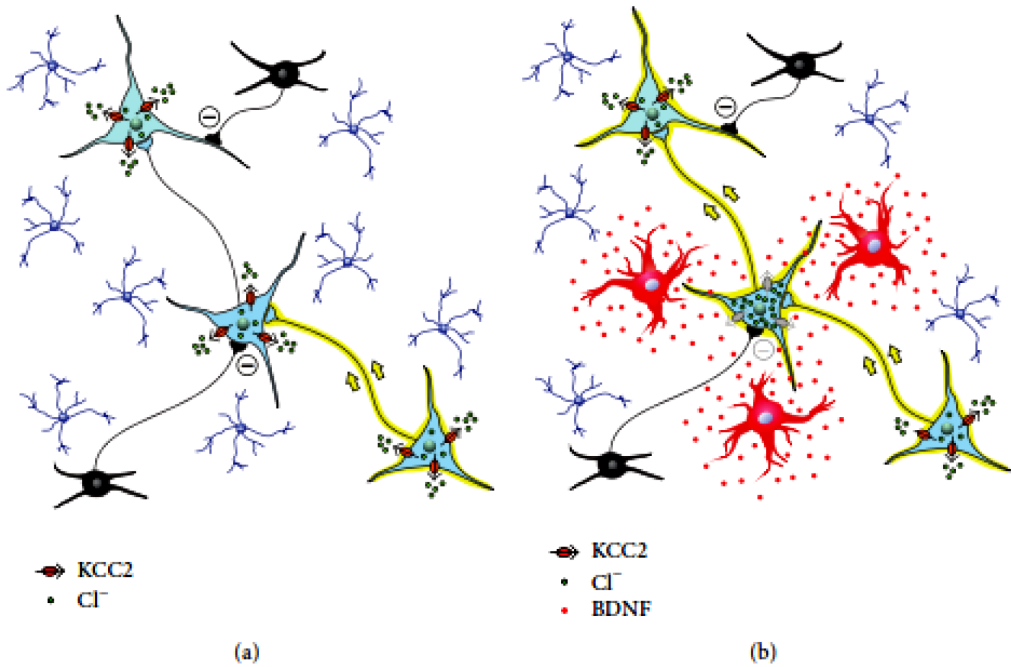
แต่อย่างไรก็ตาม บทบาทเฉพาะของ BDNF ในภาวะ hyperalgesia ยังคงต้องศึกษาต่อเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น^{12,9}

จากที่ได้กล่าวมาเบื้องต้นเกี่ยวกับบทบาทของ BDNF มีรายงานการศึกษาเพิ่มเติมว่าในการจำลองโมเดลการเกิด peripheral inflammation นั้น ระดับ BDNF ที่เพิ่มขึ้นในเซลล์ประสาทที่บริเวณ DRG มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ BDNF ใน spinal dorsal horn ด้วยเช่นกัน จะพบว่าการตอบสนองของ BDNF ในภาวะ inflammation pain คล้ายกับการเกิดการตอบสนองในโมเดลจำลองของการเกิด neuropathic pain¹³ เมื่อศึกษาสิบลงไปในระดับเซลล์ พบการส่งสัญญาณของ MAPK/ERK signaling pathway ไปคู่กับการเกิด BDNF upregulation ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าผลสุดท้ายตามมาเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ hyperalgesia และยังคงพบการตอบสนองคล้ายกันในการจำลองบาดเจ็บแบบ chronic constriction อีกด้วย^{14,13} ยิ่งไปกว่านั้น BDNF ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของ PI3K และ ERK kinase ในเซลล์ microglial ที่ไซสึนหลังและ pathway เหล่านี้เป็นพื้นฐานการเปลี่ยนแปลงที่พบในภาวะการเกิด neuropathic pain นั้นเอง¹⁵

จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า pathway ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ hyperalgesia มีหลาย pathway โดยหากจำลองให้เกิดการอักเสบ (inflammation pain model) มักมีการตอบสนองผ่านทางการ upregulate ของ BDNF/TrkB พร้อมทั้งกระตุ้น pro-inflammatory ที่

