



Ağrı Patofizyolojisinde Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanallarının Rolü

Role of Voltage-Gate Calcium Channels in Pain Pathophysiology

Mustafa Emre

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ABSTRACT

The perception and processing of painful stimuli in afferent sensory neurons depends on the variety of voltage, ligand-gated and receptor-controlled calcium channels, including sodium, calcium, P2X class purinergic receptors, transient receptor potential (TRP) channels and G-protein coupled receptor (GPCR) channels. The pathophysiology of the pain is quite complex, and the fact that, nowadays there are some difficulties on identification of exact reason of pain, developing right therapeutic approaches and effective continuity of the approaches. Calcium channels in the afferent pathway are thought to play a role in cell signaling beyond electrical activity. A large number of voltage-gated calcium channels are involved in primer afferent pain signal transduction. Among the calcium channel family, N and T-type calcium channels play the most critical role. For this reason, they have been very strongly involved in therapeutic targets. In this review, the role of voltage-gated calcium ion channels in pain physiopathology has been reviewed.

Key words: pain; voltage-gated calcium channels; pathophysiology

ÖZET

Afferent duyu nöronlarında ağırlı uyanların algılanıp işlenilmesi, sodyum, kalsiyum, P2X sınıfı purinerjik reseptörler, geçici reseptör potansiyel (TRP) kanalları ve G-protein bağlı reseptör (GPCR) kanallarının dâhil olduğu voltaj, ligand kapılı ve reseptör kontrollü kalsiyum kanallarının çeşitliliğine bağlıdır. Ağrının patofizyolojisi oldukça karmaşıktır, günümüzde ağrının nedeninin belirlenmesi, doğru tedavi yaklaşımlarının bulunması ve uygulanan tedavilerin etkin bir şekilde sürdürülebilmesinde zorluklar yaşandığı bir gerçektir. Afferent ağrı yolunda yer alan kalsiyum kanallarının, hücre sinyalleşmesinde elektriksel aktivitenin de ötesinde rol üstlendiği düşünülmektedir. Primer afferent ağrı sinyal iletiminde çok sayıda voltaj kapılı kalsiyum kanalı yer alır. Kalsiyum kanal ailesi arasında N ve T-tipi kalsiyum kanalları en kritik role sahiptir. Bu nedenle, çok güçlü bir şekilde terapötik hedefler arasında yer almışlardır. Bu derlemede, ağrı fizyopatolojisinin de voltaj kapılı kalsiyum iyon kanallarının rolü gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: ağrı; voltaj kapılı kalsiyum kanalları; patofizyoloji

Giriş

Kalsiyum, canlı hücrelerin işlevlerini ve yapılarını sürdürebilmeleri için gerekli bir iyonudur. İskelet ve damar düz kasının kasılması/gevşemesi, hücre zarının uyarılabilirliği, transmitterlerin salınımı, hücre bölünmesi, hücre motilite, hormon sekresyonu, nöronal iletim, hücre sinyalizasyonu, protein döngüsü, gen ekspresyonu, gelişim ve programlı hücre ölümü (apoptoz) gibi süreçlerde kalsiyumun işlevsel açıdan önemli bir modülatör olduğu bilinmektedir¹.

Hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonu [Ca^{+2}], birçok hücre işlevi düzenleyen bir sekonder haberci olması nedeniyle konsantrasyonu kontrollü bir şekilde düzenlenmektedir. Bu düzenleme süreçlerinde rol alan kalsiyum kanalları, hücre içi Ca^{2+} akımını düzenleyerek hücre içi metabolik olayları regüle ederler². Kalsiyum sinyali değişik hastalık ve analjezi durumlarında yeniden biçimlendiği için kalsiyum kanal ve pompaları plastisitesine bağlı olarak terapötik hedef seçilmektedir. Elektrobiyofizik ve farmakolojik araştırmalarla çeşitli hücre tiplerinde farklı tiplerde kalsiyum kanalları tanımlanmış ve moleküler klonlama teknikleri kullanılarak kanalların alt birimlerini kodlayan gen lokasyonları ortaya çıkarılmıştır³⁻⁵. Kalsiyum kanalları, iyon kanalı reseptörleri, G-protein bağlı reseptörler, ikincil haberciler (cAMP, cGMP, IP₃, DAG, Ca), protein kinaz gibi yolaklar, kanallar ve moleküller kalsiyum sinyalini alma ve iletime mekanizmaları fizyoloji ve patofizyolojide çok önemli roller üstlenmişlerdir⁶.

L-Tipi Kalsiyum Kanallarının Afferent Ağrı Sinyalleri ile İlişkisi

L-tipi kalsiyum kanalları; $Ca_v1.1$ (α_{1S}), $Ca_v1.2$ (α_{1C}), $Ca_v1.3$ (α_{1D}) ve $Ca_v1.4$ (α_{1F}) dört üyeli bir alt aileden

Mustafa Emre, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye, Tel. 0536 486 96 69 Email. memre@cu.edu.tr
Geliş Tarihi: 04.06.2018 • Kabul Tarihi: 23.07.2018

oluşur. $Ca_v1.1$, $Ca_v1.2$ ve $Ca_v1.3$ kalsiyum kanallarının özellikleri tam olarak karakterize edilmiş ancak, $Ca_v1.4$ voltaj kapılı kalsiyum kanalının (VKKK) özellikleri ise tam olarak karakterize edilememiştir. $Ca_v1.2$ ve $Ca_v1.3$ kanalları çok farklı aktivasyon eşiklerine sahiptir. Ekstraselüler kalsiyumun fizyolojik konsantrasyonlarında, $Ca_v1.3$ kanallar yaklaşık-55 mV'de, yani $Ca_v1.2$ 'ye kıyasla yaklaşık-25 mV daha fazla hiperpolarize bir voltajda aktive olmaya başlar. Düşük eşikli L-tipi $Ca_v1.3$ kanal genini içermeyen farelerde, sinüs bradikardisi ile karakterize sinoatriyal düğüm disfonksiyonu olduğu görülmüştür. Bu durum bize $Ca_v1.3$ (α_{1D}) L-tipi kalsiyum kanallarının, sinoatriyal düğümdeki düşük eşikli depolarizasyonlara aracılık ettiğini göstermiştir^{1,7}.

L-tipi kalsiyum kanalları, uzun süredir kardiyak miyositlerde Ca^{2+} regülasyonunun ve kasılmanın önemli bir bileşeni olarak bilinirler. L-tipi kalsiyum kanallarının blokerleri ve aktivatörleri dâhil olmak üzere çok sayıda küçük moleküllü modülatörü keşfedilmiştir. Kalsiyum kanal blokerleri kardiyovasküler ve hipertansif hastalıkların klinik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bunlar; dihidropiridinler (nifedipin), fenilalkilaminler (verapamil) ve benzotiazepinler (diltiazem) olmak üzere üç genel gruba ayrılırlar⁸.

