

Derleme

Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 1 Kanalları ve Böbrek

Ali GÜREL^{a1}, Bilge AYGEN², Tuncay KULOĞLU³

¹Mengücek Gazi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Erzincan, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Transient reseptör potansiyel vanilloid 1 (TRPV1) pozitif sensoriyal sinirlerin kardiyovasküler fonksiyonlar, kan basıncı ve vücut ağırlığı üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Böbreklerde TRPV1'in aktivasyonu glomerüler filtrasyon hızını ve renal sodyum ve su ekskresyonunu artırır. TRPV1 aktivasyonunun kronik böbrek yetmezliği sürecinde renal fibrozis üzerine yararlı etkileri olabileceği yönünde bulgular vardır. Ayrıca TRPV1 agonistleri akut iskemik böbrek hasarında da renoprotektif rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: TRPV1 kanalı, Böbrek, Akut böbrek yetmezliği, Kronik böbrek yetmezliği

ABSTRACT

Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Channels and Kidney

Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) positive sensory nerves have been shown to play important roles on cardiovascular functions, blood pressure and body weight. Activation of TRPV1 in the kidney increases the glomerular filtration rate and renal sodium and water excretion. Activation of TRPV1 have been shown to have beneficial effects on renal fibrosis in chronic renal failure in process. Additionally, TRPV1 agonists also play renoprotective role in acute ischemic renal injury.

Key words: TRPV1 channel, Kidney, Acute renal failure, Chronic renal failure

Transient reseptör potansiyel vanilloid 1 (TRPV1)-pozitif sensoriyal sinirlerin kardiyovasküler fonksiyonlar, kan basıncı ve vücut ağırlığı üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (1-7). Kalp dokusunda eksprese edilen TRPV1'in aktivasyonu, kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) ve substans P (SP) salınımı yoluyla (8) kalbi iskemi/ reperfüzyon hasarından korur ve bu TRPV1 aktivasyonu CGRP salınımına bağlı gelişen vazodilatasyona bağlı olarak sistemik kan basıncında düşmeyle sonuçlanır (9-13). TRPV1'i ve/ veya TRPV1'in alt yolaklarını aktive eden ilaçların böbrekleri (14) ve akciğerleri (15) iskemi aracılı hasarlanmadan koruduğu tanımlanmıştır. Son dönemlerde TRPV1 kanalları endotel hücrelerinde saptanmış ve bunların kan basıncı regülasyonu ve doku kan akımında önemli işlevler yerine getirdiği ortaya konmuştur. Diyetle alınan kapsaisinle kronik olarak aktive edilen TRPV1'in endotele bağlı vazodilatasyonu iyileştirdiği ve hipertansiyonu önlediği saptanmıştır (16). Endotelial TRPV4 kanalları, endotele elementer kalsiyum akışını sağlayan iyon kanalları olarak fonksiyon görür ve damarsal fonksiyonları düzenler

(17). TRPV1 ve 4 birçok sistemik vasküler yatakta eksprese edilse de renal vasküler yapılarıdaki göreceli ve bölgesel dağılımı tam olarak bilinmemektedir (18, 19). Bu kanalların sağlık ve hastalık durumlarındaki fonksiyonlarını netleştirmek için biyolojik özellikler ve endojen modülatörler tarafından regülasyonlarını anlamak büyük önem taşır. TRPV kanalları, multimerler oluşturarak iletim ve kapı özelliklerinde özgünlük sağlayan fonksiyonel çeşitlilikler gösterebilmektedirler (20, 21). TRPV1 agonist ve antagonistleri çeşitli koşullarda analjezik ilaçlar olarak denlenmektedir.

TRPV1 ve 4 Kanallarının Elektrofizyolojik Özellikleri

Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid kanalları, tıpkı TRP ailesinin öteki üyeleri gibi 6 transmembran parçası ve intraselüler C ve N terminalleri olan peptidlerdir. Bu polipeptidler fonksiyonel kanallar oluşturmak üzere beşerli olarak bir araya gelirler. TRP kanalları esasen seçici olmayan katyon kanallarıdır. TRPV kanalları ise sodyuma göre, kalsiyum ve

^aYazışma Adresi: Dr. Ali GÜREL, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Erzincan, Türkiye

Tel: 0 424 2370000

Geliş Tarihi/Received: 14.04.2015

e-mail: draliguel@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 15.06.2015

magnezyum için oldukça seçicidir. TRPV1 için Ca^{+}/Na^{+} seçiciliği 4-10:1 ve TRPV4 için ise 6:1 gibi hafif düzeydedir (22-24).

