

A jövő tudósai

AZ OPIOIDKUTATÁS „SZENT GRÁLJÁNAK” NYOMÁBAN: BETEKINTÉS AZ OPIOID RECEPTORFEHÉRJÉK MŰKÖDÉSÉBE

IN SEARCH OF THE ‘HOLY GRAIL’ OF OPIOID RESEARCH: AN INSIGHT INTO THE FUNCTIONING OF OPIOID RECEPTOR PROTEINS

Zádor Ferenc

PhD, tudományos munkatárs

MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézet Opioid Receptor Csoport

zador.ferenc@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Az opioidok gyógyászati alkalmazása során mindig is a tűzzel játszottunk, mivel nem szakszerű, túlzott használatuk esetén hamar kialakulhat függőség, sőt halálos túladagolás is. Azonban, ha súlyosabb fájdalmak kezelésére kerül sor, a mai napig nincsenek megfelelő alternatívái az opioidoknak. Az opioidok veszélyességét jól mutatja az Amerikai Egyesült Államokban egyre súlyosabb gondokat okozó opioidválság kialakulása. Ahhoz, hogy új, biztonságos és hatékony opioidokat tudjunk kifejleszteni, megfelelően ismernünk kell az opioidok és a szervezetünk kölcsönhatásának természetét. A cikk ebbe kíván rövidebb betekintést nyújtani, kiegészítve az opioidokhoz való hozzászokás és az opioidfüggőség kialakulásának hatásmechanizmusával, melyek szorosan kapcsolódnak ehhez a témához. Emellett a cikk külön fejezetet szentel az opioid hatóanyagú fájdalomcsillapítókkal kapcsolatos legújabb elméleteknek és kutatási eredményeknek.

ABSTRACT

We have always been playing with fire when using opioids as medications because applying them incorrectly and excessively can quickly lead to addiction, or moreover to fatal overdose. However, even today there are no existing safer alternatives for opioids when it comes to treating severe pain. The emerging opioid crisis in the USA is a good example of how dangerous opioids can be. To develop safer and still effective opioid painkillers, we need to better understand the nature behind the interaction of opioids with our body. This article attempts to give an insight into this interaction, supplementing with the possible mechanisms of opioid tolerance and addiction, which are closely related to this topic. Additionally, this article will dedicate a separate section discussing the latest scientific results regarding opioid painkillers.

Kulcsszavak: opioid, opioid receptorfehérje, jelátviteli út, drogtolerancia, drogfüggőség

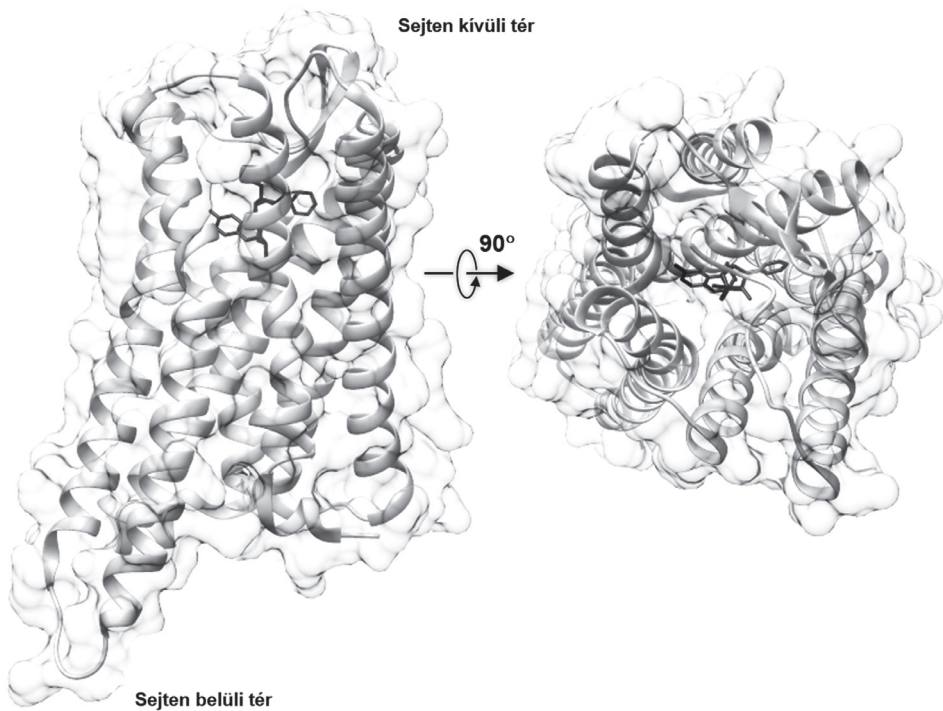
Keywords: opioid, opioid receptor protein, signalling pathway, drug tolerance, drug addiction