บริเวณ spinal dorsal horn^{16,17} นอกจากนี้ยังพบว่าการส่งสัญญาณของ BDNF/TrkB สามารถปรับการทำงานของ K^+/Cl^- post-synaptic co-transporter, KCC2 ได้อีกด้วย¹⁸ ซึ่งมีส่วนในการเปลี่ยนแปลงสภาวะสมดุลของ Cl^- ใน dorsal horn ส่งผลตามมาคือกระตุ้นให้เกิดการทำงานของเซลล์ประสาทที่ไม่ใช่วงจรการทำงานปกติ (ectopic cycle) และเกิด hyperalgesia ในที่สุด¹⁹ (ภาพที่ 1) ดังนั้นจะเห็นได้ว่าทั้ง KCC2 co-transporter และกระบวนการ GABA-mediated inhibition เป็นสองสิ่งที่สำคัญในการรักษาสภาวะสมดุลของ Cl^- ภายในเซลล์เมื่อมีลาดความเข้มข้นที่ต่ำลง ซึ่งเมื่อใดก็ตามที่การเปลี่ยนแปลงลาดความเข้มข้นของ anion เปลี่ยนแปลงไป เช่น ภาวะที่มีการคั่งของ Cl^- ภายในเซลล์ก่อให้เกิด การเพิ่มความตื่นตัว (excitability) ของเซลล์ประสาทที่ dorsal horn เกิดการเปลี่ยนแปลงกระแสที่ยับยั้งในภาวะปกติให้เปลี่ยนเป็นการกระตุ้นด้วยเหตุนี้จึงทำให้เกิดภาวะ hyperalgesia^{20,21} ในความเป็นจริงการคั่งสะสมของ Cl^- ทำให้เกิด depolarization ที่ plasma membrane มากกว่าจะเป็น hyperpolarization นั้น⁸ เนื่องมาจากการ depolarization เกิดการ shift ทำให้ศักยภาพในการทำงานของ GABA เปลี่ยนแปลงในทิศทางตรงกันข้าม โดยสามารถอธิบายการเกิดปรากฏการณ์ดังกล่าวได้จากหลายๆ pathway ของ KCC2 รวมถึงการลดลงของ BDNF ผ่าน TrkB²²⁻²⁴ การกระตุ้น BDNF/TrkB pathway ช่วยส่งเสริม de-phosphorylation ของ KCC2 ซึ่งจะช่วยให้ลด

localization ที่เยื่อหุ้มพลาสมาและเพิ่มการเกิด endocytosis²⁵ กระบวนการนี้สามารถเกิดขึ้นได้ในบริเวณต่างๆ ของทางเดินการนำความเจ็บปวดรวมถึง spinal dorsal horn, cortex และ cerebellum และมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการควบคุมความตื่นตัวของเครือข่ายเซลล์ประสาท¹⁹ ในระยะเริ่มแรกของการเกิด hyperalgesia การส่งสัญญาณ BDNF/TrkB ยังได้รับการยืนยันในแบบจำลองต่างๆ ในร่างกายซึ่งมีรายงานว่าพบการเพิ่มจำนวนของ TrkB ในระยะเริ่มแรกของการอักเสบ (24-72 ชั่วโมง) ดังนั้นจึงเป็นบทบาทสำคัญในขั้นตอนนี้²⁶ อย่างไรก็ตามการส่งสัญญาณ BDNF/TrkB ดูเหมือนจะมีความสำคัญทั้งในระยะเริ่มต้นและระยะที่ยังคงมีอาการอยู่เมื่อศึกษาผ่านการทำงานของ PKC²⁷ โดย BDNF ที่เพิ่มขึ้นทำให้เกิดการกระตุ้นโคเนสที่ผิดปกติ ส่งผลให้เกิดการ upregulation ของ mTORC1 pathway ซึ่งกระบวนการนี้จะก่อให้เกิดอาการปวดเรื้อรังต่อไป ส่วนในแบบจำลองการเกิด neuropathic pain นั้นพบว่าการส่งสัญญาณ BDNF/TrkB จะเพิ่มการทำงานของตัวรับ NMDA ใน primary afferent ของ dorsal horn²⁸ ทำให้เกิดการ upregulation ของ NR2B ซึ่งเป็นหน่วยย่อยของตัวรับ NMDA ที่สำคัญในกระบวนการเกิดอาการปวดจากการอักเสบในหนู โดยการกระตุ้นทาง mTOR pathway²⁹ ส่งผลให้เกิด upregulation ของ mTORC1 และการลดลงของ KCC2 co-transporter ในเซลล์ประสาทของ lamina I ของ dorsal horn และในเซลล์ประสาท spinothalamic มีส่วนทำให้เกิด central sensitization และอาจ