Nativ TRPV1 kanalları daha çok dorsal kök gangliyonları ile gangliyon trigeminal ve nodosum'da çalışılmıştır. Nativ TRPV1'in akım- voltaj ilişkisi, dışı doğru olan akım şeklindedir ve tersine çevirme potansiyeli ise fizyolojik çözeltelerde 0 mV'a yakındır. Tek kanal kondüktansı ise yaklaşık 80 pS'dir (25). Bu kanallar sıcak ve asit gibi potansiyel tehlikeli koşulları algılayabilmektedirler. Buna göre TRPV1 kanalları 43°C üzeri ısı ve 5.9 altı pH'da aktive olurlar. TRPV1 kanallarının elektrofizyolojik özelliklerinin çoğunun saptanmasında, eksojen TRPV1 aktivatörü olan ve acı biberden elde edilen kapsaisin ve endojen aktivatör olarak da anandamid ve N- arazidonil- dopamin kullanılmıştır (24, 25).

Nativ TRPV4 kanallarıysa ağırlıklı olarak böbrek, karaciğer, akciğer, kalp, damarsal yapılar, yağ dokusu ve duyuşal gangliyonlarda çalışılmıştır (26). TRPV4 kanalları ısıyla ve mekanik olarak aktive olan kanallardır. Bu kanalların sistemik osmotik basınç ayarlanmasında etkili olduğu gösterilmiştir (27-30).

Farklı TRPV kanal alt tipleri arasında birçok farklı heteromultimer oluşabildiği düşünülmektedir.

TRPV1'in Endojen Modülatörleri

Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 1 Kanalları, TRP kanalları arasında en iyi bilinenidir çünkü biberin (chilli pepper) acı ve ısı oluşturan bileşeni olan kapsaisinin hedef molekülü olarak keşfedilmiştir. Ağrı tedavisinde kapsaisinin hem geleneksel halk tıbbında ve hem de deneysel ağrı araştırmalarında uzun bir geçmişi vardır. Caterina ve arkadaşları TRPV1'i kapsaisinin hedef molekülü olarak keşfetmiş ve TRPV1'in asidik pH gibi kimyasal ve 43 °C üzerindeki ısılar gibi fiziksel uyarıları bütünlükten polimodal bir katyon kanalı olduğunu ortaya koymuşlardır (25).

Organizmanın sıcaklığının algılanması ve beden ısısının düzenlenmesinde önemli fonksiyonları olan TRPV1 birçok nöronda saptanmıştır.

Bu bilgiler ışığında, TRPV1'i aktive eden ligandlar organizma tarafından sıcak ve ağırlı olarak algılanır. Chilli pepper yanında TRPV1 kanallarını aktive eden birçok bitkisel bileşenler dışında son yıllarda örümcek, akrep ve tarantula zehirleri de TRPV1 ligandı olarak tanımlanmıştır. Endojen TRPV1 iyon kanal aktivatörleri 'endovanilloidler' olarak adlandırılmakta olup, bunlar arazidonik asit metabolizması ürünleridir ve 5-, 12-, 20-lipooksijenaz ürünleri ve N- açıl dopamin konjugatlarını kapsamaktadırlar. Fakat hem eksojen ve hem de endojen bu aktivatörlerin fizyolojik rolleri ve moleküler etki yolları henüz tam olarak anlaşılmamıştır (31).