Nöron ve endokrin hücrelerden izole edilen $Ca_v1.3$ klonlarının akım-voltaj özelliklerinin, sinoatriyal düğümde bulunan $Ca_v1.3$ L-tipi kalsiyum kanalları ile benzer olduğu gösterilmiştir⁹. Dihidropiridin antagonisti nifedipin, nöronal L-tipi kanalları incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Nöronlarda tüm hücre L-tipi kalsiyum akımının, dihidropiridin antagonistlerince inhibe edildiği gösterilmiştir¹⁰. $Ca_v1.3$ L-tipi kanallar, $Ca_v1.2$ kanallarına göre daha hızlı kinetikle açılır ve kapanır¹¹.

Farelerde işitme kaybı veya düşük eşikli aktive edici kalsiyum akımının yokluğu, kohleanın iç tüy hücrelerinde $Ca_v1.3$ 'ünün ekspresyonunda azalma ile bağlantılı olduğu görülmüştür¹². Nöronlarda L-tipi kalsiyum kanal akımı; nörotransmitter salınımı, sayısız hücre içi fonksiyonlar için Ca^{2+} bulunabilirliği ve Ca^{2+} ile aktive edilmiş potasyum kanalları gibi diğer iyon kanallarının düzenlenmesi de dâhil olmak üzere çok sayıda nöronal fonksiyona önemli oranda katkıda bulunurlar. Arka kök ganglionda (DRG) çok sayıda L-tipi kalsiyum kanal (Ca_v1) alt türü eksprese edilmiş olmasına rağmen afferent ağrı yolunda L tipi kalsiyum kanallarının rolü konusunda çok az sayıda kanıt vardır. Bu nedenle, afferent ağrı sinyalizasyonunda L-tipi kalsiyum

kanallarının postsinaptik rolü tam olarak bilinmediği için terapötik olarak ne derecede hedeflenebileceği de belli değildir¹³.

Afferent Ağrı Yolunda N-Tipi ($Ca_v2.2$) Kalsiyum Kanalların Rolü

N-tipi kalsiyum kanalları hemen hemen sadece nöronal dokuda eksprese edilmiş ve presinaptik sinir terminallerinde yoğunlaşmış olup nörotransmitterlerin serbest bırakılmasını tetikler. N-tipi kalsiyum kanallarını içeren bu tür sinapslar spinal kordun dorsal boynuzunda lokalize olmuş olan primer afferent liflerin terminalleri için de geçerlidir¹⁴. Sinir sisteminde çok çeşitli fizyolojik işlevlere katkıda bulunan N-tipi kalsiyum kanalları, öncelikle presinaptik sinir terminallerinde, nöronal dendritlerde ve nöroendokrin hücrelerde bulunmakta olup sinir uçlarının depolarizasyonu sonucunda nörotransmitter salımına neden olmaktadır¹⁵.

N-tipi kanallar, ağrı algılamasından sorumlu olan DRG nöronlarında orta büyüklükte A δ tipi lifler (>45°C veya <5°C) ve küçük çaplı C-tipi liflerinde yoğun bir şekilde dağılmışlardır. Santral sinir sistemi, periferel nöronlar ve sinir kas kavşağında yer alan N-tipi kalsiyum kanal aktivitesinin inhibe edilmesi, sinir iletiminin yavaşlamasına ve dolayısıyla analjeziye neden olur. Bu özelliğiyle bu kanalların modülasyonu kronik ağrının terapötik etkisine büyük katkı sağlamaktadır¹⁶. N-tipi kalsiyum kanallarını bloke eden peptidler, analjezide aracılık etmede oldukça etkilidir. Koni salyangozlarının zehirli toksinlerinden -konotoksin (Ziconotide), tanımlanan ilk N-tipi VKKK bloke edici peptittir¹⁷. Ziconotide, kronik ağrı tedavisinde 2004 yılında FDA tarafından intratekal kullanım için onaylanmış olan ω -konotoksin MVIIA'dan türetilen bir inhibitördür. Yapılan bir çalışmada ziconotide kullanımının, ameliyat sonrası hastalarda morfin tüketimini azalttığı ve ağrı skorlarını düşürdüğü saptanmıştır¹⁸. Daha sonraki klinik araştırmalarda ziconotide'nin, kanser, AIDS ve diğer kötü olmayan ağrı sendromları bulunan hastalarda ağrı skorlarında belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir¹⁹. N-tipi kalsiyum kanallarını bloke etmek için Ziconotide (Prialt™) gibi kalsiyum kanal inhibitörlerinin intratekal enjeksiyonun, çeşitli hastalıklardan kaynaklanan kronik ağrının hafifletilmesini sağladığı gösterilmiştir¹⁸⁻²⁰. Bu sonuçlara göre, N-tipi kanallarının yeni analjeziklerin geliştirilmesi için potansiyel olarak uygulanabilir ilaç hedefleri arasında

olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmalarda osteoartrit, diyabetik nöropati ve kanserden kaynaklanan ağrıyı gidermek için N-tipi peptid blokerlerinin kullanıldığı gösterilmiştir^{21,22}.

İntratekal olarak enjekte edilen N-tipi kalsiyum kanal blokerlerinin (ω -konotoksin) daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle, opioid ilaçlardan daha faydalı olduğu kanıtlanmıştır¹⁸. ω -konotoksin GVIA (Ziconotide) morfinle kombinasyon halinde kullanıldığında morfinin anti-nosiseptif etkisini artırdığı bulunmuştur²³.

Zikonotide'nin en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, uyuşukluk, yürüyüş anormallikleri, mide bulantısı ve postural hipotansiyon dâhil olmak üzere merkezi sinir sistemine ait etkilerdir. Herhangi bir bağımlılık ya da tolerans oluşturmadığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda görülen alışılmadık bir yan etkisi, kreatin kinaz düzeylerindeki yükselmedir; zikonotid kullanan hastalarda serum kreatin kinaz düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir²³. Daha düşük başlangıç dozu ile başlanan ve kademeli doz artışlarında hastalarda oluşan yan etkilerin daha düşük olduğu bildirilmiştir²⁴. Ziconotidin en büyük dezavantajı intratekal uygulama yoludur. İntravenöz uygulamada sempatik iletim blokajı doz ile ilişkili olmak üzere ortostatik hipotansiyona neden olduğu gösterilmiştir²⁵. İntratekal uygulama, global N-tipi VKKK blokajıyla ilgili diğer yan etkileri en aza indirmek için kullanılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir^{22,23}. İntratekal leconotide'nin kanser ağrısı üzerindeki etkileri ve leconotidin intravenöz kullanımına ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır²⁶.

N-tipi kalsiyum kanallarının işlevleri G-proteinler gibi reseptörlere bağlı sekonder haberci sistemler tarafından değiştirilebilir. Bu tip kanallar hipokampal piramidal nöronların soma, dentrit ve dentritik uçlarında lokalize oldukları gibi kalp ve böbrek fonksiyonlarıyla da ilişkili oldukları bildirilmiş ve farklı dokularda farklı elektrobiyofiziksel özellikler sergiledikleri gösterilmiştir^{27,28}. Nosiseptörler ve arka boynuz hücreleri arasındaki sinaptik ileti santral duysal sinir sonlanmalarından salınan kimyasal nörotransmitterler ile gerçekleşir (Şekil 1).

