

Artykuł poglądowy

Barbara Przewłocka

Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk w Krakowie

Podstawowe mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów

Basic mechanisms of analgesic effects of opioids

Streszczenie

W latach 70. ubiegłego wieku rozpoczęły się intensywne badania i odkrycia dotyczące struktury, budowy i funkcji układów opioidowych, które są głównym endogennym systemem antynocycyptywnym. Okres ten zaowocował wieloma odkryciami, które posiadają istotne znaczenie dla zrozumienia mechanizmu działania leków opioidowych. Usystematyzowano wiedzę na temat budowy i czynności endogennych układów opioidowych, rozmieszczenia i funkcji trzech typów receptorów opioidowych oraz zmian w tych systemach w różnych rodzajach bólu. Odkrycia te stanowią podstawę do opracowania efektywnych dróg poszukiwania nowych leków o silnym działaniu analgetycznym i ograniczonym występowaniu działań niepożądanych oraz do opracowania nowych procedur terapii bólu. Uzyskana w tych badaniach wiedza na temat układów opioidowych umożliwia badanie mechanizmów działania opioidów, a także projektowanie nowych leków i nowych sposobów terapii bólu.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 2: 48–54

Słowa kluczowe: endogenne systemy opioidowe, receptory opioidowe, analgezja opioidowa

Abstract

In the 70s of the last century, intensive studies and discoveries have begun concerning the structure and function of endogenous opioids, which are the main endogenous antinociceptive system. This period has resulted in many discoveries that are important for understanding the mechanism of opioid action. Knowledge about the structure and function of endogenous opioid systems, the distribution and function of the three types of opioid receptors, and the changes in these systems in different types of pain have been systematized. These discoveries are the basis for the development of effective search for new drugs with strong analgesic effects and the limited occurrence of side effects and for development a new pain therapy.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 2: 48–54

Key words: endogenous opioid systems, opioid receptors, opioid analgesia

Wstęp

Na początku XIX wieku, w 1804 roku, Friedrich Serturner wyizolował aktywną substancję z opium i nazwał ją „morfina” od greckiego boga snu Morfeusza. Pięćdziesiąt lat później morfinę wprowadzono do terapii bólu pooperacyjnego i bólu przewlekłego, lecz dopiero

w latach 70. ubiegłego wieku rozpoczęły się intensywne badania i odkrycia dotyczące struktury, budowy i funkcji układów opioidowych, które są głównym endogennym systemem antynocycyptywnym. Pierwszym krokiem do odkrycia endogennych opioidów było wykazanie, że istnieją receptory wiążące morfinę lub inne opioidy, co z kolei spowodowało poszukiwanie endogennych

Adres do korespondencji: Barbara Przewłocka
Zakład Farmakologii Bólu, Instytut Farmakologii PAN
ul. Smętna 12
31–343 Kraków



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 2, 48–54
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

ligandów tych receptorów. Badania te doprowadziły do odkrycia i usystematyzowania wiedzy na temat trzech niezależnych rodzin peptydów opioidowych, a następnie w latach 90., do sklonowania trzech typów receptorów opioidowych. Uzyskana w tych badaniach wiedza na temat układów opioidowych umożliwia badanie mechanizmów działania opioidów, a także projektowanie nowych leków i sposobów terapii bólu.

Receptory opioidowe

W latach 70. Martin i wsp. na podstawie badań farmakologicznych postulowali istnienie wielu typów receptorów opioidowych. Wyniki ich badań potwierdziło w latach 90. sklonowanie trzech receptorów opioidowych: δ , μ i κ . (tab. 1) [1–3]. Badania za pomocą wiązania radioaktywnych ligandów wskazały na występowanie podtypów każdego z trzech receptorów, jednak są to różne warianty pochodzące z tego samego genu co typ receptora, wiążące ligandy z różnym powinowactwem, na przykład podtyp μ_1 wiąże z dużym powinowactwem morfinę i enkefalinę, a μ_2 wiąże morfinę z małym powinowactwem. Występowanie i stosunek tych dwóch podtypów receptora μ jest charakterystyczny dla danej struktury. Sugeruje się również istnienie podtypu receptora μ_3 , występującego na komórkach układu odpornościowego, który wiąże jedynie ligandy o budowie alkaloidowej, a nie peptydowej. Opisano również dwa podtypy receptora δ i trzy podtypy receptora κ , które charakteryzuje specyfika wiązania ligandów.