ภาพที่ 1 BDNF ที่หลั่งออกมาจาก microglia ควบคุมการเกิด excitability ของเครือข่ายการทำงานของเซลล์ประสาท ภาพ a เป็นแผนภาพโครงสร้างและเครือข่ายการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางของเซลล์ประสาท (มีรูปร่างเป็นสามเหลี่ยม) และเซลล์ค้ำจุน (microglia) ในภาวะปกติ microglia (●); เซลล์ที่มีจุดตรงกลางและมีแฉกแตกออกจากตรงกลาง 5-7 แฉก) ที่อยู่ในภาวะพัก เมื่อมีสิ่งเร้าความเจ็บปวด สัญญาณที่ผ่านมาตามแนวลูกลศ โดยมีการควบคุมภายในจาก inhibitory interneuron (✱; เซลล์ที่มีจุดตรงกลางมีแฉกแยกออกจากตรงกลาง 4-5 แฉก มีเพียงแฉกเดียวที่มีแขนยาวตรงไปที่ตัวเซลล์ประสาทหรือส่วนใดส่วนหนึ่งของเซลล์ประสาท) ด้านการนำส่งสัญญาณความเจ็บปวดโดยการหลั่งสารสื่อประสาทจำพวก GABA หรือ Glycine ออกมา ส่วน KCC2 จะทำหน้าที่รักษาสมดุลของลาดความเข้มข้น Cl⁻ ไม่ให้มากเกินไป ซึ่ง Cl⁻ ไอออน จะเข้าสู่ภายในเซลล์ผ่านช่องของตัวของ GABA_AR/GlyR ทำให้ไม่มีการส่งสัญญาณความเจ็บปวดต่อไป ส่วนภาพ b แสดงเครือข่ายการทำงานของระบบประสาทภายหลังจากมีการทำลาย พบว่า Microglia อยู่ในภาวะ activated (● Microglia activated; เป็น microglia ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น) และมีการหลั่ง BDNF ผ่านการทำงานของ BDNF-TrkB ทำให้เกิดการ downregulation ของ KCC2 ผลที่ตามมาคือ มีการคั่งของ Cl⁻ ภายในเซลล์ ประสิทธิภาพการนำ Cl⁻ เข้าเซลล์ ผ่านการทำงานของ GABA_AR/GlyR มีลดลง การยับยั้งสัญญาณประสาทลดลง ทำให้สัญญาณความเจ็บปวดมีเพิ่มขึ้น (คัดลอกและดัดแปลงจาก Ferrini and De Koninck, 2013)²⁰ (ปกหน้า)

ทำให้เกิดภาวะ secondary hyperalgesia และ allodynia ตามมาในที่สุด¹² ซึ่งเมื่อทดลองบล็อก การส่งสัญญาณ BDNF/TrkB หรือการทำงานของ ตัวรับ NMDA พบว่าจะทำให้มีอาการกลับคืน สภาพปกติ ลดการลุกลามของอาการปวดจากการ อักเสบได้ด้วย ดังนั้นจึงสามารถกล่าวได้ว่า BDNF/TrkB pathway และ NMDA receptor เป็น pathway การทำงานที่สำคัญในการส่งผ่าน ความรู้สึกเจ็บปวดผ่าน BDNF และมีบทบาท สำคัญต่อการควบคุมความเจ็บปวดด้วยเช่นกัน³⁰

ส่วนบทบาทของ BDNF จากส่วนอื่นๆ ที่ไม่ได้มาจากเซลล์ประสาทนั้น พบว่าตัวรับ TrkB มีผล ต่อการรับรู้ความเจ็บปวด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง TrkB.T1 ถูก upregulate ในสมองภายหลังจาก ได้รับความบาดเจ็บของสมอง ซึ่งสามารถพบได้ใน แอสโตรไซต์และไมโครเกลียอีกด้วย³¹ จากรายงาน การศึกษาที่ผ่านมาพบความสัมพันธ์เชิงเส้น ระหว่างการเพิ่มขึ้นของ TrkB.T1 ในแอสโตรไซต์ กระตุ้นการทำงานวัฏจักรของเซลล์แบบ gliosis ในโมเดลจำลอง neuropathic pain นอกจากนี้ ในเซลล์ประสาทยังพบการเพิ่มระดับ TrkB.T1 ส่วน TrkB จะมีความยาวเต็มทีลดลง (Telomere) ทำให้เซลล์ตายได้ง่ายขึ้นสืบเนื่องมาจากเกิดความ เป็นพิษต่อระบบประสาท³¹