Glutamat salınımı arka boynuz nöronlarında AMPA-tip glutamat reseptörlerini aktive eder. Glutamatın etkisi sınırlıdır ve ortamdan nöronal veya glial uptake ile uzaklaştırılabilir. Birçok nöropeptid içerisinde en çok çalışılan P maddesidir. P maddesi doku hasarı veya

periferik sinirlerin yoğun uyarımı sonucu, C tipi liflerden salınır. P maddesi, glutamatın etkinliğini artırıp uzattığı düşünülmektedir^{29,30}.

Ağrıda Yardımcı Kalsiyum Kanal Alt Birimi $\alpha_2\delta$ 'nin Rolü

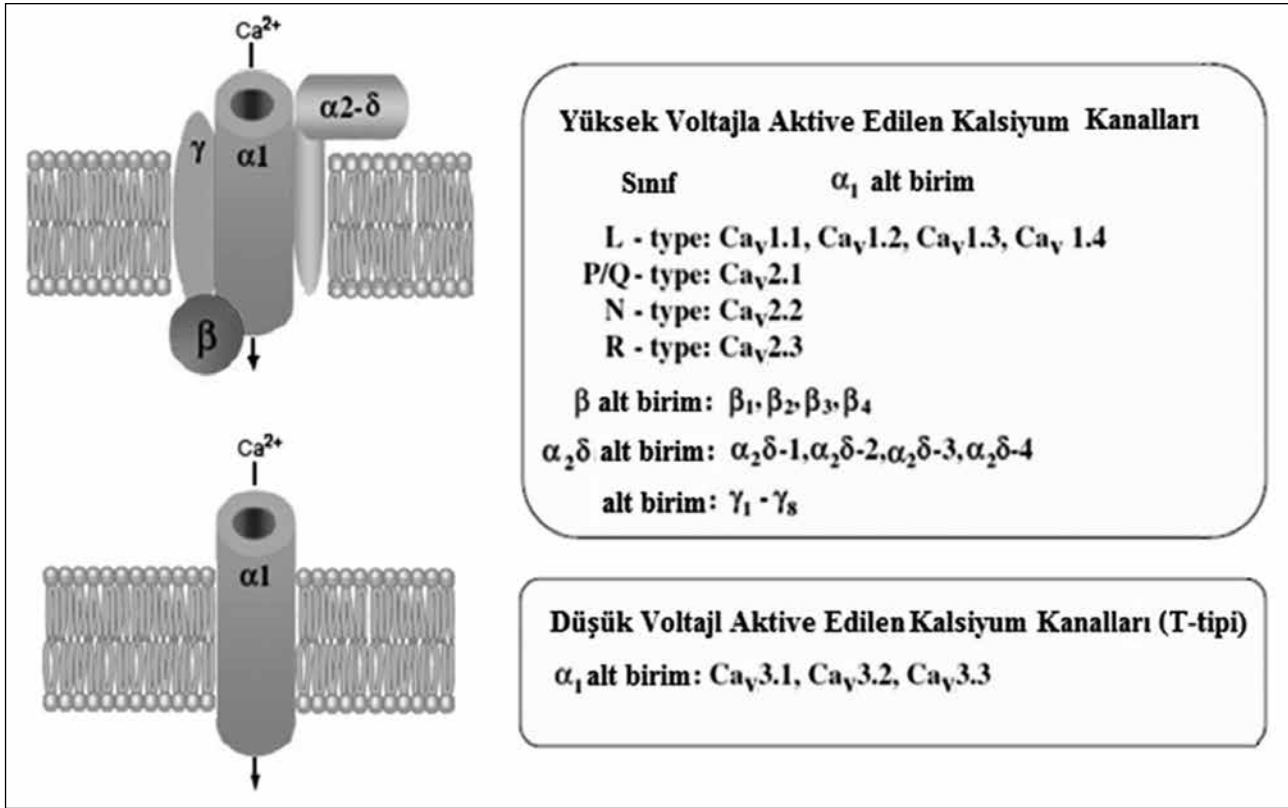
Kalsiyum kanal alt birimi $\alpha_2\delta$ VKKK'nın işlevine büyük katkı sağladığı için $\alpha_2\delta$ ligandları kalsiyum kanal trafiğini değiştirmektedir. Şu ana kadar $\alpha_2\delta$ için belirlenmiş dört geni vardır. $\alpha_2\delta$ -1 ve $\alpha_2\delta$ -2 altbirimleri ağırlıklı olarak küçük dorsal kök gangliyon nöronlarında olduğu gösterilmiştir. Ağrıda rol aldığı gösterilmiş olan $\alpha_2\delta$ -1 kanal alt birimi gabapentini bağlamaktadır. $\alpha_2\delta$ -1 kanal alt birimi nöropatik ağrı hayvan modellerinde dorsal kök gangliyonları ve spinal kord nöronlarını regüle ettiği deneysel olarak gösterilmiştir³¹.

Bugün diyabet ve spinal kord yaralanmaları ile oluşan nöropatik ağrı için en sık verilen kalsiyum kanal modülatörleri gabapentinoidler, gabapentin ve pregabalindir. Gabapentin ve daha yeni bir türev olan pregabalin yapısal olarak GABA analogu olarak tasarlanmıştır. Gabapentin, GABA reseptörleri yerine yardımcı voltaj kapılı kalsiyum kanalının alt birimi olan $\alpha_2\delta$ için bir ligand olarak tanımlanmıştır³². Pregabalinin merkezi sinir sistemindeki voltaj kapılı kalsiyum kanallarında bulunan $\alpha_2\delta$ proteinine yüksek oranda bağlanan bir bileşik olduğu gösterilmiştir³³. Pregabalin noradrenalin, glutamat ve P maddesi dâhil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azalttığı gösterilmiştir³⁴.

Hüresel seviyede, gabapentinoidlerin transmitter salınımını nasıl bozduğu tam olarak bilinmemektedir, ancak kanal aktivasyonunu doğrudan blokladığı son derece zor görünmektedir. Gabapentin ve pregabalinin, nöropatik ağrı tedavisinde ilk sırayı aldığı kabul edilmektedir³⁵. Gabapentin ve pregabalin'in oluşturduğu yan etkiler kademeli doz titrasyonu ile merkezi sinir sistemi etkileri azaltılabilmektedir. Pregabalin, FDA tarafından fibromiyalji tedavisi için onaylanan ilk ilaçtır. Klinik çalışmalarda pregabalin'in fibromiyalji olan hastalarda ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığına dair yayınlar mevcuttur³⁶.