Trzy typy receptorów opioidowych różnią się rozmieszczeniem w tkance nerwowej oraz siłą wiązania egzo- i endogennych ligandów opioidowych. Rozmieszczenie receptorów opioidowych μ , δ i κ w zwojach korzeni grzbietowych i rdzeniu kręgowym

świadczy o ich bardzo ważnym udziale w modulacji informacji nocyceptywnej. W lędźwiowej części rdzenia kręgowego receptor μ , δ i κ jest zlokalizowany głównie w warstwie I–II, czyli w miejscu szczególnie istotnym dla procesów nocyceptywnych ze względu na kończące się w tym obszarze włókna pierwotne C i A δ oraz włókna zawierające Met-enkefalinę. Sugeruje to bardzo istotny udział receptorów opioidowych w modulacji informacji nocyceptywnej przewodzonej przez postsynaptyczne receptory zlokalizowane w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego. Poza tym receptor μ występuje w warstwie III i IV, a także w części brzusznej lędźwiowego odcinka rdzenia kręgowego w warstwie VII i VIII, co świadczy o jego znaczeniu w nocyceptywnej transmisji drogą rdzeniowo-wzgórzową i rdzeniowo-siatkowatą. W warstwie IX jest bardzo słaba ekspresja receptora μ , natomiast obserwuje się pewien poziom tego receptora w warstwie X, co sugeruje wpływ tych receptorów na informację nocyceptywną przekazywaną do jądra bocznego siateczkowatego, jądra siateczkowatego wielkokomórkowego i jądra bocznego okołowielkokomórkowego.

Największe zagęszczenie komórek, w których zachodzi ekspresja receptora κ , znajduje się w warstwach I i II lędźwiowego odcinka rdzenia kręgowego. W warstwach tych występują również włókna zawierające dynorfinę. Sugeruje to, że receptor opioidowy κ , podobnie jak μ , odgrywa bardzo istotną rolę w modulacji informacji nocyceptywnej przez postsynaptyczne receptory na pierwotnych włóknach wstępujących. Ekspresja receptora opioidowego δ jest najsilniejsza w warstwie IX korzeni grzbietowych, co świadczy o jego znaczeniu w funkcji motoneuronów. Z kolei we wzgórzu znajdują się głównie receptory μ i κ , natomiast znacznie mniej jest receptorów δ .

Tabela 1. Obecnie obowiązujące i poprzednie nazewnictwo receptorów opioidowych według Komisji Nomenklaturowej *International Union of Basic and Clinical Pharmacology* (IUPHAR) ich ligandy oraz kodujące je geny (według [8])

Obecnie obowiązujące w języku angielskim, nazewnictwo według Komisji Nomenklaturowej IUPHAR	Poprzednie nazewnictwo	Główny endogenny agonista	Geny
μ -receptor (<i>μ receptor</i>) (MOP, <i>μ-opioid peptide</i>) receptor	MOR-1, MOR (<i>mu-opioid receptor</i>) OP ₃	β -endorfina [Met]enkefalina [Leu]enkefalina Endomorfina 1 i 2*	OPRM-1 (Hs), Oprm1 (Mm), Oprm1 (Rn) ?
δ -receptor (<i>δ receptor</i>), (DOP, <i>μ-opioid peptide</i>) receptor	DOR-1, DOR (<i>delta opioid receptor</i>) OP ₁	[Met]enkefalina [Leu]enkefalina) δ β -endorfina	OPRD1 (Hs), Oprd1 (Mm), Oprd1 (Rn)
κ -receptor (<i>κ receptor</i>) (KOP, <i>κ-opioid peptide</i>) receptor	KOR-1, KOR (<i>kappa-opioid receptor</i>) OP ₂	Big dynorfina Dynorfina A α -neomorfina	OPRK1 (Hs), Oprk1 (Mm), Oprkd1 (Rn)

<http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=50>

*Nie zidentyfikowano dotychczas mechanizm endogennej syntezy endomorfiny, więc nazywanie ich endogennymi agonistami nie jest w pełni uzasadnione, chociaż w literaturze często pojawia się takie określenie

Dane anatomiczne wskazują, że wszystkie trzy główne typy receptorów opioidowych występują w strukturach przekazujących informacje nocycytywne i pośredniczą w działaniu analgetycznym opioidów. W drogach zstępujących wszystkie typy receptorów opioidowych występują w substancji szarej okołowodociągowej, w jądrach siatkowatych mostu (wielkokomórkowym i pośrednim), z przewagą receptorów μ i κ w jądrach szwu (środkowym i wielkim) [4–6].

