

Aminokwasy pobudzające a choroby reumatyczne

Excitatory amino acids and rheumatoid diseases

Jolanta Parada-Turska

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Akademii Medycznej w Lublinie,
kierownik Katedry prof. dr hab. med. Maria Majdan

Słowa kluczowe: aminokwasy pobudzające, ból, zapalenie.

Key words: excitatory amino acids, pain, inflammation.

Streszczenie

Aminokwas pobudzający (EAA), kwas glutaminowy jest głównym neuroprzekaźnikiem w ośrodkowym układzie nerwowym. Jego znaczenie na obwodzie nie jest dotychczas dobrze poznane.

Ostatnio stwierdzono obecność receptorów dla EAA na obwodowych zakończeniach czuciowych i komórkach zwojów rdzeniowych, co wskazuje na ich znaczenie w przewodzeniu bodźców czuciowych i bólowych. Sugeruje się też udział mechanizmów związanych z EAA w procesach zapalnych.

Można przewidywać zastosowanie antagonistów EAA jako nowego sposobu farmakoterapii zapalnych chorób stawów i bólu przewlekłego.

Summary

Excitatory amino acid (EAA), glutamate is a major neurotransmitter in the central nervous system. Its role in the periphery remains mostly unknown. Recently, EAA receptors there found on peripheral sensory terminals and dorsal root ganglion cells implicating their involvement in sensory and nociceptive transduction. The involvement of EAA mechanisms in inflammation was also suggested.

It can be speculated that the use of EAA antagonists may provide a novel alternative for pharmacological intervention in joint inflammation and pain.

Aminokwasy pobudzające jako przekaźniki w ośrodkowym układzie nerwowym

Aminokwasy pobudzające (*excitatory amino acids* – EAA) należą do szeroko rozpowszechnionych neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) o silnym działaniu pobudzającym. Są one aminokwasami kwaśnymi i do niedawna uważano je za tzw. *pospolite metabolity*, powstające na drodze różnych przemian biochemicznych.

EAA dzielą się na substancje pochodzenia endo- i egzogenne. Do aminokwasów pobudzających endogennych zaliczamy kwas L-glutaminowy (glutaminian), uznawany za główny przekaźnik pobudzający w OUN, kwas asparaginowy (asparaginian), kwas homocysteinowy i kwas chinolinowy (QUIN). Substan-

cjami pochodzenia egzogenne są: kwas N-metylo-D-asparaginianowy (NMDA), kwas kainianowy (KA), kwas 1-aminocyklopentano-trans-1,3-dikarboksylowy (t-ACPD), kwas $\alpha(+)$ -2-amino-4-fosfonomasowy (L-AP 4).

Badania przeprowadzone w latach 80. i 90. XX w. przyczyniły się do poznania roli EAA w OUN oraz określenia ich znaczenia w fizjologii i patologii mózgu.

Układ aminokwasów pobudzających, zwany również układem glutaminianergicznym, jest podstawowym układem neuroprzekaźnikowym w mózgu, obok układu noradrenergicznego, cholinergicznego, serotonergicznego czy dopaminergicznego [1]. Odgrywa on kluczową rolę w dojrzewaniu neuronów, gdyż reguluje procesy proliferacji i migracji prekursorów neuronów i neuronów niedojrzałych w czasie rozwoju OUN, pełni ważne funkcje w procesach uczenia się i pamięci, reguluje przewo-

Adres do korespondencji:

dr med. Jolanta Parada-Turska, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 742 51 03, e-mail: jolanta.turska@am.lublin.pl

dzenie czucia bólu w rdzeniu kręgowym i mózgu. Uważa się, że 3/4 transmisji pobudzającej w mózgowiu stanowi transmisja za pośrednictwem EAA. Działają one nie tylko jako przekaźniki synaptyczne, ale wykazują również wpływ cytotoksyczny na neurony. W czasie ostrego niedotlenienia całego mózgowia lub jego poszczególnych struktur są uwalniane z neuronów i wykazują silne działanie niszczące, cytotoksyczne. Stwierdzono, że EAA odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób psychicznych (lęk, depresja) i neurodegeneracyjnych (padaczka, spastyeczność, udar mózgu, pourazowe uszkodzenia mózgu, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, płasawica Huntingtona) [2]. Liczne dane zgromadzone w ciągu ostatnich lat wskazują na zmiany zachodzące w transmisji glutaminianergiczej w procesie powstawania uzależnienia m.in. od alkoholu i narkotyków [3].