TRPV1 ve PI3K

Fosfatidilinositid 3- kinaz (PI3K) yolağının akut ve kronik böbrek hasarında rol oynadığı bilinmektedir (32-37). Fosfatidilinositid 3- fosfat (PIP₃), sınıf I PI3K lipid kinazlar ailesi tarafından oluşturulan membrana bağlı bir ikincil mesajcıdır. PIP₃ ve alt bileşenleri, reseptör tirozin kinazlarının büyüme faktörü reseptör ailesine ait hücre yüzey reseptörleri ve/ veya G-protein- çiftli (eşli) reseptörlerinin kontrolü altındadır. PI3K ve TRPV1 arasındaki etkileşim sonucunda sinir büyüme faktörünün (NGF) plazma membranındaki kanalların sayısını artırdığı düşünülmektedir (38). TRPV1'in plazma membranındaki yeniden dağılımına PI3K yanında insülin ve IGF-1 gibi öteki bazı stimulusların da neden olduğu gösterilmiştir (39, 40). İnsülin ve IGF-1'in kanalı fosforile ederek reseptör duyarlılığını artırdığı (41) ve PI3K yolağına benzer şekilde TRPV1 mRNA veya protein düzeyini artırdığı (42, 43) da düşünülmektedir.

TRPV1 ve Böbrek Fizyolojisi

İn vivo olarak ya da izole edilmiş perfüze böbreklerde TRPV1'in aktivasyonu glomerüler filtrasyon hızını ve renal sodyum ve su ekskresyonunu artırır (44). TRPV1'in renal etkilerinde olasılıkla purinerjik P2Y₂ reseptör aktivasyonu rol oynamaktadır (45).

Transient reseptör potansiyel vanilloid 1 kanalları renal korteks ve medullada tübüllerde eksprese edilir (46, 47). Ayrıca renal pelvis, pelviüreterik bileşke ve üreteri innerve eden TRPV1 pozitif sensoriyal sinirler de tanımlanmıştır (48, 49). TRPV1'in renal pelviste düşük basınç baroreseptörü olarak işlev gördüğü ve mekanik uyarılara yanıt olarak primer renal afferent C liflerinden nöropeptid salınımını regüle ettiği gösterilmiştir (50). Bir taraf renal pelvisinde eksprese edilen TRPV1'in aktivasyonu aynı taraf afferent renal sinir aktivitesi (ARNA)'nde artış, karşı tarafta diürez, natriürez ve renal pelvisten SP ve CGRP salınımına neden olur (51, 52). Aksine TRPV1 agonisti kapsaisin tarafından ARNA stimülasyonu, sempatoinhibitör sistemin kuvvetle etki etmesine neden olur ve bu, merkezi sempatik akım(out- flow) üzerine olan elektriksel afferent etkilerden ziyade nörokinin 1 reseptör yolağı üzerinden etki eden nörokinin salınımı üzerinden olmaktadır (53). Tüm bilgiler TRPV1'in renal filtrasyon fonksiyonunun ve sodyum ve homeostazının sağlanmasında yaşamsal rolü olduğunu ortaya koymaktadır (4). Bu nedenle TRPV1 disfonksiyonunun renal ekskresyon fonksiyonunun ve hemodinamik homeostazın bozulmasına neden olabileceği söylenebilir (54). İlaveten, böbrekle ilgili olabilecek şekilde TRPV1'in endotel hücreleri üzerinde de olası rolü mevcuttur (55).

KBY'de TRPV1

Kronik böbrek yetmezliği (KBY)'de TRPV1 ile ilgili bilinenler oldukça sınırlıdır. Güncel bilgiler, TRPV1 aktivasyonunun renal fibrozis üzerine yararlı etkileri olabileceği yönündedir. Dört hafta boyunca deoksikortikosteron asetat (DOKA) tuzu verilmiş olan, tek taraflı nefrektomi yapılmış farelerde TRPV1 aktivasyonunun kronik renal fibrozise karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir (56). Öte yandan, (DOKA) tuzu ile hipertansiyon sağlanmış olan TRPV1 knockout farelerde renal inflamatuvar yanıtların şiddetlendiği görülmüştür (57).