Endogenne ligandy receptorów opioidowych

Endogenne ligandy tych receptorów powstają w wyniku cięcia enzymatycznego trzech prohormonów: proopiomelanokortyny (POMC, 265 aminokwasów), proenkefaliny (PENK, 263 aminokwasów) i prodynorfiny (PDYN, 256 aminokwasów). Oprócz zbliżonej liczby aminokwasów, istnieją duże homologie w budowie łańcuchów prohormonów opioidowych, co sugeruje ich wspólne genetyczne pochodzenie. Peptydy opioidowe powstają z prohormonów na drodze cięcia enzymatycznego zachodzącego najczęściej w miejscach par aminokwasów zasadowych głównie za pomocą aminopeptydazy 24.11 zwanej enkefalinazą i aminopeptydazy N. Należą one do rodziny aminopeptydaz zależnych od jonów cynku. Enkefalinaza hydrolizuje wiązanie Gly³-Phe⁴, a aminopeptydaza odcina znajdującą się na N-końcu Tyrozynę, która warunkuje wiązanie do receptorów opioidowych. Peptydy pozbawione tyrozyny wykazują często działania nieopiodowe, a przykładem może być dynorfina, której forma bez tyrozyny na początku łańcucha wywiera nieopiodowe, probólowe działanie poprzez receptory, kwas N-metylo-D-asparaginowy (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*) i bradykininowe [7].

Endogenne ligandy receptorów opioidowych powstające z tych trzech prohormonów nie są selektywne w stosunku do wyłącznie jednego typu receptora.

Peptydy opioidowe (np. β -endorfina) pochodzące z proopiomelanokortyny (POMC, *proopiomelanocortin*) są głównie ligandami receptorów μ i δ , peptydy z proenkefaliny (PENK, *proenkephalin*) (np. Leu i Met-enkefalina) wykazują powinowactwo głównie do receptorów δ i μ , a peptydy (np. dynorfina) pochodzące z prodynorfiny (PDYN, *prodynorphin*), to głównie agoniści receptora κ ze znacznie słabszym powinowactwem do receptora δ i μ .

Badania immunocytochemiczne i hybrydyzacji *in situ* wykazały, że prohormony peptydów opioidowych występują na wszystkich poziomach szlaków neuronalnych. Neurony, w których zachodzi ekspresja POMC, znajdują się w jądrze łukowatym podwzgórza, w substancji szarej okołowodociągowej, w jądrach wzgórza i szwu, w układzie limbicznym, a także w jądrze pasma samotnego, skąd projektują do rdzenia kręgowego. Neurony zawierające PENK i PDYN są szeroko rozpowszechnione w układzie nerwowym, szczególnie w substancji szarej okołowodociągowej, wzgórzu, jądrach szwu i w brzeźnych warstwach rdzenia kręgowego. Nieco słabsza ekspresja tych prohormonów zachodzi w korze mózgowej [8].

Egzogenne ligandy receptorów opioidowych

Większość leków opioidowych wiąże się z receptorem μ , jednak również z innymi receptorami, z większym lub mniejszym powinowactwem (tab. 2). Morfina wiąże się także, jakkolwiek z mniejszym powinowactwem niż do receptora μ , do receptora δ i najsłabiej do receptora κ . Problem ten jest ważny ze względu na różne rozmieszczenie typów i podtypów receptorów opioidowych, a także różne zmiany w ich ekspresji pod wpływem aktywacji nocycytywnej, co może zmieniać odpowiedź poszczególnych leków opioidowych. Istnieją również różnice pomiędzy lekami opioidowymi w wywoływaniu działań niepo-