Z biegiem czasu poznano i zdefiniowano receptory EAA, ich podtypy, rozmieszczenie, selektywnie działające substancje agonistyczne i antagonistyczne do poszczególnych typów receptorów glutaminianergiczych [4, 5]. Receptory EAA dzieli się na 2 grupy: jonotropowe, czyli związane z kanałami jonowymi (dla wapnia, potasu i sodu) i metabotropowe, związane z białkiem G i układami enzymatycznymi [5]. Lepiej poznana i ważniejsza z punktu widzenia patologii wydaje się grupa receptorów jonotropowych, wśród których wyróżniono receptory NMDA (nazwa pochodzi od agonisty receptora – kwasu N-metylo-D-asparaginowego) i nie-NMDA (receptory AMPA i kainianowe). Receptory metabotropowe są białkowymi strukturami błonowymi, związanymi poprzez białka G z układem wtórnych przekaźników (np. trifosfoinozytolem – IP₃, diacyloglicerolem – DAG, cAMP) i dzieli się na 8 podgrup oznaczonych jako mglu1-mglu8.

Kwas glutaminowy, główny i wszechobecny neuroprzekaźnik pobudzający, substancja o dużym znaczeniu metabolicznym w organizmie ludzkim, jest agonistą wszystkich typów receptorów glutaminianergiczych, zarówno jono-, jak i metabotropowych.

Natomiast jedynym znanym endogennym antagonistą receptorów dla EAA w OUN ssaków jest wykryty po raz pierwszy w moczu kwas kynureninowy (KYNA), będący kompetycyjnym antagonistą strychnino-niezależnej części receptora NMDA [6]. Jest on produktem ubocznym powstającym na szlaku przemian tryptofanu.

Wiedza o pozamózgowym znaczeniu EAA jest fragmentaryczna.

Aminokwasy pobudzające i ból

Ból jest jednym z podstawowych objawów towarzyszących chorobom reumatycznym zarówno o charakterze zapalnym, jak i niezapalnym. W schorzeniach reu-

matologicznych ma on najczęściej charakter przewlekłego bólu receptorowego, czyli powstającego w wyniku drażnienia receptorów bólowych (nocyceptorów). Proces powstawania odczucia bólowego nosi nazwę nocycypcji i obejmuje 4 etapy: transdukcję, przewodzenie, modulację i percepcję.

Z uwagi na rodzaj bodźca wywołującego stymulację nocycyptywną wyróżnia się ból fizjologiczny, który pojawia się podczas działania bodźca nocycyptywnego niepowodującego uszkodzenia tkanek. Natomiast w przypadku uszkodzenia tkanek bólowi towarzyszy pojawienie się nadwrażliwości związanej ze zmianą właściwości i wrażliwości pierwotnych zakończeń nerwowych. Jest to tzw. obwodowa sensytyzacja, polegająca na tym, że nocycyptory, będące receptorami o wysokim progu pobudliwości, stają się receptorami o niskim progu pobudliwości. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za nasilanie doznań bólowych, rozszerzenie miejsca odczuwania bólu i jego przewlekły charakter jest powstanie nadwrażliwości neuronów rdzenia kręgowego i wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego, nazwane ośrodkową sensytyzacją. Ważną rolę w powstawaniu i utrzymywaniu się sensytyzacji ośrodkowej odgrywa pobudzenie kompleksu NMDA (receptor + kanał jonowy) przez uwalnianie w nadmiarze EAA. Wiele badań zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych wskazuje na skuteczne działanie antagonistów receptorów NMDA w zapobieganiu i hamowaniu rozwoju nadwrażliwości ośrodkowej i w konsekwencji zmniejszeniu natężenia doznań bólowych. W badaniach klinicznych najczęściej stosowana była ketamina, ale dekstrometorfan – lek przeciwkaszlowy – okazał się równie skuteczny, a przy tym wykazuje znacznie mniej działań niepożądanych. W przewlekłych zespołach bólu neuropatycznego zastosowanie ketaminy lub dekstrometorfanu wpływało na zmniejszenie doznań bólowych.

Od dawna wiadomo, że w powstawaniu, przewodzeniu i modulacji procesów bólowych biorą udział różne mediatory prozapalne, które uwalniane są już na poziomie uszkodzonych tkanek, m.in. bradykinina, histamina, prostanoidy, cytokiny, peptydy, np. substancja P, czy tlenek azotu [7]. Ostatnio wykazano, że również układ glutaminianergiczny odgrywa istotną rolę w powstawaniu procesów czuciowych, w tym szczególnie nocycyptywnych, w obwodowym układzie nerwowym, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w stanach zapalnych [8].