BEVEZETÉS

Az opioidkutatásban a hatékony, de ugyanakkor a kellemetlen és veszélyes mellékhatásoktól mentes opioid fájdalomcsillapítóira mintegy „Szent Grálként” tekintenek, melyre manapság nagyobb szükség lenne, mint valaha. Ugyanakkor egyre többet hallani az Egyesült Államokban a túlzott opioidfogyasztás miatt kialakuló közegészségügyi katasztrófáról. Itt fogyasztják ugyanis a világban forgalmazott gyógyszeripari opioidok 80%-át. Az amerikai járványügyi hivatal (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 2016-os felmérése szerint hozzávetőleg 92 millió amerikai állampolgár, azaz az ország egyharmada részesül otthoni (vagyis nem kórházi) opioid kezelésben. A legfrissebb adatok szerint csak az Egyesült Államokban tavaly naponta több mint kilencven ember halt meg opioid túladagolás következtében, többen, mint fegyveres erőszakban, autóbalesetben vagy AIDS-ben. Ahhoz, hogy megértsük, miért okoznak az opioidok ennyi bajt és szenvedést, és azt, hogy ez hogyan orvosolható, először is meg kell értenünk az opioidok szervezetünkkel való kölcsönhatásának biológiai hátterét. Ez a kölcsönhatás pedig az opioid receptorfehérjéjével kezdődik (*1. ábra*).

AZ OPIOID RECEPTORFEHÉRJÉK ÉRZÉKELŐ ÉS JELTOVÁBBÍTÓ FEHÉRJÉK

A kerti máknövény gubójából nyert ópiumot már időszámításunk előtt használták Ázsiában és Európában gyógyászati, rekreációs és vallási szertartások lebonyolításához. Az 1800-as évek elején sikerült kimutatni, hogy az ópium kábító, fájdalomcsillapító hatásáért a morfin felelős. Azonban csak az 1960–70-es években igazolták, hogy a morfin és a hozzá hasonló szerkezetű opioidok egy meghatározott sejtmembrán-fehérjén keresztül fejtik ki hatásukat, amelyet aztán opioid receptorfehérjének neveztek el. Később sikerült azt is igazolni, hogy ezekből négy fő típus létezik, és arra is fény derült, hogy létjogosultságukat nem az adja, hogy a morfin, heroin kábító hatását élvezzük, hanem, hogy a szervezetünkben termelődő ún. endogén opioidok hatását közvetítsék. Az endogén opioidok és az opioid receptorfehérjék együtt szoros rendszert alkotnak, amely a fájdalomcsillapító hatáson túl olyan fontos folyamatok szabályozásában vesz részt, mint a hangulat, légzés, bélmozgások és a stressz kialakulása.

