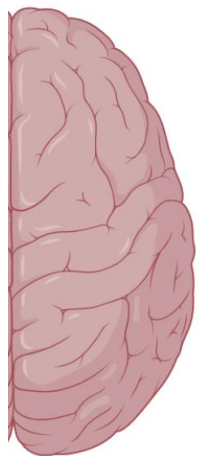


# W poszukiwaniu bezpiecznych i nieuzależniających opioidów

Leki opioidowe, takie jak morfina czy oksykodon, są często stosowane w farmakoterapii bólu, jednak ich użyteczność kliniczną poważnie ograniczają działania niepożądane – ryzyko depresji ośrodka oddechowego, uciążliwe objawy ze strony układu pokarmowego oraz wysoki potencjał uzależniający. Uzależnienie od opioidów jest alarmującym problemem medycznym, społecznym i ekonomicznym. Jest on szczególnie widoczny w Stanach Zjednoczonych, gdzie każdego dnia w konsekwencji przedawkowania opioidów umiera ponad 130 osób. Zjawisko doczekało się już miana „epidemii opioidowej”, która stanowi też duże wyzwanie dla naukowców, ponieważ motywuje do poszukiwania nowych – bezpieczniejszych i słabiej uzależniających – substancji opioidowych.

## Na czym polega selektywność funkcjonalna?

Jednym z najbardziej nowoczesnych i obiecujących podejść do opracowania leków o pożądanym profilu działania jest projektowanie agonistów (substancji aktywujących receptory) wykazujących cechy selektywności funkcjonalnej. Molekularnym celem działania znacznej części substancji opioidowych jest receptor  $\mu$ . Efektem zadziałania agonisty na receptor  $\mu$  jest aktywacja białka G. Następnie w wyniku szeregu procesów biochemicznych dochodzi do zmiany właściwości komórki i w efekcie do zahamowania odczuwania bólu. Wiadomo więc, że za przeciwbólne efekty działania leków opioidowych odpowiada aktywacja szlaku sygnałowego związanego z białkiem G. Liczne badania z wykorzystaniem m.in. zwierząt transgenicznych wykazały, że występowanie przynajmniej części objawów niepożądanych związanych z zażywaniem opioidów mediowane jest przez inne białko –  $\beta$ -arestynę 2. W oparciu o te dane zaproponowano, że agoniści selektywni funkcjonalnie, czyli zdolni do preferencyjnej aktywacji białka G i nieangażujący  $\beta$ -arestyny 2, mogą stać się bezpieczniejszą i słabiej uzależniającą alternatywą dla klasycznych opioidów.



**Autor tekstu:** Łucja Kudła – Zakład Neurofarmakologii Molekularnej

**Oprawa graficzna:** Bernadeta Pietrzak, Agnieszka Wnuk -  
Pracownia Neurofarmakologii i Epigenetyki, Zakład Farmakologii

**Grafika:** Biorender.com

## Co odkryli Autorzy artykułu?

Autorzy zdecydowali się zbadać efekty działania związku o nazwie SR-17018, który jest niedawno odkrytym selektywnym funkcjonalnie agonistą receptora  $\mu$ . W badaniach na myszach wykazali, że w porównaniu do morfiny i oksykodonu, chroniczne podania SR-17018 nie wpływają na rozwój tolerancji na działanie przeciwbólne. Oznacza to, że ten związek nie traci swoich terapeutycznych właściwości, co niestety często ma miejsce w przypadku stosowania konwencjonalnych opioidów. SR-17018 nie wywoływał także typowych dla morfiny zmian neuroadaptacyjnych: desensytyzacji receptorów  $\mu$  w istocie szarej okołowodociągowej oraz „upregulacji” cAMP w prążkowie.

Ponadto badacze przeprowadzili eksperyment, w którym udowodnili, że podanie SR-17018 przywraca przeciwbólową skuteczność morfiny u zwierząt z rozwiniętą tolerancją oraz osłabia objawy odstawienia u zwierząt od niej uzależnionych. SR-17018 miał inny profil działania niż buprenorfina, czyli opioidowy lek przeciwbólony używany w leczeniu substytucyjnym osób uzależnionych od innych opioidów. Podczas gdy oba związki osłabiały objawy odstawienia, SR-17018 przywracał przeciwbólową efektywność morfiny, a buprenorfina w tym samym czasie wywoływała tolerancję krzyżową na ten opioid.

Podsumowując, dane przedstawione w artykule wskazują, że SR-17018 jest interesującym agonistą receptora  $\mu$ , ponieważ w odróżnieniu od klastycznych agonistów tego receptora nie wywołuje szybkiego rozwoju tolerancji, przez co może być bardziej skuteczny w warunkach klinicznych. Co więcej, może stanowić także obiecującą alternatywę dla znanych terapii substytucyjnych.

**Źródło:** Grim, T.W. et al. A G protein signaling-biased agonist at the  $\mu$ -opioid receptor reverses morphine tolerance while preventing morphine withdrawal. *Neuropsychopharmacol.* **45**, 416–425 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0491-8>