Wiąże się to z obecnością różnych podtypów i podjednostek receptorów glutaminianergiczych (GluRs): NMDA, AMPA, KA, przede wszystkim na komórkach zwojowych korzeni grzbietowych i na zakończeniach rogów grzbietowych rdzenia kręgowego, co wykazano

metodami immunohistochemicznymi [8–10]. Obecność receptorów NMDA wykazano i potwierdzono na obwodowych aferentnych włóknach nerwowych [11–13]. Najpełniej dotychczas udokumentowane powiązania między EAA a powstawaniem bodźców bólowych na obwodzie dotyczą zakończeń bólowych w skórze zwierząt doświadczalnych [12], a także ludzi [13].

Impuls elektryczny docierający z obwodu do zwoju rdzeniowego powoduje uwalnianie EAA – glutaminianów i asparaginianów, gdzie EAA pełnią rolę neuroprzekazników lub modulatorów [7]. W warunkach fizjologicznych bodźce nocycytywne docierające do OUN mają za niską amplitudę, aby wywołać potencjał czynnościowy w dużej liczbie neuronów w rogu tylnym. Jednakże w warunkach patologii (np. uraz, przewlekłe zapalenie) występuje czasowe i przestrzenne sumowanie postsynaptyczne, prowadzące do depolaryzacji większej liczby neuronów w rogach tylnych. W wyniku tego procesu bodźce dotychczas podprogowe stają się progowe, co klinicznie przejawia się długotrwałą hiperalgezą, która utrzymuje się mimo braku stymulacji nocycytywnej [7].

Powtarzana i szybka aktywacja receptorów AMPA przez EAA powoduje powstanie szybkich potencjałów synaptycznych i usunięcie jonów Mg^{2+} blokujących kanał jonowy związany z receptorem NMDA. Aktywacja receptora NMDA przez EAA powoduje szybki przepływ jonów wapnia i sodu do wnętrza komórki, co prowadzi do dalszej depolaryzacji [8].

Układ glutaminianergiczny odgrywa istotną rolę nie tylko w prawidłowej nocycypcji, ale też w powstawaniu bólu pochodzenia zapalnego.

Agoniści glutaminianergiczni wywołują mechaniczną, termiczną hiperalgezę i allodynię, które ulegają osłabieniu lub blokowaniu przez odpowiednich antagonistów receptorowych [14, 15]. W badaniach elektrofizjologicznych wykazano, że w powstawaniu reakcji bólowych wywołanych przez EAA biorą udział niemielinowe włókna C [9, 16].

Układ glutaminianergiczny nasila stymulację układu współczulnego, działanie substancji P, co może potęgować odczuwanie bólu, a także powodować zmiany przepływu naczyniowego odpowiadające za obrzęk i zaczerwienienie towarzyszące zapaleniu [9].

Oprócz receptorów jonotropowych, również metabotropowe receptory glutaminianergiczne modulują procesy bólowe na różnych poziomach układu nerwowego i wpływają na obwodową i ośrodkową wrażliwość związaną z przedłużającym się i przewlekłym bólem [17].

Istotna rola EAA w przewodzeniu bólu na poziomie rdzenia kręgowego i mózgu została wielokrotnie potwierdzona w różnych modelach zwierzęcych, natomiast znacznie mniej badań przeprowadzono u ludzi.

Bardzo interesujące są obserwacje przeprowadzone przez Svenssona i wsp. na zdrowych ochotnikach. Stwierdzono, że 2-krotna iniekcja kwasu glutaminowego do mięśnia żwacza prowadzi do nasilenia bólu i mechanicznej allodynii [18]. Autorzy pracy zasugerowali, że powyższy model może być użyteczny do badania działania przeciwbólowego antagonistów EAA u ludzi [18].

Ostatnio pojawiły się informacje dotyczące możliwości zastosowania substancji oddziałujących na obwodowe glutaminianergiczne receptory jono-, a przede wszystkim metabotropowe w terapii bólu [9, 17]. Mogą one, obok niesteroidowych leków przeciwzapalnych, stać się przydatną formą terapii określonych postaci bólu.