N-Tipi Kalsiyum Kanal İnhibitörlerinin Analjezik Etkileri

Deniz salyangozu (*Conus geographus*) avını yakalamak ve kendisini savunmak için bir takım peptid yapıda toksinlere sahiptir. N-tipi kalsiyum kanallarının ayırt

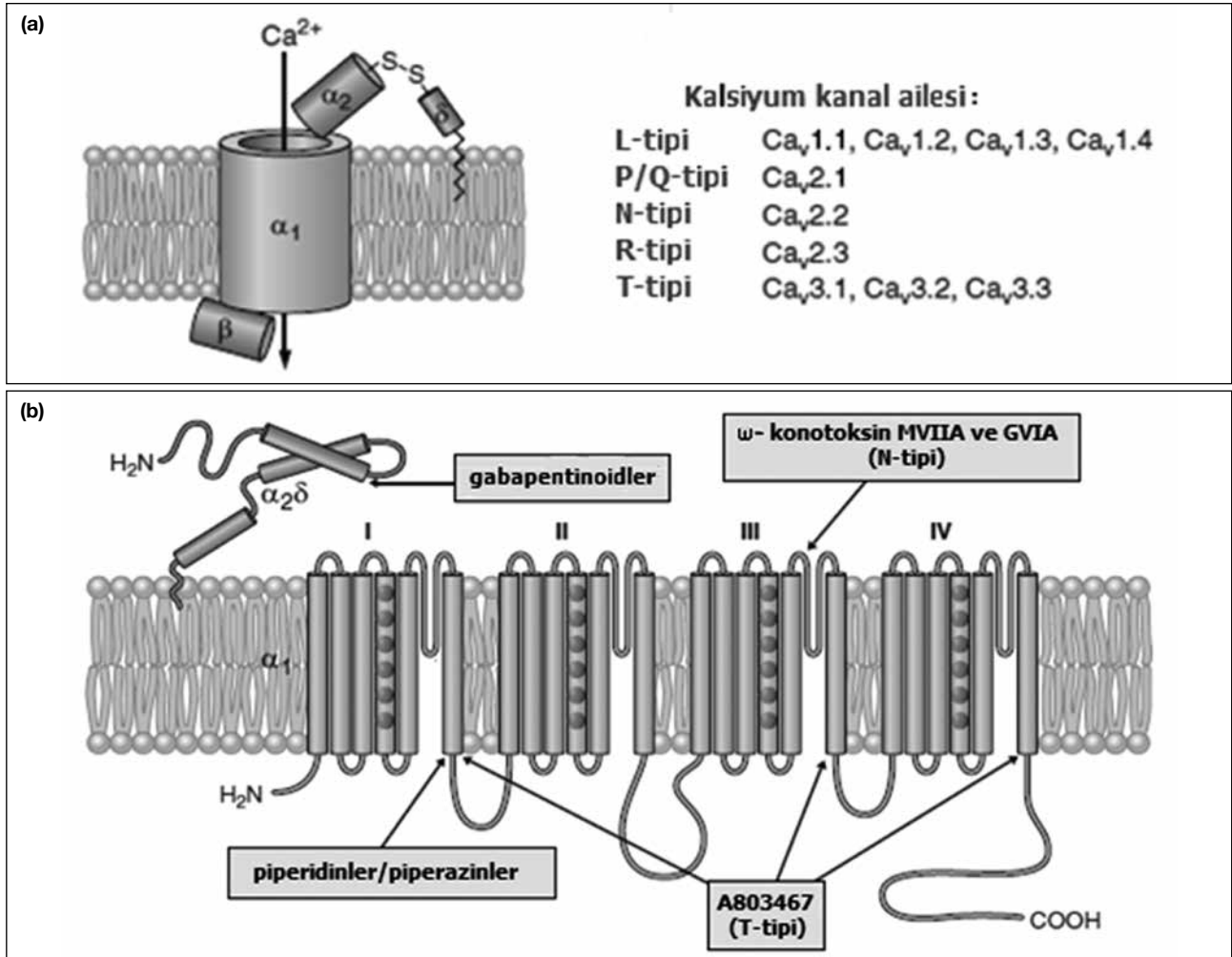


Şekil 1. Nöronal voltaj kapılı kalsiyum kanallarının bileşimi. Yüksek gerilimle aktive edilmiş (HVA) kalsiyum kanalları heteromerik bir kompleks gerilim sensörü ve gözenek bölgesini içeren ve bilinen farmakolojik ajanların hedefi olan geniş bir (200–260 kDa) gözenek oluşturan α_1 alt biriminden oluşur. Memeli genomunda tanımlanmış on tane α_1 alt birim geni vardır. Nöronal HVA kalsiyum kanalları, aktivasyon, inaktivasyon ve kinetik özellikler, ikinci mesajcılığın düzenlenmesi gibi bir dizi kanal işlevinin modüle edilmesine katkıda bulunan yardımcı bir β alt birimi ve $\alpha_2\delta$ alt birim den oluşurlar. İskelet kasından biyokimyasal tekniklerle izole edilen HVA L-tipi kalsiyum kanalı ($Ca_v1.1$), büyük bir makromoleküler kompleks oluşturmak için α_1 alt birimi ile bir araya gelen β , $\alpha_2\delta$ ve γ diye bilinen alt birimleri içerir. Düşük voltajla aktive edilen (LVA veya T-tipi) kalsiyum kanallarının biyofiziksel, farmakolojik ve düzenleyici özellikleri bilinmektedir. Bu T-tipi (Ca_v3) kalsiyum kanalların, tek başına bir α_1 alt birimden oluşmuş olduğu bilindiği halde henüz diğer alt birimleri biyokimyasal olarak saflaştırılmamıştır⁵.

edici özelliklerinden birisi, *Conus geographus*'dan izole edilen ve bir peptid toksini olan ω -konotoksin GVIA'ya karşı duyarlı olmalarıdır³⁷. Konotoksinler, değişik tiplerdeki kalsiyum iyon kanalları ve reseptör aralığının güçlü inhibitörleridir. Yapısal olarak 27 amino asitten oluşan ω -konotoksin GVIA, üç disülfid bağının oluşumundan dolayı katı bir omurga yapısına sahiptir ve $Ca_v2.2$ (α_1B) kanal gözenekliğini dıştan tıkamak suretiyle kalsiyum akımını bloke ederek analjeziye neden olmaktadır (Şekil 2)³⁸.