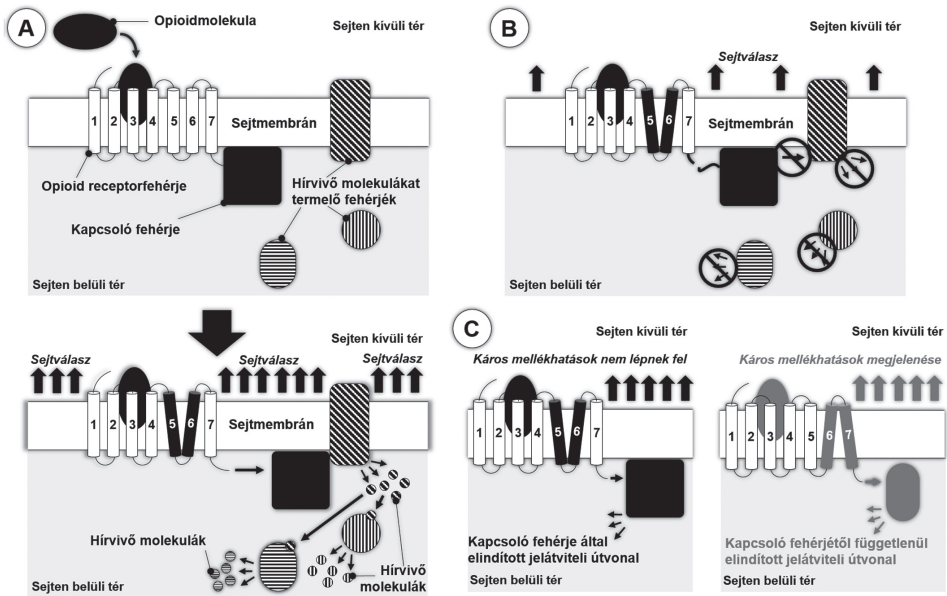


1. ábra. A mu típusú opioid receptorfehérje térbeli szerkezete oldal- és felülnézetből. A világosabb szürke jelöli a fehérje vázszerkezetét, míg a halványabb körvonal mutatja a fehérje teljes méretét. Az opioid receptorfehérjék rendkívül kicsik, a milliméter milliommód részei, azaz a méretük a nanométeres tartományba esik. Érdekes megfigyelni a spirális szerkezetű hét darab transzmembrán régiót, melyek a sejtmembránba ágyazódnak (a jobb átláthatóság miatt a sejtmembrán nincs feltüntetve). Ezeket a régiókat ún. hurkok kötik össze, és térbeli mozgással képesek alkalmazkodni (bizonyos mértékig) az opioidmolekulák térbeli alakjához, valamint befolyásolni a receptorfehérjével kapcsolatban lévő egyéb fehérjéket (lásd 2. ábra). A receptorfehérje felső részében kiemelt fekete molekula egy, a receptorfehérjével már szoros kölcsönhatást létesítő opioidvegyületet jelöl. Az itt látható térbeli szerkezetet ún. röntgen kristályosítás és számítógépes modellezés eredményei segítségével alkották meg.

Az RCSB Protein Data Bank 5C1M (URL1) alapján saját szerkesztés

Az opioid receptorfehérjék ún. érzékelő, integrált membránfehérjék (1. ábra). Ez annyit jelent, hogy a sejt határvonalán a sejtmembránba ágyazódva képesek fizikálisan is megkötni, és ezáltal érzékelni a sejt kívüli térből érkező opioidokat (2A. ábra). A receptorfehérje nemcsak érzékeli az opioidokat, hanem képes továbbítani azok megkötésének jelét a sejt belsejébe. Alaphelyzetben a sejt belüli oldalon az opioid receptorfehérjéhez egy ún. kapcsoló fehérje (G-fehérje néven

is ismert) csatlakozik. Az opioidmolekulával való kölcsönhatás változást idéz elő az opioid receptorfehérje térbeli szerkezetében, ami a kapcsoló fehérje leválását idézi elő (2A. ábra). Ez lehetővé teszi számára, hogy elmozduljon a receptorfehérje mellől, és a sejten belül más fehérjéket, például enzimeket aktiváljon vagy éppen gátoljon. Ezek az enzimek olyan kisebb, ún. hírvivő molekulákat állítanak elő, amelyek azután további fehérjék működését módosítják. Mindez azt a célt szolgálja, hogy az opioidmolekula kötődésének hatása egy ún. jelátviteli útvonalon keresztül, mintegy láncreakcióként felerősödjön, és válaszra készítse a sejtet (2A. ábra). De mi történik, ha ez a jelátvitel valamilyen úton-módon megsérül, vagy megszakad? Lényegében ez történik, mikor a szervezetünk hozzászokik a rendszeres opioidbevitelhez, azaz kialakul a tolerancia.