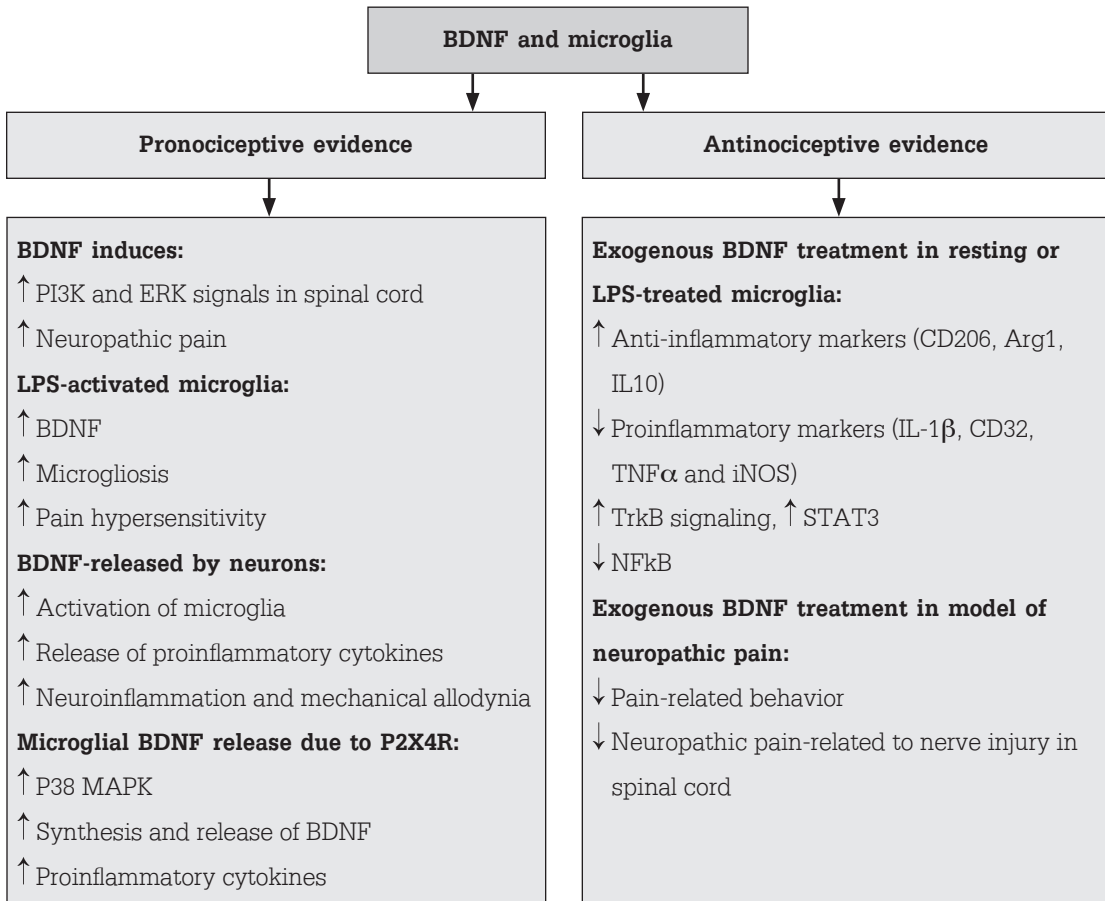
จากการทดลองทั้งใน vivo และ in vitro ในการจำลองความเจ็บปวด neuropathic pain model ที่แตกต่างกันแสดงให้เห็นว่า มีการ เชื่อมโยงถึงระดับ immune cell เมื่อมีอาการปวด เรื้อรัง สำหรับกรณีที่มีการบาดเจ็บของเส้นประสาท ส่วนปลาย จะมีการกระตุ้นทั้งโมโนไซต์และ

มาโครฟาจ กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของ ออกซิเจน (reactive oxygen species: ROS) ผ่านการทำงานของ CX3CR1 และสิ่งนี้จะเป็นตัว กำหนดการกระตุ้นของตัวรับจำพวก transient receptor potential ankyrin 1 หรือ TRPA1 ที่เซลล์ประสาทรับรู้ความรู้สึก ท้ายที่สุดจึงเกิด การกระตุ้นส่งสัญญาณความเจ็บปวดตามมา³² ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้ว เซลล์ที่สำคัญอีก ประเภทหนึ่งในการควบคุมความเจ็บปวดคือ ไมโครเกลีย จากการศึกษาค้นพบว่าเซลล์ประสาทของ ไขสันหลังบริเวณ dorsal horn กระตุ้นให้เกิดการ ปลดปล่อยไซโตไคน์โคโลนิ - ปัจจัยกระตุ้น 1 (CSF1) ซึ่งเป็นตัวกลางประสานการทำงานระหว่าง เซลล์ประสาทและไมโครเกลีย บทบาทของ CSF1 ที่ได้จากเซลล์ประสาทจะกระตุ้นตัวรับ microglial CSF1-R ผ่านโปรตีนทรานส์เมมเบรน DAP-12 ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการกระตุ้น microglia การส่ง สัญญาณผ่านการทำงานของ CX3CR1 ใน spinal microglia ที่มีส่วนเกี่ยวข้องอย่างยิ่งในการเกิด synaptic plasticity ที่สัมพันธ์กับอาการ allodynia neuropathic pain³²