Tabela 2. Powinowactwo leków do receptorów opioidowych

Lek opioidowy	Agonista, wysokie powinowactwo	Agonista, niskie powinowactwo	Antagonista, wysokie powinowactwo	Antagonista, niskie powinowactwo
Morfina	μ, δ	κ		
Petydyna	μ			
Tramadol	μ	δ, κ		
Oksykodon	μ	κ		
Kodeina	μ			
Pentazocyna	κ			μ
Fentanyl	μ	δ, κ		
Metadon	μ, δ, κ			
Buprenorfina	μ^*	μ^*	κ	$\delta, \mu^\#$

*W zależności od dawki; #opóźniony efekt

żądanych, na przykład tramadol i kodeina słabiej od morfiny hamują ośrodek oddechowy, a petydyna nie wpływa istotnie na przewod pokarmowy, mimo że wszystkie te leki działają przez receptor opioidowy μ .

Morfina, oprócz działania charakterystycznego dla agonistów opioidowych, wywołuje również wiele działań niepożądanych. Lek wpływa na ośrodek oddechowy w rdzeniu przedłużonym, wywołuje nudności i wymioty, powoduje spowolnienie motoryki przewodu pokarmowego, a po wielokrotnych podaniach wywołuje efekt nagradzający wyrażający się podwyższonym nastrojem i dobrym samopoczuciem. Na działanie analgetyczne, ale też na objawy niepożądane morfiny występuje tolerancja, która jest różna, w zależności od efektu. Szybko rozwija się tolerancja na działanie euforyzujące i przeciwbólowe, wolniej na działanie wymiotne i przeciwkaszlowe, a nie rozwija się na depresję ośrodka oddechowego, hamowanie perystaltyki mięśni gładkich przewodu pokarmowego i na zwężenie źrenic. Powyższe różnice wynikają z różnorodności receptorów znajdujących się w strukturach ośrodkowego układu nerwowego odpowiedzialnych za wywołany opioidem efekt i od selektywności liganda aktywującego dany receptor opioidowy.

Efekty aktywacji receptorów opioidowych w bólu ostrym

Receptory opioidowe należą do grupy receptorów sprzężonych z białkami G, typu G_i i G_o , czyli są to receptory hamujące aktywność neuronu. Zbudowane są z siedmiu transbłonowych domen oraz mają trzy pętle oraz C-końcowy fragment skierowany do wnętrza komórki, a pozostałe trzy pętle i N-końiec znajdują się na zewnątrz komórki. Poznanie struktury tych receptorów pozwoliło na zadanie pytania, które fragmenty są odpowiedzialne za wiązanie ligandów z dużym powinowactwem i ustalono na przykład dla receptora δ , że za takie działanie odpowiada Asp w pozycji 128, a zmiana reszty Asp na Asn w tej pozycji wywołała zniesienie wiązania z dużym powinowactwem. Natomiast dla receptora κ stwierdzono różne miejsca wiązania peptydowych i niepeptydowych ligandów. Badania te pozwoliły na opisanie molekularnych podstaw wiązania ligandów do receptorów opioidowych.

Połączenie agonisty do opioidowego receptora prowadzi do zahamowania aktywności cyklicznego adenozylo monofosforanu (AMP, *adenosine monophosphate*). Ponadto dochodzi do zahamowania przepływu jonów Ca^{2+} i do nasilenia przewodnictwa kanałów potasowych, co prowadzi do zahamowania aktywności komórki. Opisane powyżej efekty należą do klasycznych efektów ligandów opioidowych i na tych mechanizmach opiera się ich analgetyczne działanie. Jednak istnieją dowody na przeciwne działanie

opiodów, a szczególnie agonistów receptora κ . W specyficznych subpopulacjach komórek mogą one stymulować hydrolizę inozytolu i produkcję trisfosforanu inozytolu (IP₃, *inositol triphosphate*) i diacyloglicerolu, co doprowadza do aktywacji wewnątrzkomórkowych zapasów Ca^{2+} i wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia [9]. W konsekwencji opioidy mogą więc aktywować szlak kinaz aktywowanych mitogenami (MAP, *mitogen-activated protein*) i rodzinę kinaz regulowanych sygnałem zewnątrzkomórkowym (ERK, *extracellular signal-regulated kinases*), wtórnie aktywować czynniki transkrypcyjne, które mogą wiązać się do fragmentu promotora różnych genów docelowych, modulując ich ekspresję. Tą drogą ligandy receptorów opioidowych mogą silnie modulować funkcje kanałów jonowych, drogi transdukcji sygnału i ekspresję genów, wywołując w efekcie wiele zmian genomowych wpływających na plastyczność układu nerwowego, co może mieć znaczenie w przewlekłych mechanizmach adaptacyjnych rozwijających się po ich wielokrotnym podaniu.