ABY'de TRPV1

Vanilloid reseptör agonistleri olasılıkla akut iskemik böbrek hasarında renoprotektif rol oynamaktadır. TRPV1 endotelial vazorelaksasyonda da önemli rol oynamaktadır. Ueda ve arkadaşları ratlarda iskemik ABY'de kapsaisinin (iskemiden 30 dakika önce, oral uygulama) etkilerini incelemişlerdir (58). İskemik ABY, tek taraflı nefrektomiden 2 hafta sonra 45 dakika boyunca sol renal arter ve venin oklüde edilip, sonrasında da reperfüze edilmesiyle sağlanmıştır. Kapsaisin, doza bağımlı olarak iskemi/reperfüzyona bağlı renal disfonksiyonu azaltmıştır. Ayrıca kapsaisin tedavisiyle iskemi/reperfüzyon aracılı nötrofil infiltrasyonu, renal süperoksit üretimi ve renal tümör nekrozis faktör (TNF) alfa mRNA ekspresyonu azalmıştır. Öte yandan kapsaisin, renal interlökin (IL)-10 mRNA ekspresyonu ve IL-10 plazma düzeylerini artırmıştır. Benzer etkiler bir başka TRPV1 agonisti olan resiniferatoksinin subkutan uygulamasıyla da gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, TRPV1 agonistlerinin iskemi/reperfüzyon hasarına karşı böbrek üzerinde koruyucu etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Ueda ve arkadaşları (58) TRPV1 tarafından inflamatuvar yanıtın inhibisyonunun renoprotektif etki açısından önemli olduğunu göstermişlerdir. Takip eden diğer bir çalışmada, benzer etkiler bir başka oral TRPV1 agonisti olan SA13353 (1-(2-(1-adamantil)etil)-1-pentil-3-(3-(4-piridil)propil)üre) uygulamasıyla da görülmüştür (59).

Transient reseptör potansiyel vanilloid 1 kanallarının iskemik ABY'deki rolünün değerlendirildiği bir başka çalışmada farelerde TRPV1

aktivatörü olarak sentetik N-oktanoil-dopamin (NOD) kullanılmışlardır (60). Öteki böbreği çıkartılmış farelerde, intravenöz NOD verildikten 1 saat sonra renal arter 45 dakika boyunca klempe edilmiştir. Klempin açılmasından hemen önce hayvanlara 2. Doz NOD verilmiş ve renal fonksiyonlar 0, 1, 3, 5. günlerde değerlendirilmiştir. Birçok doku yanında böbrekleri de innerve eden dorsal kök gangliyonlarında NOD, TRPV1 kanallarını aktive etmiştir. Dopamin ve salin alan gruplara kıyasla NOD, renal fonksiyonlar ve renal epitelyum hasarını düzeltmiştir. Bu bilgiler, ABY sonrası bozulan renal fonksiyonların, TRPV1'in NOD ile aktivasyonu sonrası hafiflediğini ortaya koymaktadır.

Duysal nöronların aktivasyonu iskemi/reperfüzyon aracılı ABY'nin patolojik gelişim sürecinde önemli rol oynamaktadır (61). Duysal nöronların aktivasyonu başlıca endotelial PGI₂ üretimini artırmak yoluyla inflamatuvar yanıtı zayıflatır ve akut renal hasarı azaltır.

Deneyisel modellerde TRPV1 aktivasyonunun, adipogenez ve obesiteyi önlediği (62), endotel aracılı vazorelaksasyonu düzelterek, hipertansiyonu önlediği (55) vasküler lipid birikimini önleyip, ateroskleroza azalttığı (63,64) gösterilmiş olmasına karşın, konuyla ilgili kapsamlı klinik çalışmalar yeterli değildir.

TRPV1 kanalları modülatörlerinin yan etkilerinin termogenez üzerine olduğu düşünülmektedir (65). TRPV1'in kapsaisin tarafından aktivasyonu, vücut ısısında geçici düşmelere sebep olurken, TRPV1 antagonistleri ise artmış vücut sıcaklığına neden olur.