25 amino asitli N-tipi kanal bloke edici diğer bir toksin ise, *Conus magus* salyangozundan izole edilmiştir ve ω -conotoxin MVIIA" olarak adlandırılmıştır³⁹. GVIA'da olduğu gibi, bu peptid intratekal olarak verildiğinde güçlü bir analjeziye neden olduğu gösterilmiştir⁴⁰. Konotoksin MVIIA toksini insanlarda ağrı tedavisinde terapötik amaçlı kullanılmasına izin

verilmiştir. *Prialt* (ω -conotoxin MVIIA) ticari ismi altında kronik ağrısı ve refrakter kanser ağrısı olan hastaları tedavi etmek için insanlarda kullanım için onaylanmıştır⁴¹. Bununla birlikte, bu peptid kanbeyin bariyerini kolaylıkla geçemediği için, intratekal olarak bir mini pompanın implantasyonu ile verilmesi gerekir. Dar bir terapötik pencereye sahip olan *Prialt*'in özellikle baş dönmesi, görme bulanıklığı, hipotansiyon ve bellek sorunları gibi yan etkileri olduğu bildirilmiştir⁴². *Conus fulman* ve *Conus catus marina* salyangozlarından izole edilmiş olan, ω -konotoksin FVIA, CVID, CVIE ve CVIF olarak bilinen peptitler N-tipi kalsiyum kanallarını kuvvetli bir şekilde inhibe eder ve antinösetif etki gösterir⁴³. Özellikle ω -konotoksin CVID insan denemelerinde test edilmiştir ve *Prialt*'a göre daha geniş terapötik pencereye sahip olduğu görülmüştür⁴⁴.



Şekil 2. a, b. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının moleküler yapısı: Yüksek voltajla aktive edilmiş (HVA) kalsiyum kanalları, Ca_vα₁, Ca_vβ ve Ca_vα₂-δ alt birimleri; Ca_vα₁ alt birimlerinin doğası kalsiyum kanalının alt tipini belirler (a). Kalsiyum kanal alt birimlerinin membran topolojisi, kanalda analjezikler için bilinen hedefler ve kalsiyum kanal antagonistinin bağlanma bölgeleri gösterilmiştir (b). Gabapentin ve pregabalin gibi gabapentinoidler, Ca_vα₂-δ alt birime bağlanarak etkileşime girerler. ω-konotoksin ve piperidinler gibi klasik kanal antagonistleri Ca_vα₁ altbirimi ile etkileşime girerler. ω-agatoksin kanalın voltaja duyarlı alanını bloke ederken ω-conotoksin doğrudan kalsiyum kanalının gözenegini bloke etmektedir¹¹.

Ağrı İletiminde T-Tipi (Ca_v3) Kalsiyum Kanallarının Rolü

N-tipi kanallara kıyasla T-tipi kalsiyum kanalları çok daha yaygın olarak çalışılıp incelenmiştir. Kalsiyum kanalları arasında elektrobiyofizik farklılıklar bulunmakla birlikte, en belirgin ayrımlar T ve diğer kanal türleri arasındadır. T-tipi kanalların aktifleştirilmesi için sadece küçük depolarizasyonlar gerekir ve düşük voltajla aktifleştirilmiş (LVA) olarak bilinirler. T-tipi kalsiyum kanalları yapısal olarak, voltajla aktive edilmiş kalsiyum kanallarının benzersiz bir sınıfını temsil etmektedir. Daha düşük eşığe sahip olan T-tipi

kanalları aktivasyon ve inaktivasyonu için düşük voltaja ihtiyaç duymaktadırlar. Ca_v1.2, Ca_v1.3 ve Ca_v2.2 kanalları, Ca_v3.1 T-tipi kanallardan daha hızlı bir şekilde kapanırlar⁴⁵. T-tipi kalsiyum kanallarının özellikle inaktivasyonları çok hızlı olduğu için sadece kısa süreliğine kalsiyum akımına müsaittirler. Düşük voltajla aktive olan T-tipi kanallar ilk olarak sıçan ve civciv duyu nöronlarında tanımlanmıştır. Aynı zamanda, iskelet kası, nöroendokrin hücreler, talamik nöronlar, uyarılmayan fibroblastlar, osteoblastlar ve astrositler gibi hücrelerde de tanımlanmıştır¹. Ayrıca, Ca_v3.2 ve Ca_v3.1 T-tipi kalsiyum kanalları hipokampal ve sebellar nöronlardan da eksprese edilmiştir⁴⁶. Birçok

dokuda bulunmasına rağmen sinoatrial düğüm, atrioventriküler düğüm, santral ve periferik nöronal hücre, retina, kalp, böbrek, pankreas, plasenta, testis ve düz kaslarda daha çok yoğunlaştığı gösterilmiştir^{28,47}. T-tipi (Ca_v3) kalsiyum kanallarının elektrobiyofiziksel karakteristikleri göz önüne alındığında, nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesinde en uygun olanı olduğu görülür. T-tipi (Ca_v3) kalsiyum kanalları nöronlardaki uyarı rollerine ek olarak, hormon salınımı, kas kontraksiyonunun düzenlenmesi, koku alma, hücresel farklılaşma, proliferasyon ve sekretuar gibi süreçlere katkıda bulunur⁴⁸. T-tipi kalsiyum kanalları, merkezi ve periferik sinir sistemleri yoluyla nöronların elektrik, kimyasal ve plastisite özelliklerini şekillendirmede kritik rol oynarlar. DRG nöronlarında $Ca_v3.1$ T-tipinin düşük oranda eksprese edilmiş olması, periferik ağrı mekanizmalarında bu kalsiyum kanalının minimal bir rol üstlendiğini düşündürmektedir. Talamusta yüksek oranda eksprese edilmiş olması ise en azından visseral ağrı ile ilişkili olarak, merkezi ağrı tedavisinde önemli bir rol oynayacağını akla getirmektedir. Kısacası, $Ca_v3.1$ T-tipi kalsiyum kanalı anti-nosiseptif kapasite bakımından merkezi bir rol üstlenmiş durumdadır. Çocukluk çağı epilepsi ve yaygın idiyopatik epilepsili hastalarda $Ca_v3.2$ kanalında bir takım noktasal mutasyonlar olduğu tespit edilmiştir⁴⁹. Spinal sinir hasarı⁵⁰, diyabetik nöropati⁵¹ ve mekanik sinir hasarında⁵² afferent ağrı sinir liflerinde T-tipi kalsiyum kanal aktivitesi artar.

Diyabetik nöropati durumunda, T-tipi kalsiyum kanal aktivitesinin bloke edilmesi hiperaljezi/antinosiseptif etki sağlar⁵¹. T tipi kanalların ağrıdaki rolü ile ilgili bir dizi soru vardır ve halen çözülmemiştir. Bu sorulardan ilki, T-tipi kanalların ağrı sinyalizasyonuna nasıl katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Sinyalizasyon işlemi ile ilgili aşağıda verilen bazı olasılıkların olabileceği düşünülmektedir. 1) Afferent ağrı lifleri için ateşleme eşliğinin düşürülmüş olması, 2) Primer afferent sinapslarda nörotransmitter salınımına doğrudan bir katkıda bulunmuş olması, 3) T-tipi kalsiyum kanalların mekanik sensörler olarak doğrudan bir fonksiyon gösterilmiş olması, 4) Ağrı ile bağlantılı olan ERK gibi enzimlerin aktivasyonu⁵³ ve 5) Farklı tip CNS nöronları için tarif edildiği gibi voltaj ve kalsiyum ile aktive edilmiş potasyum kanalları veya diğer iyon kanal tipleri ile etkileşerek ağrı sinyalizasyonuna katkıda bulunabileceği olasılığı düşünülmektedir^{30,54}.