Liczne badania wykazały, że opioidowe receptory ulegają procesom desensytyzacji i *down-regulacji* w wyniku działania agonistów. Mechanizm ten polega na fosforylacji receptorów przez kinazy receptorów związanych z białkami G. Fosforylują one receptor związany z opioidem i powodują wytworzenie arestyny, która sekwestruje ufosforylowany receptor. Uważa się, że ten proces może prowadzić do desensytyzacji receptora, która jest zależna od rodzaju agonisty. Potencjalna rola specyficznych podtypów białka G w wywołanej agonistą internalizacji receptora jest obecnie dobrze scharakteryzowana. W badaniach prowadzonych na komórkach HEK (*human embryonic kidney cells*) morfina, DAMGO (selektywny agonista receptora μ) i endomorfina 1 aktywuje w podobnym stopniu G_i , $\alpha/Gi_2\alpha$, $Go\alpha$ i $Gi_3\alpha$, ale nie powodują aktywacji $Gq\alpha/G11\alpha$ lub $Gs\alpha$. Te trzy ligandy, mimo że wpływają podobnie na białka G, to jednak w różnym stopniu powodują internalizację tego receptora. Wykazano różnice w internalizacji receptora μ po podaniu DAMGO i morfiny. Selektywny agonista receptora μ internalizuje receptor, a morfina nie wywołuje internalizacji, co uważa się obecnie za istotny mechanizm w rozwoju tolerancji morfinowej [10]. Zdaniem niektórych badaczy zdolność wywoływania tolerancji przez leki opioidowe jest odwrotnie proporcjonalna do wywołanego przez nie stopnia internalizacji receptora.

Działanie analgetyczne opioidów w przewlekłym bólu

Powtarzane bodźce bólowe prowadzą do wielu utrwalających się zmian funkcji układów opioidowych, jak również innych układów aminergicznym i neuropeptydowym istotnych dla funkcji szlaków nocycyep-

tywnych, co prowadzi do rozwoju przewlekłego bólu. Ten rodzaj bólu traci ostrzegawczy charakter i jest stanem patologicznym, zmienia się także działanie leków opioidowych. Efekty opioidów na modelach zwierzęcych bólu zapalnego były intensywnie badane. Wykazano, że stan zapalny na obwodzie (np. model po podaniu adjuwanta Freund'a) powoduje zmiany w ekspresji peptydów opioidowych w ośrodkowym układzie nerwowym. W stanach zapalnych nasila się w porównaniu z kontrolą, działanie podanych nardzeniowo agonistów różnych receptorów opioidowych. Nasilenie działania antynocycyptywnego w stanach zapalnych dotyczy głównie ligandów receptorów μ , czego dowodem jest silniejsze działanie morfiny, w porównaniu z agonistami receptorów δ i κ . Ten efekt wiąże się ze zmianami powinowactwa i/lub liczby receptorów opioidowych, głównie typu μ w stanach zapalnych na modelach zwierzęcych [11]. Niektóre badania wykazały też istotny wzrost ekspresji prohormonu, z którego powstają ligandy receptora κ w stanach zapalnych.

O ile w bólu zapalnym działanie opioidów nie zmienia się lub raczej się nasila, o tyle w bólu neuropatycznym jest osłabione [12]. Badania nad zjawiskiem osłabienia działania morfiny w bólu neuropatycznym są prowadzone w wielu kierunkach, a określenie istotnej przyczyny tego zjawiska może mieć istotne znaczenie dla polepszenia terapii tego rodzaju bólu. Badania prowadzone na modelach zwierzęcych (najczęściej używane modele to uszkodzenie nerwu kulszowego lub nerwów rdzeniowych) wykazały istotne zmiany w ekspresji zarówno prohormonów peptydów opioidowych, jak i receptorów opioidowych. Wyniki badań w przeważającej liczbie wskazują na spadek ekspresji i stężenie białka receptora μ w zwojach korzeni grzbietowych (DRG, *dorsal root ganglia*) i w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego w konsekwencji uszkodzenia. Jest to najczęściej podawany powód spadku efektywności morfiny w bólu neuropatycznym. Równocześnie istnieje wiele badań wskazujących na inną przyczynę tego zjawiska.