2. ábra. Az opioid receptorfehérjék működése normal körülmények között (A), tolerancia kialakulásakor (B), valamint a funkcionális szelektivitás fellépésekor (C). Az A ábra esetén a kölcsönhatást előidéző receptorfehérje szerkezetének változása feketével lett kiemelve, mely a legújabb kutatások szerint az 5-ös és 6-os transzmembrán régiókat jelenti. A B ábra a deszenzitizáció egyik lehetséges folyamatát mutatja be, mely az opioid tartós jelenléte miatt alakulhat ki, és a normál esethez képest (lásd A) csökkent sejtválaszt hoz létre. A C ábrán külön jelölve vannak a szelektíven elmozduló transzmembrán régióik (legújabb eredmények szerint), melyek ennek megfelelően más-más jelátviteli útvonalakat aktiválnak. Ma már ismert, hogy sejtszinten az ún. béta-arresztin fehérje (szürkével jelölve) által továbbított jelátviteli utak felelősek a káros mellékhatások közvetítéséért.

Allouche, S. et al. (2014) és Bologna, Z. et al. (2017) közleményei alapján saját szerkesztés

AZ OPIOIDOK ÁLTAL ELŐIDÉZETT TOLERANCIA ALAPJA A RECEPTORFEHÉRJÉK CSÖKKENT ÉRZÉKELŐ ÉS JELTOVÁBBÍTÓ KÉPESSÉGE

A tolerancia a szervezetünk egy adott szerhez való alkalmazkodását, hozzászokását jelenti ismételt használatkor, mely a szer csökkent hatásában nyilvánul meg. Tolerancia felléphet a hétköznapi élvezeti szereknél (például koffein), gyógyszereknél és kábítószerekkel egyaránt. A hozzászokás orvosolható az adag növelésével, de ez hosszabb távon súlyos komplikációkat okozhat, és fennáll a túladagolás kockázata. Az opioidok esetében ez akár halálos is lehet, mivel az opioid receptorfehérjék az agy légzőközpontja idegsejtjeinek felszínén is megtalálhatóak, és azok túlzott aktiválása fulladást okozhat. Megjegyzésként, az opioid receptorfehérjék légzésszabályozó hatása miatt egyes opioidok (például kodein) hatékony köhögéscsillapítók is egyben.

A tolerancia kialakulásának biológiai mechanizmusa teljes egészében még ma sem tisztázott. Az egyik lehetséges magyarázat az ún. opioid receptorfehérje deszenzitizáció (érzékenyítés) kialakulása (2B. ábra). Ez annyit jelent, hogy az opioidok hosszan tartó jelenléte miatt az opioid receptorfehérjék egy része nem fog reagálni, azaz nem kapcsolódik az opioidmolekulával, így az összehatás a normál reakcióhoz képest kevésbé lesz erős. Ennek egyik oka lehet például a már említett kapcsolófehérje és az opioid receptorfehérje közötti kölcsönhatás megszűnése (2B. ábra, lásd a vastagított vonalat). Ezáltal az opioidkötődés jele sem tud átkerülni a jelátviteli útra, s így meghiúsul a megfelelő hatékonyságú sejtválasz is.

Az opioidoknál fellépő tolerancia nemcsak a túladagolás miatt életveszélyes, hanem a függőség kialakítása miatt is. Az opioidok a függőséget eufória (intenzív boldogságérzet) előidézésével alakítják ki, mely arra készteti a felhasználót, hogy újra átélje ezt az érzést. Ugyanakkor az opioidok euforizáló képessége teszi részben olyan hatékonyá az opioidok fájdalomcsillapító hatását. Kérdés, hogy mindezt hogyan képesek elérni. A választ az agyunk jutalmazási rendszerében kell keresnünk.

AZ OPIOIDFÜGGŐSÉG „ELTÉRÍTI” AGYUNK JUTALMAZÁSI RENDSZERÉT

Az ópium függőséget okozó hatása már a 18. században ismertté vált, főként Kínában. Eleinte a morfint az ópium-, míg a heroint a morfinfüggőség hatékony ellenszereként hirdették. Természetesen később kiderült, hogy mindkettő többszörösen erősebb függőséget tud okozni, mint az anyagok, amelyek ellen eredetileg szánták.