T-tipi kalsiyum kanalları, talamokortikal patlama davranışlarını kontrol etmek ve yavaş dalga uyku

düzeniyle ilişkili diken dalga deşarjlarını oluşturmak da dâhil olmak üzere sinir sistemi fonksiyonlarında bir takım kritik rol oynamaktadır. T-tipi kalsiyum kanallarının akut ve nöropatik nosiseptif davranışlara çeşitli yollarla katkıda bulunduğu yönünde çok sayıda kanıt vardır. $Ca_v3.2$ T-tipi kalsiyum kanalı, akut ve nöropatik modellerde pro-nosiseptif bir tarzda primer afferent seviyesinde etki etmektedir⁵⁵. Mevcut klinik ajanların bazı sınıfları seçici olarak T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederken, henüz mevcut alt tipleri için spesifik ilaçlar geliştirilememiştir. T-tipi VKKK blokörleri ethosuximide ve mibefradil, hayvan ağrı modellerinde ağrı yanıtlarını azaltmaktadır⁵⁶. Şimdilik, etosüksimit klinikte kullanılabilen tek T-tip VKKK 'dir. Etosüksimit talamusta T-tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında akımı azaltma yoluyla etki ettiği gösterilmiştir⁵⁶.

Epilepsi, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklar, nöropatik ağrı ve migren baş ağrısı arasında mekanik ve farmakolojik olarak güçlü bir bağlantının mevcut olduğu görülmektedir. Bu patofizyolojik süreçlere katkıda bulunan T-tipi kalsiyum kanalları hedef alınmış olduğu bir gerçektir. Terapötik amaçlı T-tipi kalsiyum kanallarını seçici olarak hedef almak önemli bir ilgi olsa da bugüne kadar klinik kullanımda saf spesifik T-tipi kanal brokerlerinin olmadığı da bir gerçektir. Bu kritik farmakolojik kısıtlamaya rağmen, T-tipi kalsiyum kanalları da dâhil olmak üzere çoklu iyon kanalları ile etkileşime giren farklı ilaç grupları vardır. Bugün, seçici bir T-tipi kalsiyum kanalı blokörü olarak tanımlanan mibefradil ve etosüksimit en yaygın olarak kabul gören ajanlardır. T-tipi VKKK inhibitörleri, nöropatik ağrı modellerinde spinal ganglionun nöronal yanıtlarını azaltır^{57,58}. Ağrıyı hafifletmek için kullanılan T-tipi kanal brokerleri, sadece $Ca_v3.2$ 'nin $Ca_v3.1$ ve $Ca_v3.3$ kanallarına karşı veya bunların bazı kombinasyonlarına karşı afinitelerine bağlıdır. DRG hücrelerinde T-tipi VKKK eksitabilitesi ve akım yoğunluğu nöropatik ağrı modellerinde artış olduğu gözlenmiştir^{51,58}.

Hem T-tipi kalsiyum kanalları hem de kannabinoid reseptörleri primer afferent ağrı yolunda sinyalleşmeyi modüle ederler⁵⁹. Farklı biyofiziksel özelliklere sahip olan T-tipi kanalları, periferde hem akut hem de kronik nosiseptif davranışlara katkıda bulunduğu bildirilmektedir⁶⁰. T-tipi kalsiyum kanalları membran yerleşimli olan GPCR'lerin aktivasyonuna yanıt olarak birkaç farklı yoldan düzenlenir. Opioid veya kanabinoid reseptörleri gibi bazı GPCR'lerin aktivasyonu

antinosisepsiyonu indüklediği ve antinosiseptif etki gösterdiği bildirilmiştir. Bazı GPCR agonistlerinin, G protein sinyalleme yoluyla hareket etmek yerine, doğrudan T-tipi kanal aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir. Örneğin, endokannabinoid anandamid, T-tipi kanallarını güçlü bir şekilde bloke⁶¹. Özetle, kalsiyum kanal ailesi arasında bulunan, T-tipi kalsiyum kanalları ve özellikle de $Ca_v3.2$ izoformu, ağrı nöronal devrelerinin uyarılabilirliğinde kritik bir role sahip gibi görünmektedir ve terapötik hedefler olarak kuvvetli bir şekilde takip edilmektedir.

R Ve P/Q Tipi Kalsiyum Kanallar ve Afferent Ağrı Sinyalleri

Yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum kanal alt tipleri arasında yer alan R ($Ca_v2.3$) tipi kalsiyum kanallarının hiperpolarize olmaları, aktivasyon-inaktivasyon aralıkları ve hızlı inaktivasyon kinetiği de dâhil olmak üzere fonksiyonel düzeyde T-tipi kalsiyum kanallarına çok benzemektedir. T-tipi kalsiyum kanalları gibi, R-tipi kalsiyum kanalları da DRG nöronlarında nöronal uyarılda önemli görevler aldığı belirlenmiştir⁶². R-tipi kalsiyum kanalları bazı sinapslarda nörotransmitter salınımına katkıda bulunduğu da bildirilmiştir⁶³.

P/Q tipi VKKK, N-tipi VKKK gibi, dorsal boynuzdaki presinaptik terminallerde eksprese edilmişlerdir. Ağrıdaki N tipi VGKK'nin rolü hakkında çok sayıda kanıt vardır. Ancak P/Q tipi VGKK'nin rolü çok açık değildir. Merkezi sinir hücrelerinde nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde P/Q ($Ca_v2.1$) tipi kalsiyum kanalları önemli role sahiptir. Ataksiler (adalelerde koordinasyon bozukluğu) ve migrende P/Q tipi kalsiyum kanallarının rolü iyi bilinmesine rağmen⁶⁴, bu kanalların afferent ağrı sinyallerini iletilmesine dair çok az bilgi mevcuttur. Parsiyel epileptik nöbetler, nöropatik ağrı ve hareket bozukluklarının tedavisinde kullanılan gabapentin, dorsal boynuz sinapslarında P/Q-tipi kalsiyum kanal akımlarını azaltarak analjeziye katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁶⁵. Gabapentin, özellikle beyinde voltaja duyarlı P/Q-tipi kalsiyum kanallarının $\alpha_2\delta$ alt üniteleri ile birlikte bulunan bağlanma bölgelerine yüksek afinitesi vardır⁶⁶. P/Q-tipi kalsiyum kanal blokleri ω -AGA-IVA (örümcek zehiri)'nın topikal uygulaması, diz ekleminde innervasyon yapan nöronlarda inflamasyona bağlı oluşan ağrıyı inhibe ettiği saptanmıştır⁶⁵. P/Q-tipi kalsiyum kanalların, afferent ağrı yolunda nosiseptif sinyalizasyona katkıda bulunabileceğini gösteren kanıtlar olmasına rağmen N ve T-tipi kalsiyum kanallarına kıyasla çok daha sınırlı bir

rol oynamaktadır^{67,68}. R-tipi VKKK, spinal kordun dorsal boynuzu da dâhil olmak üzere sinir sistemi dokularında eksprese edilmiştir. R-tipi VKKK'nin spinal ve supraspinal mekanizmalar yoluyla hem nosiseptif hem de antinosiseptif ağrıyı düzenleme işlevini yürüttüğü düşünülmektedir⁶⁵. $Ca_v2.3$ kanalı için spesifik modülatörler geliştirildiğinde, epilepsi ve nörolojik bozukluklardan kaynaklanan ağrının tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiş olacaktır.