Sonuç olarak; TRPV1 disfonksiyonu ile renal itrah fonksiyonu ve hemodinamik homeostaz bozulmaktadır. TRPV1 aktivasyonu KBY sürecinde fibrozise karşı koruyucu etkiler göstermektedir. ABY'de TRPV1 aktivasyonu iskemi/reperfüzyona bağlı renal disfonksiyonu azaltmasının yanında, inflamatuvar yanıtın baskılanması sonucu da renoprotektif etkiler göstermektedir. Yine TRPV1 aktivasyonu endotel aracılı vazorelaksasyonu düzelterek, hipertansiyonu önlemekte, vasküler lipid birikimini önleyerek de ateroskleroza azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Zvara A, Bencsik P, Fodor G, et al. Capsaicin sensitive sensory neurons regulate myocardial function and gene expression pattern of rat hearts: a DNA microarray study. *FASEB J* 2006; 20: 160-62.
2. Wang Y, Wang DH. Neural control of blood pressure: focusing on capsaicin-sensitive sensory nerves. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2007; 7: 37-46.
3. Zhang LL, Yan Liu D, Ma LQ, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity. *Circ Res* 2007; 100: 1063-70.
4. Xie C, Wang DH. Effects of a high-salt diet on TRPV-1-dependent renal nerve activity in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Nephrol* 2010; 32: 194-200.
5. Yu SQ, Wang DH. Intrathecal injection of TRPV1 shRNA leads to increases in blood pressure in rats. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 203: 139-47.
6. Ditting T, Freisinger W, Siegel K, et al. Tonic postganglionic sympathetic inhibition induced by afferent renal nerves? *Hypertension* 2012; 59: 467-76.
7. Lupinski SL, Schlicker E, Pedzinska-Betiuk A, et al. Acute myocardial ischemia enhances the vanilloid TRPV1 and