Wykazano, że uszkodzenie nerwu obwodowego powoduje silną aktywację mikrogleju, a w późniejszych dniach po uszkodzeniu, również astrogleju w układzie nerwowym. Komórki glejowe (mikroglej, oligodendrocyty, astroglej) stanowią 70% komórek ośrodkowego układu nerwowego. Badania wykazały ścisły związek pomiędzy pojawianiem się objawów bólu neuropatycznego a aktywacją komórek glejowych. Zaktywowane komórki mikrogleju produkują czynniki, między innymi probólowe cytokiny, które przyczyniają się do rozwoju i utrzymywania się bólu neuropatycznego [13, 14], czego dowodzi możliwość leczenia tego rodzaju bólu inhibitorem aktywacji mi-

krogleju, na przykład minocykliną. Istotne jest, aby nie doszło do wywołanej uszkodzeniem aktywacji mikrogleju i stąd bardziej efektywne jest podanie inhibitora przed uszkodzeniem, znacznie trudniejsze jest zahamowanie później całej kaskady zmian związanych z aktywacją mikrogleju. Ta procedura mogła by być stosowana na przykład przed zabiegami operacyjnymi, podczas których może dojść do uszkodzenia nerwów obwodowych. Wstępne badania udowodniły taką możliwość, wykazując, że podanie minocykliny przed zabiegiem cholecyctektomii obniża stężenie probólowych cytokin we krwi pacjentów, ale również zmniejsza zużycie leków przeciwbólowych po operacji [15].

Jednym z powodów spadku skuteczności morfiny w leczeniu bólu neuropatycznego jest zjawisko zwiększonej aktywności probólowych systemów neuropeptydowych, które opisano w wielu pracach. Wykazano, że po bodźcu powodującym aktywację endogennych systemów opioidowych dochodzi do nasilenia aktywności cholecyctokininy i substancji P. Obydwa neuropeptydy działają probólowo przez swoje receptory. Dodatkowym, interesującym zjawiskiem wpływającym na osłabienie działania morfiny w bólu neuropatycznym jest szereg peptydów nieopioidowych pochodzących z opioidowych prohormonów, takich jak melanokortyny, które powstają obok β -endorfiny z POMC. Istnieje więc wiele systemów probólowych aktywowanych uszkodzeniem i zjawisko ich aktywacji może być powodem osłabienia działania morfiny/opioidów w bólu neuropatycznym.

Poszukiwanie nowych leków i terapii bólu

Poszukiwanie nowych leków przeciwbólowych prowadzone były w wielu kierunkach, ale najbardziej związane z układami opioidowymi są dwa. Z jednej strony poszukiwano substancji opioidowej, która działając przeciwbólowo, pozbawiona będzie działań niepożądanych, a szczególnie działania uzależniającego, które jest poważną przeszkodą w ich stosowaniu. Rozdzielenie działania przeciwbólowego i nagradzającego będącego podstawą uzależnienia było celem wieloletnich badań, jednak dopiero w ostatnich latach udało się określić, że istotną rolę w zjawisku uzależnienia odgrywa białko zwane arrestyną, związane z sekwestracją receptora do wnętrza komórki w celu oddysocjowania liganda od receptora. Komputerowe poszukiwania struktury, która nie oddziaływałaby z białkiem odpowiedzialnym za efekt nagradzający, czyli wykazywałaby efekt analgetyczny bez wywołania uzależnienia, zostało w ostatnich latach nagrodzone sukcesem i ogłoszono istnienie takiej struktury. Niemniej są to pierwsze sygnały świadczące o istnieniu takiej możliwości i wymagają sprawdzenia w kolejnych badaniach [16].