Aminokwasy pobudzające a zapalenie

W 1999 r. wykazano wzrost liczby różnych podtypów receptorów glutaminianergicznych (NMDA, AMPA i KA) w obwodowych wypustkach mielinowych i niemielinowych w 2 dni po podaniu czynnika wywołującego zapalenie, kompletnego adjuwantu Freund'a [19]. Wydaje się, że może to być przyczyną zwiększonej obwodowej wrażliwości obserwowanej w procesie zapalnym, która przejawia się termiczną hiperalgezą i mechaniczną allodynią [19].

Powszechnie uznaje się, że w procesach nocycypcji w warunkach fizjologicznych oraz wywoływaniu obwodowej sensytyzacji w przewlekłych procesach zapalnych podstawowe znaczenie mają receptory NMDA [20].

W 2003 r., przy użyciu metod immunohistochemicznych, stwierdzono zwiększenie liczby podjednostek receptora NMDA-1 w drugim dniu po wywołaniu zapalenia [20]. Ponadto wykazano, że zwiększona liczba tych receptorów utrzymuje się do 7 dni i ulega normalizacji w 14 dni po wywołaniu zapalenia oraz, że zmiany te dobrze korelują z rozwojem i klinicznym przebiegiem procesu zapalnego, który ustępuje po ok. 14 dniach [20]. Ponadto wykazano, że podanie NMDA wywołuje podobne zmiany elektrofizjologiczne, jakie obserwuje się w przebiegu procesu zapalnego [20].

Lawand i wsp. stwierdzili, że substancje agonistyczne do receptorów EAA (L-glutaminian, L-aspartan, L-arginina) podane dostawowo wywołują termiczną hiperalgezę i mechaniczną allodynię, natomiast po dostawowym podaniu antagonistów EAA dochodzi do odwrócenia procesów wywołanych przez dostawowe podanie kaolinu i karaginanu [21]. Autorzy sugerują, że w stawach na zakończeniach obwodowych doprowadzających włókien nerwowych lub na komórkach, np. synowocytach, komórkach układu immunologicznego, występują receptory dla EAA, które odgrywają istotną rolę w procesach nocycypcji i w rozwoju zapalenia w jamie stawowej [21]. Leki blokujące receptory EAA mogą za-

tem stanowić nową metodę farmakologicznego leczenia przeciwbólowego w procesach zapalnych [21].

Aminokwasy pobudzające w płynie stawowym

W 2000 r., badacze amerykańscy w obszernej pracy przeprowadzonej na 133 pacjentach z różnymi chorobami reumatycznymi (reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, dna moczanowa, chondrokalcynoza, zespół Reitera, łuszczycowe zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy) wykazali występowanie w płynie stawowym kwasu glutaminowego i asparaginowego, 2 podstawowych endogennych EAA [22]. W patologicznym płynie stawowym stężenia obu EAA były bardzo wysokie, rzędu 0,3 mM i były 14–50 razy wyższe niż w płynie stawowym pochodzącym z badań sekcyjnych osób, które przed śmiercią nie cierpiały na choroby reumatyczne [22]. Najwyższe stężenia EAA wykazano w płynach stawowych chorych z zespołem Reitera, artropatiami infekcyjnymi i z toczniem układowym [22]. Autorzy pracy sugerują, że wysokie poziomy EAA w płynie stawowym ludzi z aktywnymi zapaleniami stawów mogą świadczyć, że EAA biorą udział w patogenezie zapalnych chorób stawów u ludzi [22].

Również w 2000 r. opublikowano pracę dowodzącą, że kwas glutaminowy jest wydzielany do przestrzeni stawowej w doświadczalnie wywołanym zapaleniu stawu kolanowego przy użyciu kaolinu i karaginanu u szczurów [23]. W badaniach tych użyto metody perfuzji stawu kolanowego *in vivo*. Stwierdzono, że podstawowe stężenie kwasu glutaminowego wynosi 2,7 μM , a w zapalnie zmienionym stawie zwiększa się 2–3-krotnie do 6,8–8,2 μM [23]. Autorzy sugerują, że kwas glutaminowy jest uwalniany przez zakończenia nerwowe w zapalnie zmienionym stawie [23]. Oba zespoły badawcze dyskutują wyniki swoich badań, wskazując na rolę EAA w powiązaniu z procesami powstawania i przewodzenia bodźców bólowych [22, 23].