- serotonin 5-HT₃ receptor-mediated Bezold-Jarisch reflex in rats. *Pharmacol Rep* 2012; 63: 1450–59.
8. Zhong B, Wang DH. TRPV1 gene knockout impairs preconditioning protection against myocardial injury in isolated perfused hearts in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: 1791–98.
 9. Franco-Cereceda A, Rudehill A. Capsaicin-induced vasodilatation of human coronary arteries in vitro is mediated by calcitonin generated peptide rather than substance P or neurokinin A. *Acta Physiol Scand* 1989; 136: 575–80.
 10. Li J, Wang DH. Function and regulation of the vanilloid receptor in rats fed a high salt diet. *J Hypertens* 2003; 21: 1525–30.
 11. Li J, Kaminski NE, Wang DH. An andamide induced depressor effect in spontaneously hypertensive rats: role of the vanilloid receptor. *Hypertension* 2003; 41: 757–62.
 12. Scotland RS, Chauhan S, Davis C, et al. Vanilloid receptor TRPV1, sensory C-fibers, and vascular autoregulation: a novel mechanism involved in myogenic constriction. *Circ Res* 2004; 95: 1027–34.
 13. Kawasaki H, Takatori S, Zamami Y, et al. Paracrine control of mesenteric perivascular axo-axonal interaction. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 203: 3–11.
 14. Rayamajhi S, Contractor T, Wang DH. The potential of TRPV1 agonists for treating ischemia/reperfusion-induced renal injuries. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 963–70.
 15. Wang H, Wang DH, Galligan JJ. P2Y₂ receptors mediate ATP-induced resensitization of TRPV1 expressed by kidney projecting sensory neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: 1634–41.
 16. Yang D, Luo Z, Ma S, et al. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension. *Cell Metab* 2010; 12: 130–41.
 17. Sonkusare SK, Bonev AD, Ledoux J, et al. Elementary Ca²⁺ signals through endothelial TRPV4 channels regulate vascular function. *Science* 2012; 336: 597–601.
 18. Kaßmann M, Harteneck C, Zhu Z, Nürnberg B, Tepel M, Gollasch M. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), TRPV4, and the kidney. *Acta Physiol* 2013; 207: 546–64.
 19. Zhang DX, Gutterman DD. Transient receptor potential channel activation and endothelium-dependent dilation in the systemic circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57: 133–39.
 20. Hellwig N, Albrecht N, Harteneck C, Schultz G, Schaefer M. Homo and heteromeric assembly of TRPV channel subunits. *J Cell Sci* 2005; 118: 917–28.
 21. Cheng W, Yang F, Takanishi CL, Zheng J. Thermosensitive TRPV channel subunits coassemble into heteromeric channels with intermediate conductance and gating properties. *J Gen Physiol* 2007; 129: 191–207.
 22. Strotmann R, Harteneck C, Nunnenmacher K, Schultz G, Plant TD. OTRPC4, a nonselective cation channel that confers sensitivity to extracellular osmolarity. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 695–702.
 23. Caterina MJ. Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 64–76.
 24. Nilius B. Transient receptor potential (TRP) cation channels: rewarding unique proteins. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2007; 162: 244–53.
 25. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816–24.
 26. Bayliss RL, Brayden JE. TRPV channels and vascular function. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 203: 99–116.
 27. Liedtke W, Friedman JM. Abnormal osmotic regulation in *trpv4*^{-/-} mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 13698–703.
 28. Liedtke W, Tobin DM, Bargmann CI, Friedman JM. Mammalian TRPV4 (VR-OAC) directs behavioral responses to osmotic and mechanical stimuli in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14531–36.
 29. Harteneck C, Reiter B. TRP channels activated by extracellular hypo-osmoticity in epithelia. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 91–95.
 30. Harteneck C, Schultz G. TRPV4 and TRPM3 as volume-regulated cation channels. Liedtke WB, Heller S (eds). TRP ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades, Chapter 10. CRC Press, Transient Receptor Potential Vanilloid And The Kidney. *Acta Physiol* 2013; 207: 546–64.
 31. Andrukova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, et al. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J* 2014; 33: 229–46.
 32. Barber DF, Bartolome A, Hernandez C, et al. PI3Kγ inhibition blocks glomerulonephritis and extends lifespan in a mouse model of systemic lupus. *Nat Med* 2005; 11: 933–35.
 33. Kuwana H, Terada Y, Kobayashi T, et al. The phosphoinositide-3 kinase γ-Akt pathway mediates renal tubular injury in cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; 73: 430–45.
 34. Satake A, Takaoka M, Nishikawa M, et al. Protective effect of 17β-estradiol on ischemic acute renal failure through the PI3K/Akt/eNOS pathway. *Kidney Int* 2008; 73: 308–17.
 35. Zheng X, Xie L, Qin J, Shen H, Chen Z, Jin Y. Effects of wortmannin on phosphorylation of PDK1, GSK3-β, PTEN and expression of Skp2 mRNA after ischemia/reperfusion injury in the mouse kidney. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 185–92.
 36. Harris DP, Vogel P, Wims M, et al. Requirement for class II phosphoinositide 3-kinase C2α in maintenance of glomerular structure and function. *Mol Cell Biol* 2011; 31: 63–80.
 37. Kim SH, Jang YW, Hwang P, Kim HJ, Han GY, Kim CW. The reno-protective effect of a phosphoinositide 3-kinase inhibitor wortmannin on streptozotocin-induced proteinuric renal disease rats. *Exp Mol Med* 2012; 44: 45–51.
 38. Stein AT, Ufret-Vincenty CA, Hua L, Santana LF, Gordon SE. Phosphoinositide 3-kinase binds to TRPV1 and mediates NGF-stimulated TRPV1 trafficking to the plasma membrane. *J Gen Physiol* 2006; 128: 509–22.
 39. Van Buren JJ, Bhat S, Rotello R, Pauza ME, Premkumar LS. Sensitization and translocation of TRPV1 by insulin and IGF-I. *Mol Pain* 2005; 1: 17.
 40. Gao H, Miyata K, Bhaskaran MD, Derbenev AV, Zsombok A. Transient receptor potential vanilloid type 1-dependent regulation of liver-related neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus diminished in the type 1 diabetic mouse. *Diabetes* 2012; 61: 1381–90.
 41. Akiba Y, Kato S, Katsube K, Nakamura M, Takeuchi K, Ishii H, Hibi T. Transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expressed in pancreatic islet beta cells modulates insulin secretion in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 219–25.