Özet olarak, birincil afferent ağrı sinyalizasyonunda birden fazla voltaj kapılı kalsiyum kanalı türleri rol almaktadır. Nörojenik ve miyojenik işlergeler göz önüne alındığında kalsiyum kanal ailesi arasında, N ve T-tipi kalsiyum kanalları en kritik role sahip olmaları nedeniyle terapötik hedefler arasında yer almaktadırlar.

Kaynaklar

1. Emre M. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve moleküller özellikleri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2018;27(1):1-17.
2. Ibrahim HS, Maryam IU, Nasir Mohamad, Mahadeva R, Adzim K, Nor Hidayah AB. Reviews on calcium mediated secondary messengers in chronic opioids exposure/addiction. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2015;5(01), 114-119.
3. William AC, Edward PR, Terrance PS, Joerg S. International union of pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. Pharmacol Rev 2005;57(4):411-25.
4. Thomas L. Pallone, Sandeep Khurana, Chunhua Cao. Voltage-Gated Calcium Channels: Structure and Function (CACNA)2017;5942-49.
5. Simms BA, Zamponi GW. Neuronal Voltage-Gated Calcium Channels: Structure, Function, and Dysfunction. Neuron 2014;82(1):24-45.
6. Sümer Turanlıgil NC, Uyanıklıgil Y. Hücre İçi Sinyal Yolakları ve Klinik Yansımaları. Arşiv 2010;19:180-191.
7. Zhang Z, Xu Y, Song H, Rodriguez J, Tuteja D, Namkung Y, et al. Functional roles of Ca (v)1 3(alpha1D)calcium channel in sinoatrial nodes: insight gained using gene-targeted null mutant mice. Circ Res 2002;90:981-87.
8. Triggle DJ. L-type calcium channels. Curr Pharm Des 2006;12(4):443-57.
9. Safa P, Boulter J, and Hales TG. Functional properties of Cav1 3(alpha1D) L-type Ca2+ channel splice variants expressed by rat brain and neuroendocrine GH3 cells. J Biol Chem 2001;276:38727-37.
10. Xu W and Lipscombe D. Neuronal Ca (V)1 3alpha(1)L-type channels activate at relatively hyperpolarized membrane potentials and are incompletely inhibited by dihydropyridines. J Neurosci 2001;21:5944-51.

11. Thomas DH, Weifeng Xu, and Diane Lipscombe. Neuronal L-type calcium channels open quickly and are inhibited slowly. *The Journal of Neuroscience* 2005;25(44):10247–51.
12. Platzer J, Engel J, Schrott-Fischer A, Stephan K, Bova S, Chen H, et al. Congenital deafness and sinoatrial node dysfunction in mice lacking class D L-type Ca²⁺ channels. *Cell* 2000;102:89–97.
13. Valentin KG. The role of voltage-gated calcium channels in pain and nociception. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2006;17:555–64.
14. Gruner W, Silva LR. Omega-conotoxin sensitivity and presynaptic inhibition of glutamatergic sensory neurotransmission in vitro. *J Neurosci* 1994;14:2800–2808.
15. Mills LR, Niesen CE, So AP, Carlen PL, Spigelman I, Jones OT. N-type Ca²⁺ channels are located on somata, dendrites, and a subpopulation of dendritic spines on live hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci* 1994;14(11):6815–24.
16. Jason E Pope, Timothy R. Deer. Ziconotide: a clinical update and pharmacologic review. *Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2013;14(7):957–966.
17. Emilie P, Michel V, Jean M, Valerie R. Peptide Neurotoxins That Affect Voltage-Gated Calcium Channels: A Close-Up on ω -Agatoxins. *Toxins* 2011, 3(1), 17–42.
18. Wallace MS, Kosek PS, Staats P, Fisher R, Schultz DM, Leong M. Phase II, open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of ziconotide in patients receiving intrathecal morphine for severe chronic pain. *Pain Med* 2008;9(3):271–81.
19. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. *J Am Med Assoc* 2004;291(1):64–70.
20. Dray A, Read SJ. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Research & Therapy* 2007;9(212):1–14.
21. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2015;6(1):15–28.
22. Bruel BM, Burton AW. Intrathecal Therapy for Cancer-Related Pain. *Pain Medicine* 2016;17(12):2404–21.
23. Webster LR, Fakata KL, Charapata S, Robert F, Michael MH. Open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: Addition of morphine in patients receiving ziconotide for severe chronic pain. *Pain Med* 2008;9:282–90.
24. Dupouiron D, Bore F, Lefebvre-Kuntz D, Brenet O, Debourmont S, Dixmieras F, et al. Ziconotide Adverse Events in Patients with Cancer Pain: A Multicenter Observational Study of a Slow Titration, Multidrug Protocol. *Pain Physician* 2012;15:395–403.
25. McGuire D, Bowersox S, Fellmann JD, Luther RR. Sympatholysis after neuron-specific, N-type, voltage-sensitive calcium channel blockade: first demonstration of N-channel function in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:400–403.
26. Kolosov A, Aurini L, Williams ED, Cooke I, Goodchild CS. Intravenous injection of leconotide, an omega conotoxin: synergistic antihyperalgesic effects with morphine in a rat model of bone cancer pain. *Pain Medicine* 2011;12(6), 923–941.
27. Williams ME, Brust PF, Feldman DH, Patthi S, Simerson S, Maroufi A, et al. Structure and functional expression of an omega-conotoxin-sensitive human N-type calcium channel. *Science* 1992;257:389–395.
28. Weber AM, Wong FK, Tufford AR, Schlichter LC, Matveev V, Stanley EF. N-type Ca²⁺ channels carry the largest current: implications for nanodomains and transmitter release. *Nature Neuroscience* 2010;13(11):1348–50.
29. Valentin KG and Leonard KK (Eds). *Structure, Function, and Modulation of Neuronal Voltage-Gated Ion Channels*. Elizabeth T and Terrance PS. Voltage-gated N-type and T-type calcium channels and excitability disorders 2009;35–66, John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/9780470429907.ch2.
30. Alles SRA, Smith PA. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacol Rev* 2018;70(2):315–347.
31. Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD. Spinal dorsal horn calcium channel $\alpha 2 \delta$ -1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J Neurosci* 2004;29(39):8494–99.
32. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha 2 \delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996;271:5768–76.
33. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:28–33.
34. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005;39(12):2029–37.
35. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237–251.
36. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of Pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008;35:502–14.
37. Olivera BM, McIntosh JM, Cruz LJ, Luque FA, Gray WR. Purification and sequence of a presynaptic peptide toxin from *Conus geographus* venom. *Biochemistry* 1984;23:5087–90.
38. Ryan M. Brady, Jonathan B. Baell and Raymond S. Norton. Strategies for the development of conotoxins as new therapeutic leads. *Mar. Drugs* 2013;11:2293–2313.
39. Olivera BM, Cruz LJ, de Santos V, LeCheminant GW, Griffin D, Zeikus R, et al. Neuronal calcium channel antagonists Discrimination between calcium channel subtypes using omega-conotoxin from *Conus magus* venom. *Biochemistry* 1987;26:2086–90.