ซึ่งในเรื่องนี้การศึกษาต่างๆ ได้พยายาม อธิบายถึงบทบาทของ BDNF ในเซลล์ microglia ที่ให้ผลลัพธ์ที่ขัดแย้งกัน³³⁻³⁴ ดังแสดงแผนผัง ภาพที่ 2 การกระตุ้น microglial ด้วย LPS ทำให้ เกิดการเพิ่มระดับของ BDNF ซึ่งมีส่วนช่วยในการ เกิด microglial proliferation นำไปสู่การเกิด microgliosis และการกระตุ้นเซลล์ประสาท ไขสันหลังเป็นระยะเวลายาวนาน ในแบบจำลอง การเกิด neuropathic pain ในกรณีนี้ BDNF

จะเพิ่มความไวต่อความเจ็บปวดขึ้น โดยที่ระดับไซสทีนหลัง การเกิดการประสานเครือข่ายที่ผิดปกติไปของเซลล์ประสาทและ glia cell ก่อให้เกิดอาการปวดเรื้อรัง เซลล์ประสาทที่ทำหน้าที่รับสัญญาณความเจ็บปวดจะปล่อย BDNF ออกมา ซึ่งจะไปกระตุ้นการทำงานของแอสโตรไซต์และไมโครเกลีย ทำให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ glial ให้ปล่อย pro-inflammatory factors ต่างๆ ออกมา เกิดภาวะที่เรียกว่า neuro-inflammation และส่งผลให้ mechanical allodynia ทวีความรุนแรง

มากยิ่งขึ้น³⁴ นอกจากนี้ spinal microglia ยังสามารถปล่อย BDNF ได้ซึ่งจะมีผลโดยตรงในต่อการเกิด neuropathic pain^{35,8} มีหลักฐานที่ชัดเจนชี้ให้เห็นถึงบทบาทของ ATP ในการเป็นสื่อกลางการสื่อสารของเซลล์ประสาท-ไมโครเกลีย ผ่านการ expression ของตัวรับ purinergic, P2X4R⁹ ตัวรับนี้ จะมีการ overexpressed ทั้งในเซลล์ประสาทและใน microglia ในแบบจำลอง neuropathic pain และการกระตุ้นเหล่านี้จะทำให้เกิดการปลดปล่อย BDNF ของเซลล์ประสาท



ภาพที่ 2 บทบาทของ BDNF และ microglia ต่อการกระตุ้น (pronociceptive) และยับยั้ง (antinociceptive) การนำสัญญาณความเจ็บปวด (ดัดแปลงจาก Cappoli et al., 2020)⁵⁰

จนส่งผลให้เกิดการอักเสบที่ยาวนานออกไป³⁶ อย่างไรก็ตาม การกระตุ้นให้มีการปล่อย BDNF ผ่าน microglial ทำให้เกิด hypersensitivity ของ เซลล์ประสาทใน dorsal horn เกิดขึ้น³⁶⁻³⁹ microglial BDNF ที่ถูกปล่อยออกมาภายหลังจากการกระตุ้นตัวรับ P2X4R จะส่งสัญญาณ nociceptive ไปยังเซลล์ประสาทใน lamina I ของ dorsal horn ส่งทอดสัญญาณความเจ็บปวดเกิดขึ้น⁴⁰ โดยกลไกการกระตุ้น pro-nociceptive ของ BDNF ในกรณีดังกล่าวมาเป็นกระบวนการเกิดการบาดเจ็บของเส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral nerve injury)⁴¹ ในกรณีนี้การปลดปล่อย BDNF โดยเซลล์ microglial ทำงานผ่านการกระตุ้นตัวรับ P2X4R ควบคู่ไปกับการควบคุมที่ลดลงของ BDNF ที่พบไซสันหลังหลังจากได้รับการบาดเจ็บ⁸ ยิ่งไปกว่านั้นการกระตุ้นตัวรับ P2X4R จะนำไปสู่การ phosphorylation ของ p38 MAP kinase นำมาซึ่งจะเพิ่มการสังเคราะห์และการปล่อย BDNF ซึ่งจะขยายสัญญาณนี้ในไซสันหลังต่อไป^{39,42} นอกจากนี้การกระตุ้น p38 MAP kinase ใน spinal microglia ยังช่วยเพิ่มการสังเคราะห์และการปล่อย pro-inflammatory cytokines จำพวก IL-1 β , IL-6 และ TNF- α ซึ่งจะเป็นการขยายการเกิด neuro-inflammation ขึ้นอีกทาง⁴²

ในทางตรงกันข้าม การศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ แสดงให้เห็นว่า BDNF ยับยั้งการตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดจาก microglia ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแบบจำลองในหนูที่ได้รับบาดเจ็บที่สมองและเซลล์ microglia ที่ได้รับกระตุ้นให้