W badaniach przeprowadzonych *in vivo* stwierdzono, że poziomy EAA w płynie stawowym istotnie korelują z poziomami określonych cytokin i chemokin w płynie stawowym, m.in. TNF, IL-8 u pacjentów z klinicznie aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, dną moczanową i chorobą zwyrodnieniową stawów [24]. W badaniach przeprowadzonych *in vitro* stwierdzono, że dodanie kwasu glutaminowego prowadzi do istotnego wzrostu poziomu TNF w pierwotnych hodowlach komórkowych synowocytów [24].

Bardzo interesująca jest praca, w której wykazano istotny wzrost przepływu krwi w stawie kolanowym szczurów w wyniku miejscowego dostawowego podania

NMDA, czemu zapobiega dostawowe podanie antagonisty receptora NMDA – dizocylpiny (MK-801) [25]. To wskazuje, że receptory NMDA występujące w stawach są odpowiedzialne nie tylko za odczuwanie bólu, lecz odgrywają także kluczową rolę w rozwoju zapalenia [25].

Antagoniści glutaminianergiczni a proliferacja komórek

W 1999 r. wykazano, że antagoniści glutaminianergiczni, działający na receptory NMDA, mają działanie proapoptotyczne [26, 27], a wkrótce potem stwierdzono, że substancje te wywierają także działanie przeciwnowotworowe [28]. Kwas glutaminowy jest obecny w nowotworach obwodowych, a antagoniści glutaminianergiczni hamują proces proliferacji wielu różnych linii komórkowych, nie tylko wywodzących się z układu nerwowego [28]. Wykazano także, że antagoniści glutaminianergiczni hamują proliferację ludzkich komórek nowotworowych [28]. Najbardziej wrażliwe na działanie antagonisty NMDA – dizocylpiny – okazały się komórki nowotworowe gruczolakoraka jelita grubego, glejaków, raka piersi i płuc. Antagonista nie-NMDA – GYKI 52466 – najsilniej hamował proliferację komórek nowotworowych raka piersi i płuc oraz gruczolakoraka jelita grubego. Działanie przeciwo proliferacyjne ściśle zależało od obecności jonów wapnia i było spowodowane zahamowaniem podziałów komórkowych i obumieraniem komórek. Ponadto zaobserwowano mniejszą zdolność komórek do migracji i naciekania [28]. Te właściwości przemawiają za przeciwnowotworowym działaniem antagonistów glutaminianergicznymi.

Lombardi i wsp. wykazali, że wzrastające dawki kwasu glutaminowego hamują proliferację ludzkich limfocytów T wywołaną przez fitohemaglutyninę, a ponadto glutaminian moduluje sekrecję różnych cytokin pozapalnych [29].

Warto podkreślić, że masywny rozplęm synowialnych fibroblastów, podobny do proliferacji nowotworowej, jest jedną z charakterystycznych zmian obserwowanych w błonie maziowej stawów w reumatoidalnym zapaleniu stawów, odpowiedzialną za procesy niszczenia struktur stawowych.

Perspektywy

Antagoniści glutaminianergiczni są nową grupą substancji o wielu właściwościach biologicznych, m. in. działaniu przeciwdrgawkowym, uspokajającym, neuroprotekcynym, antyproliferacyjnym i przeciwbólowym. Poznanie tych właściwości stanowi bodziec do prowadzenia badań eksperymentalnych i klinicznych nad ich zastosowaniem w terapii różnych schorzeń układu nerwowego, m.in. choroby Alzheimera, uzależnień od le-

ków i alkoholu. W 2002 r. FDA zarejestrował pierwszy lek aprobowany do stosowania w zaawansowanej fazie choroby Alzheimer'a – memantynę. Memantyna, będąca antagonistą receptora NMDA, jest nowym lekiem w tym wskazaniu, niemniej jednak jest to lek znany od dawna, którego mechanizm opiera się na udowodnionym hamowaniu działania EAA i tym samym na potencjalnym wpływie neuroprotekcynym. Obecnie trwające badania kliniczne mają udowodnić skuteczność memantyny, także we wcześniejszych fazach choroby Alzheimer'a.

Wobec przesłanek wskazujących na obecność EAA i ich receptorów w stawach, można sugerować ich znaczenie w fizjologii i patologii narządu ruchu.