40. Wang YX, Pettus M, Gao D, Phillips C, Scott Bowersox S. Effects of intrathecal administration of ziconotide, a selective neuronal N-type calcium channel blocker, on mechanical allodynia and heat hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Pain* 2000;84:151–8.
41. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:63–70.
42. Ver Donck A, Collins R, Rauck RL, Nurescu P. An open-label, multicenter study of the safety and efficacy of intrathecal ziconotide for severe chronic pain when delivered via an external pump. *Neuromodulation* 2008;11:103–11.
43. Richard JL, Se 'bastien Dutertre, Irina Vetter, and MacDonald J. Conus Venom Peptide Pharmacology. *Pharmacological Reviews* 2012;64(2):259–298.
44. Peter D. Anderson, Gyula Bokor. Conotoxins: Potential Weapons from the Sea. *J Bioterr Biodef* 2012;3(3), 1–4.
45. Thomas D. Helton, Weifeng Xu, and Diane Lipscombe. Neuronal L-type calcium channels open quickly and are inhibited slowly. *The Journal of Neuroscience* 2005;25(44):10247–51.
46. Martinello K, Huang Z, Lujan R, Tran B, Watanabe M, et al. Cholinergic afferent stimulation induces axonal function plasticity in adult hippocampal granule cells. *Neuron* 2015;85:346–63.
47. Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. *Physiol Rev* 2003;83:117–161.
48. McRory JE, Santi CM, Hamming KS, Mezeyova J, Sutton KG, Baillie DL, et al. Molecular and functional characterization of a family of rat brain T-type calcium channels. *J Biol Chem* 2001;276:3999–4011.
49. Heron SE, Phillips HA, Mulley JC, Mazarib A, Neufeld MY, Berkovic SF, et al. Genetic variation of CACNA1H in idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol* 2004;55:595–596.
50. Yue J, Liu L, Liu Z, Shu B, Zhang Y. Upregulation of T-type Ca²⁺ channels in primary sensory neurons in spinal nerve injury. *Spine* 2013;38:463–70.
51. Messinger RB, Naik AK, Jagodic MM, Nelson MT, Lee WY, Choe WJ, et al. In vivo silencing of the Cav3.2 T-type calcium channels in sensory neurons alleviates hyperalgesia in rats with streptozocin-induced diabetic neuropathy. *Pain* 2009;145:184–195.
52. Wen XJ, Xu SY, Chen ZX, Yang CX, Liang H, Li H. The roles of T-type calcium channel in the development of neuropathic pain following chronic compression of rat dorsal root ganglia. *Pharmacology* 2010;85:295–300.
53. Chen WK, Liu IY, Chang YT, Chen YC, Chen CC, Yen CT, et al. Ca^v_{3.2} T-type Ca²⁺ channel-dependent activation of ERK in paraventricular thalamus modulates acid-induced chronic muscle pain. *J Neurosci* 2010;30:10360–68.
54. Engbers JD, Anderson D, Asmara H, Rehak R, Mehaffey WH, Hameed S, et al. Intermediate conductance calcium-activated potassium channels modulate summation of parallel fiber input in cerebellar Purkinje cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:2601–06.
55. E. Bourinet, A Francois, S Laffray. T-type calcium channels in neuropathic pain. *Pain* 2016;157 S15–S22.
56. Barton ME, Eberle EL, Shannon HE. The antihyperalgesic effects of the T-type calcium channel blockers ethosuximide, trimethadione, and mibefradil. *Eur J Pharmacol* 2005;521:79–85.
57. Jagodic MM, Pathirathna S, Jokovic PM, Lee W, Nelson MT, Naik AK, et al. Up-regulation of the T-type calcium current in small rat sensory neurons after chronic constrictive injury of the sciatic nerve. *J Neurophysiol* 2008;99:3151–56.
58. Michael E. Hildebrand, Terrance P. Snutch. Contributions of T-type calcium channels to the pathophysiology of pain signaling. *Pain* 2006;3(3):335–341.
59. Haitao Y, Vinicius MG, Ravil RP, Gerald WZ, Philippe D. Functional characterization and analgesic effects of mixed cannabinoid receptor/T-type channel ligands. *Molecular Pain* 2011;7(89):1–12.
60. Huc S, Monteil A, Bidaud I, Barbara G, Chemin J, Lory P. Regulation of T-type calcium channels: signalling pathways and functional implications. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793:947–952.
61. Chemin J, Monteil A, Perez-Reyes E, Nargeot J, Lory P. Direct inhibition of T-type calcium channels by the endogenous cannabinoid anandamide. *EMBO J* 2001;20:7033–40.
62. Park JY, Remy S, Varela J, Cooper DC, Chung S, Kang HW, et al. A post-burst after depolarization is mediated by group I metabotropic glutamate receptor-dependent upregulation of Ca^v_{2.3} R-type calcium channels in CA1 pyramidal neurons. *PLoS Biol* 2010;8(11):1–17.
63. Naidoo V, Dai X, Galligan JJ. R-type Ca²⁺ channels contribute to fast synaptic excitation and action potentials in subsets of myenteric neurons in the guinea pig intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22: e353–363.
64. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 2013;75:365–391.
65. Nebe J, Vanegas H, Neugebauer V, Schaible HG. Omega-agatoxin IVA, a P-type calcium channel antagonist, reduces nociceptive processing in spinal cord neurons with input from the inflamed but not from the normal knee joint—an electrophysiological study in the rat in vivo. *Eur J Neurosci* 1997;9:2193–2201.
66. Charles P Taylor. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin Calcium channel $\alpha_2\text{-}\delta$ (Cav $\alpha_2\text{-}\delta$) ligands. *Pain* 2009;142(1–2):13–6.
67. Ebersberger A, Portz S, Meissner W, Schaible HG, Richter F. Effects of N-, P/Q- and L-type calcium channel blockers on nociceptive neurones of the trigeminal nucleus with input from the dura. *Cephalalgia* 2004 Apr; 24(4):250–61.
68. Gurkoff G, Shahlai K, Lyeth B, Berman R. Calcium Channel Antagonists and traumatic Brain Injury. *Pharmaceuticals* 2013, 6(7), 788–812.