เกิดการอักเสบโดย LPS ในหลอดทดลอง⁴³ โดยมีการแสดงให้เห็นว่า exogenous BDNF เพียงอย่างเดียวสามารถกำหนดการเพิ่มขึ้น anti-inflammatory microglial markers ที่แตกต่างกันได้ เช่น CD206, Arg-1, Ym1/2 และ IL-10 โดยมีการลดลงของ pro-inflammatory markers จำพวก IL-1 β , CD32, TNF α และ iNOS นอกจากนี้ BDNF ยังสามารถกระตุ้นให้เกิดการ upregulation ของ TrkB ด้วยการเพิ่มขึ้นของ STAT3 และการลดลง NF κ B⁴³

BDNF จัดเป็น neurotrophin ตัวหนึ่งที่สำคัญในกระบวนการเกี่ยวกับความเจ็บปวดในการต้านการอักเสบ^{13,44} จากรายงานการศึกษาท่านมา พบว่า การรักษาด้วย exogenous BDNF ใน neuropathic pain model สามารถลดพฤติกรรมที่สัมพันธ์จากอาการปวดได้¹⁴ มีการแสดงให้เห็นว่าการ overexpression ของ BDNF ซึ่งเป็นสื่อกลางช่วยบรรเทาอาการปวดเรื้อรังในภาวะ neuropathic pain หลังจากได้รับบาดเจ็บจากเส้นประสาทในไซสันหลังของสัตว์ทดลอง⁴⁵ ยิ่งไปกว่านั้นใน neuropathic pain model พบว่าการให้ BDNF 1 μ g/h ช่วยให้อาการ mechanical allodynia ดีขึ้นในขณะที่ให้ BDNF ในปริมาณที่สูงขึ้น (20 μ g/h) ช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อความเจ็บปวด ซึ่งทำให้นักวิจัยตั้งสมมติฐานว่า บทบาทของ BDNF อาจจะมีทั้งแบบส่งเสริมและยับยั้งการนำสัญญาณความเจ็บปวดต่อการเกิด mechanosensitivity⁴⁶ การศึกษาอื่นๆ ยังชี้ให้เห็นถึงบทบาทสำคัญของ BDNF ทำงานเสมือน Morphine ที่ยับยั้งความเจ็บปวด ในการส่ง

สัญญาณ parabrachio-amygdala⁴⁷ อย่างไรก็ตาม เป็นที่น่าสังเกตว่า BDNF ทำหน้าที่หลายอย่างในเนื้อเยื่อหลายชนิดซึ่งทำให้เกิดอาการปวดประเภทต่างๆ เช่น ปวดอวัยวะภายใน ปวดกระดูก และปวดกล้ามเนื้อ ในกรณีของอาการปวดอวัยวะภายใน BDNF ออกฤทธิ์ภายใต้การทำงานของ NGF/TrkA pathway ส่วน BDNF/TrkB pathway จะถูกกระตุ้นภายหลังจากการ upstream ของ NGF/TrkA ไปแล้ว ซึ่งพบในแบบจำลองสัตว์ทดลองของ irritable bowel syndrome (IBS)⁴⁸ และในผู้ป่วย IBS และโรคลำไส้อักเสบ⁴ การกระตุ้นตัวรับ NMDA ในลำไส้ใหญ่ก่อให้เกิดความไวต่อการส่งสัญญาณ และยังเชื่อมโยงกับการปล่อย BDNF ที่เพิ่มขึ้นด้วยร่วมกับการกระตุ้น ERK pathway ผลที่ตามมาแสดงให้เห็นว่า NMDA antagonist สามารถยับยั้งหรือลดทอนความเจ็บปวดใน IBS ได้⁴ นอกจากนี้ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ BDNF ในพลาสมากับการรับรู้ความเจ็บปวดในโรคข้อเสื่อมแสดงให้เห็นผ่านการเพิ่มขึ้นของ mRNA และโปรตีนของ TrkB³ มากกว่านั้นยังพบความสัมพันธ์เชิงบวกอีกอย่างระหว่าง BDNF/TrkB กับ pro-inflammatory chemokine Fractalkine ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมซึ่งบ่งชี้ถึงบทบาทของ pro-nociceptive BDNF ในโรคนี้อีกด้วย³ สุดท้ายในกรณีของกระดูกหักพบว่า BDNF และ TrkB จะ express ในเนื้อเยื่อที่เสียหายในช่วงเริ่มต้นของการอักเสบและช่วงการสร้างกระดูกใหม่⁴⁹

กล่าวโดยสรุป พบว่า BDNF จัดเป็นหนึ่งใน neuromodulator ที่เกี่ยวข้องกับอาการเจ็บปวดที่