Drugi kierunek pojawił się jako alternatywa dla poszukiwania bardzo selektywnych leków opioidowych, które doprowadziło do opisanie grupy peptydów wiążących się wyłącznie i selektywnie do receptora μ — endomorfiny [17, 18]. Endomorfiny, jak okazało się w kolejnych badaniach, stanowią bardzo dobre substancje narzędziowe, ale nie dały początku grupie leków. Powodem są trudności w znalezieniu kodującego je prohormonu, co uniemożliwia prowadzenie badań nad zmianami poziomu tych peptydów w eksperymentalnych modelach bólu. Obecnie poszukuje się raczej substancji, które w swoim działaniu mają nie tylko aktywację receptorów opioidowych, czyli działanie hamujące aktywność neuronów, ale dodatkowo wzmacniają działanie opioidowe przez wpływ na inny, aktywny w procesach bólowych system. Ten kierunek poszukiwań doprowadził między innymi do opisanie i wprowadzenia do terapii tapentadolu, który działa na dwa cele: aktywuje receptor opioidowy, ale równocześnie hamuje wychwyty zwrotny noradrenaliny, wzmacniając tym samym działanie przeciwbólowego zstępującego systemu noradrenergicznego [19]. Wzmocnienie działania opioidowego powoduje, że dawka efektywna opioidu może być niższa, co ogranicza działania niepożądane, przy zachowaniu efektu analgetycznego.

Obecnie pojawiła się jeszcze jedna droga poszukiwania nowych leków oparta na działaniu na więcej niż jednym celu molekularnym. Taką drogą jest synteza hybryd — związków dwufunkcyjnych, które łączą cechy agonisty opioidowego i antagonisty receptora powodującego działanie probólowe. To podejście wynika częściowo ze znanego efektu osłabienia działania morfiny i niektórych leków opioidowych w bólu neuropatycznym. Badania wykazały, że jest wiele przyczyn tego osłabienia, między innymi wywołany uszkodzeniem układu nerwowego spadek ekspresji receptorów opioidowych w rdzeniu kręgowym i strukturach mózgu, aktywacja komórek mikrogleju i synteza wielu probólowych cytokin lub aktywacja probólowych systemów neuropeptydowych, jak CCK czy substancja P. Ciekawą i budzącą nadzieje na lepszą terapię bólu neuropatycznego terapię stanowią między innymi hybrydy składające się z opioidu (OP) i antagonisty receptora neurokininowego dla substancji P, NK1 (OP/NK1). W badaniach przedklinicznych wykazują one taki sam lub silniejszy efekt przeciwbólowy w bólu neuropatycznym, jak w grupie kontrolnej, czyli w odróżnieniu od opioidów nie tracą swojej aktywności w tym rodzaju bólu. Wydaje się, że bi- lub wielofunkcyjne związki działające na wiele mechanizmów molekularnych stanowią nową drogę poszukiwania bardziej efektywnej terapii bólu neuropatycznego [20].

Podziękowanie

Praca była finansowana przez grant Maestro NC-N2012/06/A/NZ4/00028 i przez fundusz statutowy IF PAN.

Acknowledgement

The work was supported by grant Maestro NC-N2012/06/A/NZ4/00028 and statutory funds IF PAS.