Piśmiennictwo

1. Orrego F, Villanueva S. The chemical nature of the main central excitatory transmitter: a critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. *Neuroscience* 1993; 56: 539-55.
2. Cotman CW, Anderson AJ. A potential role for apoptosis in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 1995; 10: 19-45.
3. Vetulani J. Uzależnienia lekowe na przetomie wieków. W: *Neuropsychofarmakologia. Dziś i jutro*. Bijak M, Lasoń W (red.). Instytut Farmakologii PAN, 2000: 263-332.
4. Collingridge GL, Lester RA. Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. *Pharmacol Rev* 1989; 40: 143-210.
5. Honore T. Excitatory amino acid receptor subtypes and specific antagonists. *Med Res Rev* 1989; 9: 1-23.
6. Kessler M, Terramani T, Lynch G, et al. A glycine site associated with N-methyl-D-aspartic acid receptors: characterization and identification of a new class of antagonists. *J Neurochem* 1989; 52: 1319-28.
7. Dobrogowski J. Patomechanizm bólu przewlekłego. W: *Medycyna bólu*. Dobrogowski J, Wordliczek J (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2004: 38-48.
8. Sato K, Kiyama H, Park HT, et al. AMPA, KA and NMDA receptors are expressed in the rat DRG neurones. *Neuroreport* 1993; 4: 1263-5.
9. Carlton SM. Peripheral excitatory amino acids. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 52-6.
10. Liu H, Wang H, Sheng M, et al. Evidence for presynaptic N-methyl-D-aspartate autoreceptors in the spinal cord dorsal horn. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8383-7.
11. Shigemoto R, Ohishi H, Nakanishi S, et al. Expression of the mRNA for the rat NMDA receptor (NMDAR1) in the sensory and autonomic ganglion neurons. *Neurosci Lett* 1992; 144: 229-32.
12. Carlton SM, Hargett GL, Coggeshall RE. Localization and activation of glutamate receptors in unmyelinated axons of rat glabrous skin. *Neurosci Lett* 1995; 197: 25-28.
13. Kinkelin I, Brocker EB, Koltzenburg M, et al. Localization of ionotropic glutamate receptors in peripheral axons of human skin. *Neurosci Lett* 2000; 283: 149-52.
14. Follenfant RL, Nakamura-Craig M. Glutamate induces hyperalgesia in the rat paw. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 49P.
15. Zhou S, Bonasera L, Carlton SM. Peripheral administration of NMDA, AMPA or KA results in pain behaviors in rats. *Neuro Report* 1996; 7: 895-901.
16. Lovinger DM, Weight FF. Glutamate induces a depolarization of adult rat dorsal root ganglion neurons that is mediated predominantly by NMDA receptors. *Neurosci Lett* 1988; 94: 314-20.
17. Neugebauer V. Metabotropic glutamate receptors-important modulators of nociception and pain behavior. *Pain* 2002; 98: 1-8.
18. Svensson P, Cairns BE, Wang K. Glutamate-evoked pain and mechanical allodynia in the human masseter muscle. *Pain* 2003; 101: 221-7.
19. Carlton SM, Coggeshall RE. Inflammation-induced changes in peripheral glutamate receptor populations. *Brain Res* 1999; 820: 63-70.
20. Du J, Zhou S, Coggeshall RE, et al. N-methyl-D-aspartate-induced excitation and sensitization of normal and inflamed nociceptors. *Neuroscience* 2003; 118: 547-62.
21. Lawand NB, Willis WD, Westlund KN. Excitatory amino acid receptor involvement in peripheral nociceptive transmission in rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 324: 169-77.
22. McNearney T, Speegle D, Lawand N, et al. Excitatory amino acid profiles of synovial fluid from patients with arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 739-45.
23. Lawand NB, McNearney T, Westlund KN. Amino acid release into the knee joint: key role in nociception and inflammation. *Pain* 2000; 86: 69-74.
24. McNearney T, Baethge BA, Cao S, et al. Excitatory amino acids, TNF-alpha, and chemokine levels in synovial fluids of patients with active arthropathies. *Clin Exp Immunol* 2004; 137: 621-7.
25. Lawand NB, Reddig WJ, Cashin AE, et al. NMDA receptors and associated signaling pathways: a role in knee joint blood flow regulation. *Eur J Pharmacol* 2004; 499: 155-61.
26. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283: 70-4.
27. Olney JW, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, et al. Drug-induced apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Brain Pathol* 2002; 12: 488-98.
28. Rzeski W, Ikonomidou C, Turski L. Glutamate antagonists limit tumor growth. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1195-2000.
29. Lombardi G, Miglio G, Dianzani C, et al. Glutamate modulation of human lymphocyte growth: in vitro studies. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318: 496-502.