สำคัญและน่าสนใจในปัจจุบัน นอกจากจะหลังจากปลายประสาทแล้ว ยังพบว่า BDNF สามารถถูกกระตุ้นให้หลั่งผ่านมาโครฟาจและไมโครเกลียอีกด้วย ซึ่งมีบทบาททั้งการนำสัญญาณความเจ็บปวดและกระตุ้นสัญญาณความเจ็บปวดขึ้นอยู่ กับประเภทของการเกิดความเจ็บปวดและระยะที่ BDNF เข้าไปมีบทบาท โดยการตอบสนองจะแตกต่างกันออกไปในแต่ละเนื้อเยื่อที่แตกต่างกัน ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้เกิดความชัดเจนและนำไปปรับใช้ในผู้ที่มีการปวดจากภาวะต่างๆ ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol* 2008;85:297-317.
2. Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Mol Neurobiol* 2019;56:1137-66.
3. Malfait AM, Miller RE, Block JA. Targeting neurotrophic factors: novel approaches to musculoskeletal pain. *Pharmacol Ther* 2020;211 Article 107553.
4. Lopez-Perez AE, Nurgali K, Abalo R. Painful neurotrophins and their role in visceral pain. *Behav Pharmacol* 2018; 29:120-39.
5. Merighi A. The histology, physiology, neurochemistry and circuitry of the substantia gelatinosa Rolandi (lamina

- II) in mammalian spinal cord. *Prog Neurobiol* 2018;169:91-134.
6. Salio C. and Ferrini F. BDNF and GDNF expression in discrete populations of nociceptors. *Ann Anat* 2016;207:55-61.
 7. Lever IJ, Bradbury EJ, Cunningham JR, Adelson DW, Jones MG, McMahon SB, et al. Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation. *J Neurosci* 2001;21:4469-77.
 8. Malcangio M. Spinal mechanisms of neuropathic pain: is there a P2X4-BDNF controversy? *Neurobiol Pain* 2017; 1:1-5.
 9. Grau JW, Huang YJ, Turtle JD, et al. When pain hurts: nociceptive stimulation induces a state of maladaptive plasticity and impairs recovery after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2017;34:1873-90.
 10. Yue L, Ma LY, Cui S, Liu FY, Yi M, Wan Y. Brain-derived neurotrophic factor in the infralimbic cortex alleviates inflammatory pain. *Neurosci Lett* 2017;655:7-13.
 11. Price TJ. and Inyang KE. Commonalities between pain and memory mechanisms and their meaning for understanding chronic pain. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;131:409-34.
 12. Nijs J, Meeus M, Versijpt J, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets* 2015;19:565-76.
 13. Pezet S. and McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:507-38.
 14. Obata K, Noguchi K. MAPK activation in nociceptive neurons and pain hypersensitivity. *Life Sci* 2004;74:2643-53.
 15. Xu X, Fu S, Shi X, Liu R. Microglial BDNF, PI3K, and p-ERK in the spinal cord are suppressed by pulsed radiofrequency on dorsal root ganglion to ease SNI-induced neuropathic pain in rats. *Pain Res Manag* 2019; Article 5948686.
 16. Lin YT, Ro LS, Wang HL, Chen JC. Up-regulation of dorsal root ganglia BDNF and trkB receptor in inflammatory pain: an in vivo and in vitro study. *J Neuroinflammation* 2011;8:126.
 17. Zhang HH, Zhang XQ, Xue QS, et al. The BDNF/TrkB signaling pathway is involved in heat hyperalgesia mediated by Cdk5 in rats. *PLoS One* 2014b;9:e85536.

18. Zhang W, Liu LY, Xu TL. Reduced potassium-chloride co-transporter expression in spinal cord dorsal horn neurons contributes to inflammatory pain hypersensitivity in rats. *Neuroscience* 2008;152:502-10.
19. Ferrini F, De Koninck Y. Microglia control neuronal network excitability via BDNF signaling. *Neural Plast* 2013; Article 429815.
20. Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sik A, De Koninck P, De Koninck Y. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 2003;424:938-42.
21. Ren K. and Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Mol Neurobiol* 2007;35: 224-35.
22. Rivera C, Li H, Thomas J, et al. BDNF-induced TrkB activation down-regulates the K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2 and impairs neuronal Cl⁻ extrusion. *J Cell Biol* 2002;159:747-52.
23. Rivera C, Voipio J, Thomas Crusells J, et al. Mechanism of activity-dependent downregulation of the neuron-specific K-Cl cotransporter KCC2. *J Neurosci* 2004;24:4683-91.
24. Khan N, Smith MT. Neurotrophins and neuropathic pain: role in pathobiology *Molecules* 2015;20:10657-88.
25. Wake H, Watanabe M, Moorhouse AJ, et al. Early changes in KCC2 phosphorylation in response to neuronal stress result in functional downregulation. *J Neurosci* 2007;27:1642-50.
26. Zhang Y, Chen K, Sloan SA, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J Neurosci* 2014;34:11929
27. Melemedjian OK, Tillu DV, Asiedu MN, et al. BDNF regulates atypical PKC at spinal synapses to initiate and maintain a centralized chronic pain state. *Mol Pain* 2013;9:12.
28. Chen W, Walwyn W, Ennes HS, Kim H, McRoberts JA, Marvizon JC. BDNF released during neuropathic pain potentiates NMDA receptors in primary afferent terminals. *Eur J Neurosci* 2014;39:1439-54.
29. Zhang Y, Ji F, Wang G, He D, Yang L, Zhang M. BDNF activates mTOR to upregulate NR2B expression in the rostral anterior cingulate cortex required for inflammatory pain-related aversion in rats. *Neurochem Res* 2018; 43:681-91.