Piśmiennictwo

1. Evans CJ, Keith DE, Morrison H, et al. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*. 1992; 258(5090): 1952–1955, doi: [10.1126/science.1335167](https://doi.org/10.1126/science.1335167), indexed in Pubmed: [1335167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1335167/).
2. Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, et al. The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89(24): 12048–12052, doi: [10.1073/pnas.89.24.12048](https://doi.org/10.1073/pnas.89.24.12048), indexed in Pubmed: [1334555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1334555/).
3. Chen Y, Mestek A, Liu J, et al. Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Mol Pharmacol*. 1993; 44(1): 8–12, indexed in Pubmed: [8393525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8393525/).
4. Mansour A, Thompson RC, Akil H, et al. Delta opioid receptor mRNA distribution in the brain: comparison to delta receptor binding and proenkephalin mRNA. *J Chem Neuroanat*. 1993; 6(6): 351–362, doi: [10.1016/0891-0618\(93\)90010-2](https://doi.org/10.1016/0891-0618(93)90010-2), indexed in Pubmed: [8142072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8142072/).
5. Fox CA, Mansour A, Thompson RC, et al. The distribution of dopamine D2 receptor heteronuclear RNA (hnRNA) in the rat brain. *J Chem Neuroanat*. 1993; 6(6): 363–373, doi: [10.1016/0891-0618\(93\)90011-r](https://doi.org/10.1016/0891-0618(93)90011-r), indexed in Pubmed: [8142073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8142073/).
6. Schäfer MK, Bette M, Romeo H, et al. Localization of kappa-opioid receptor mRNA in neuronal subpopulations of rat sensory ganglia and spinal cord. *Neurosci Lett*. 1994; 167(1-2): 137–140, doi: [10.1016/0304-3940\(94\)91046-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)91046-4), indexed in Pubmed: [8177512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8177512/).
7. Bannister K, Lee YS, Goncalves L, et al. Neuropathic plasticity in the opioid and non-opioid actions of dynorphin A fragments and their interactions with bradykinin B2 receptors on neuronal activity in the rat spinal cord. *Neuropharmacology*. 2014; 85: 375–383, doi: [10.1016/j.neuropharm.2014.06.005](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.06.005), indexed in Pubmed: [24937046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937046/).
8. Przewłocki R. Opioid peptides. Springer Science+Business Media New York 2015. DW Pfaff, ND Volkow (eds) *Neuroscience in the 21st Century* New York, 2015.
9. Jin W, Lee NM, Loh HH, et al. Opioids mobilize calcium from inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive stores in NG108-15 cells. *J Neurosci*. 1994; 14(4): 1920–1929, indexed in Pubmed: [8158247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8158247/).
10. Burford NT, Tolbert LM, Sadee W. Specific G protein activation and mu-opioid receptor internalization caused by morphine, DAMGO and endomorphin I. *Eur J Pharmacol*. 1998; 342(1): 123–126, doi: [10.1016/s0014-2999\(97\)01556-2](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)01556-2), indexed in Pubmed: [9544801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9544801/).
11. Rodriguez Parkitna J, Korostynski M, Kaminska-Chowaniec D, et al. Comparison of gene expression profiles in neuropathic and inflammatory pain. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57(3): 401–414, indexed in Pubmed: [17033093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17033093/).
12. Przewłocki R, Przewłocka B. Opioids in chronic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001; 429(1-3): 79–91, doi: [10.1016/s0014-2999\(01\)01308-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)01308-5), indexed in Pubmed: [11698029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11698029/).
13. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia: new players in pain. *Pain*. 2001; 93(3): 201–205, doi: [10.1016/s0304-3959\(01\)00359-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00359-1), indexed in Pubmed: [11514078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11514078/).

14. Mika J. Modulation of microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance morphine effectiveness. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(3): 297–307, indexed in Pubmed: [18622054](#).
15. Wordliczek J, Szczepanik AM, Banach M, et al. The effect of pentoxifyline on post-injury hyperalgesia in rats and postoperative pain in patients. *Life Sci.* 2000; 66(12): 1155–1164, doi: [10.1016/s0024-3205\(00\)00419-7](#), indexed in Pubmed: [10737366](#).
16. Manglik A, Lin H, Aryal DK, et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature.* 2016; 537(7619): 185–190, doi: [10.1038/nature19112](#), indexed in Pubmed: [27533032](#).
17. Przewłocki R, Labuz D, Mika J, et al. Pain inhibition by endomorphins. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 897: 154–164, doi: [10.1111/j.1749-6632.1999.tb07887.x](#), indexed in Pubmed: [10676444](#).
18. Przewłocka B, Mika J, Labuz D, et al. Spinal analgesic action of endomorphins in acute, inflammatory and neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol.* 1999; 367(2-3): 189–196, doi: [10.1016/s0014-2999\(98\)00956-x](#), indexed in Pubmed: [10078992](#).
19. Langford RM, Knaggs R, Farquhar-Smith P, et al. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. *Br J Pain.* 2016; 10(4): 217–221, doi: [10.1177/2049463716657363](#), indexed in Pubmed: [27867511](#).
20. Starnowska J, Costante R, Guillemin K, et al. Analgesic Properties of Opioid/NK1 Multitarget Ligands with Distinct in Vitro Profiles in Naive and Chronic Constriction Injury Mice. *ACS Chem Neurosci.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1021/acschemneuro.7b00226](#), indexed in Pubmed: [28699350](#).