42. Lilja J, Laulund F, Forsby A. Insulin and insulinlike growth factor type-I up-regulate the vanilloid receptor-1 (TRPV1) in stably TRPV1-expressing SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Neurosci Res* 2007; 85: 1413–19.
43. Kao DJ, Li AH, Chen JC, et al. CC chemokine ligand 2 upregulates the current density and expression of TRPV1 channels and Nav1.8 sodium channels in dorsal root ganglion neurons. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 189.
44. Li J, Wang DH. Increased GFR and renal excretory function by activation of TRPV1 in the isolated perfused kidney. *Pharmacol Res* 2008; 57: 239–46.
45. Wang M, Ji P, Wang R, Zhao L, Xia Z. TRPV1 agonist capsaicin attenuates lung ischemia-reperfusion injury in rabbits. *J Surg Res* 2012; 173: 153–60.
46. Zhu Y, Wang Y, Wang DH. Diuresis and natriuresis caused by activation of VR1-positive sensory nerves in renal pelvis of rats. *Hypertension* 2005; 46: 992–97.
47. Feng NH, Lee HH, Shiang JC, Ma MC. Transient receptor potential vanilloid type 1 channels act as mechanoreceptors and cause substance P release and sensory activation in rat kidneys. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: 316–25.
48. Guo A, Vulchanova L, Wang J, Li X, Elde R. Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1): relationship to neuropeptides, the P2X3 purinoceptor and IB4 binding sites. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 946–58.
49. Rolle U, Brylla E, Tillig B. Immunohistochemical detection of neuronal plexuses and nerve cells within the upper urinary tract of pigs. *BJU Int* 1999; 83: 1045–49.
50. Steagall RJ, Sipe AL, Williams CA, Joyner WL, Singh K. Substance P release in response to cardiac ischemia from rat thoracic spinal dorsal horn is mediated by TRPV1. *Neuroscience* 2012; 214: 106–19.
51. Zhu W, Oxford GS. Phosphoinositide-3-kinase and mitogen activated protein kinase signaling pathways mediate acute NGF sensitization of TRPV1. *Mol Cell Neurosci* 2007; 34: 689–700.
52. Xie C, Sachs JR, Wang DH. Interdependent regulation of afferent renal nerve activity and renal function: role of transient receptor potential vanilloid type 1, neurokinin1, and calcitonin gene-related peptide receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 325: 751–57.
53. Ditting T, Tiegs G, Rodionova K, et al. Do distinct populations of dorsal root ganglion neurons account for the sensory peptidergic innervation of the kidney? *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: 1427–34.
54. Wang DH, Zhao Y. Increased salt sensitivity induced by impairment of sensory nerves: is nephropathy the cause? *J Hypertens* 2003; 21: 403–409.
55. Yang BH, Piao ZG, Kim YB, et al. Activation of vanilloid receptor1 (VR1) by eugenol. *J Dent Res* 2003; 82: 781–85.
56. Wang Y, Wang DH. Protective effect of TRPV1 against renal fibrosis via inhibition of TGF-beta/Smad signaling in DOCA-salt hypertension. *Mol Med* 2011; 17: 1204–12.
57. Wang Y, Wang DH. Aggravated renal inflammatory responses in TRPV1 gene knockout mice subjected to DOCA-salt hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: 1550–59.
58. Ueda K, Tsuji F, Hirata T, Takaoka M, Matsumura Y. Preventive effect of TRPV1 agonists capsaicin and resiniferatoxin on ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51: 513–20.
59. Ueda K, Tsuji F, Hirata T, et al. Preventive effect of SA13353 [1-[2-(1-adamantyl)ethyl]-1-pentyl-3-[3-(4-pyridyl)propyl]urea], a novel transient receptor potential vanilloid 1 agonist, on ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 202–209.
60. Tsagogiorgas C, Wedel J, Hottenrott M, et al. N-octanoyl-dopamine is an agonist at the capsaicin receptor TRPV1 and mitigates ischemia-induced acute kidney injury in rat. *PLoS One* 2012; 7: 43525.
61. Mizutani A, Okajima K, Murakami K, et al. Activation of sensory neurons reduces ischemia/reperfusion-induced acute renal injury in rats. *Anesthesiology* 2009; 110: 361–69.
62. Palmer RK, Lunn CA. TRP channels as targets for therapeutic intervention in obesity: focus on TRPV1 and TRPM5. *Curr Top Med Chem* 2013; 13: 247–57.
63. Ma L, Zhong J, Zhao Z, et al. Activation of TRPV1 reduces vascular lipid accumulation and attenuates atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2011; 92: 504–13.
64. Lee J, Saloman JL, Weiland G, Auh QS, Chung MK, Ro JY. Functional interactions between NMDA receptors and TRPV1 in trigeminal sensory neurons mediate mechanical hyperalgesia in the rat masseter muscle. *Pain* 2012; 153: 1514–24.
65. Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 845–50.