30. Groth R. and Aanonsen L. Spinal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) produces hyperalgesia in normal mice while antisense directed against either BDNF or trkB, prevent inflammation-induced hyperalgesia. *Pain* 2002;100:171-81.
31. Cao T, Matyas JJ, Renn CL, Faden AI, Dorsey SG, Wu J. Function and mechanisms of truncated BDNF receptor TrkB.T1 in neuropathic pain. *Cells* 2020;9:1194.
32. Malcangio M. Role of the immune system in neuropathic pain. *Scand J Pain* 2019;20:33-7.
33. Obata K. and Noguchi K. BDNF in sensory neurons and chronic pain. *Neurosci Res* 2006;55:1-10.
34. Ding H, Chen J, Su M, et al. BDNF promotes activation of astrocytes and microglia contributing to neuroinflammation and mechanical allodynia in cyclophosphamide-induced cystitis. *J Neuroinflammation* 2020;17:19.
35. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005;438:1017-21.
36. Lalisie S, Hua J, Lenoir M, Linck N, Rassendren F, Ulmann L. Sensory neuronal P2RX4 receptors controls BDNF signaling in inflammatory pain *Sci Rep* 2018;8:964.
37. Trang T, Beggs S, Salter MW. Brain-derived neurotrophic factor from microglia: a molecular substrate for neuropathic pain. *Neuron Glia Biol* 2011;7:99-108.
38. Ferrini F, De Koninck Y. Microglia control neuronal network excitability via BDNF signaling. *Neural Plast* 2013; 1-11.
39. Smith PA. BDNF: no gain without pain? *Neuroscience* 2014;283:107-23.
40. Tsuda M, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. P2X4 receptors and neuropathic pain. *Front Cell Neurosci* 2013;7:191.
41. Boyce VS, Mendell LM. Neurotrophins and spinal circuit function. *Front Neural Circ* 2014;8:59.
42. Wen YR, Tan PH, Cheng JK, Liu YC, Ji RR. Microglia: a promising target for treating neuropathic and postoperative pain, and morphine tolerance. *J Formos Med Assoc* 2011;110:487-94.

43. Yin R, Zhao S, Qiu C. Brain-derived neurotrophic factor fused with a collagen-binding domain inhibits neuroinflammation and promotes neurological recovery of traumatic brain injury mice via TrkB signaling. *J. Pharm. Pharmacol* 2020;72:539-50.
44. Cirulli F, Berry A, Alleva E. Intracerebroventricular administration of brain-derived neurotrophic factor in adult rats affects analgesia and spontaneous behaviour but not memory retention in a Morris Water Maze task. *Neurosci Lett* 2000;287:207-10.
45. Eaton MJ, Blits B, Ruitenbergh MJ, Verhaagen J, Oudega M. Amelioration of chronic neuropathic pain after partial nerve injury by adeno-associated viral (AAV) vector-mediated over-expression of BDNF in the rat spinal cord. *Gene Ther* 2002;9:1387-95.
46. Miki K, Fukuoka T, Tokunaga A, Kondo E, Dai Y, Noguchi K. Differential effect of brain-derived neurotrophic factor on high-threshold mechanosensitivity in a rat neuropathic pain model. *Neurosci Lett* 2000;278:85-8.
47. Sarhan M, Pawlowski SA, Barthas F, et al. BDNF parabrachio-amygdaloid pathway in morphine-induced analgesia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1649-60.
48. Coelho A, Oliveira R, Antunes-Lopes T, Cruz CD. Partners in Crime: NGF and BDNF in visceral dysfunction. *Curr. Neuropharmacol.* 2019;17:1021-38.
49. Sun S, Diggins NH, Gunderson ZJ, Fehrenbacher JC, White FA, Kacena MA. No pain, no gain? The effects of pain-promoting neuropeptides and neurotrophins on fracture healing. *Bone.* 2020; 131: Article 115109.
50. Cappolia Natali, Tabolacci E, Acetod P, Dello RC. The emerging role of the BDNF-TrkB signaling pathway in the modulation of pain perception. *Journal of Neuroimmunology* 2020;349:1-11.