Ma már részletesebb ismereteink vannak arról, hogy milyen biológiai folyamatok okozzák az opioidfüggőség kialakulását. Ehhez nagyban hozzájárult az 1950-es években az agyi ún. „boldogságközpontok” felfedezése. Ez egy bonyolult

hálózat, amelyet agyunk jutalmazási rendszerének is nevezünk. Ezek a központok tulajdonképpen idegsejtsoportok, melyek idegpályákon keresztül állnak összeköttetésben. A jutalmazási rendszer szabályozza, hogy a szervezetünk számára előnyös döntéseket, cselekvéseket hajtsunk végre. Ezt a rendszer pozitív érzések és a motiváció közvetítésével éri el tanulás vagy korábbi emlékek révén, illetve a szervezetünk aktuális igényei alapján. A rendszer „lelke” az ún. dopaminmolekula, melyet a jutalmazási rendszer bizonyos idegsejtsoportjai termelnek. A hétköznapokban pozitív érzésekkel társuló élmények, személyek, ételek, italok mind-mind növelik az agyi jutalmazási rendszer dopaminszintjét, mely egyúttal arra ösztönöz bennünket, hogy újra átéljük a pozitív élményt.

Az opioidok, a többi erősebb droggal egyetemben (például kokain) a hétköznapi „jutalmakhoz” képest sokkal intenzívebben és drasztikusabban avatkoznak be a dopamintermelésbe, növelve az agy dopaminszintjét. Normális esetben a dopamint előállító idegsejtek, a velük kapcsolatban (más néven szinapszisban) lévő más idegsejtek gátlása alatt állnak, melyek féken tartják dopamintermelést. Ezekben a gátló idegsejteken opioid receptorfehérjék fordulnak elő, melyek opioid hatására csökkentik a gátlást. Ebből adódóan a dopamint termelő idegsejt feloldódik a gátlás alól, és fokozottabban állítja elő a dopamint. Ezt a típusú mechanizmust gátlásoldásnak nevezzük, és hasonló elven közvetítődnek az opioidok fájdalomcsillapító hatásai mind az agyban, mind a gerincvelőben.

A jutalmazási rendszer tartós, mesterséges aktiválása nagymértékben átszervezi – leginkább hátrányosan – a rendszert alkotó idegsejtek közötti kommunikációt, mely végső soron súlyos lelki és testi elváltozásokat eredményezhet.

MIT TEHET A TUDOMÁNY?

Az opioid receptorfehérje tulajdonképpen egy vonalkódeolvasó gépnek is tekinthető, ahol a vonalkód maga az opioid térbeli szerkezete és atomi felépítése. Régóta ismert, hogy az opioidmolekula szerkezete meghatározza a kötődés és az opioid receptorfehérje jeltovábbításának erősségét, hatékonyságát. Azonban csak mostanában kezd világossá válni, hogy a molekula szerkezete azt is meghatározhatja, hogy a sejtben milyen jelátviteli utak aktiválódnak. Mindez különböző sejtválaszokat, funkciókat eredményezhet egy adott sejtben belül (2C. ábra). Ezt a tulajdonságot funkcionális szelektivitásnak nevezzük. Arra is fény derült, hogy az opioid receptorfehérjék működésénél említett kapcsolófehérjéktől (például béta-arresztin fehérje) független jelátviteli utak nagyobb mértékben közvetítik az opioidok nem kívánatos hatásait (2C. ábra). Ez történik például a függőség, tolerancia kialakulásakor vagy a légzés csökkenésekor. A vártnál erősebb és hosszabban tartó fájdalomcsillapító hatást mutattak ki olyan egerekben, melyekben a morfin nem volt képes aktiválni a kapcsolófehérjétől független jelátviteli utakat. Talán még ennél is

érdekesebb, hogy ezekben az egerekben az opioidokra jellemző mellékhatások is sokkal kevésbé mutatkoztak a normál egerekhez képest. Ezek a felfedezések óriási lendületet adtak az opioid gyógyszerek fejlesztésének-kutatásának.

Az opioid receptorfehérjék többnyire nem egyenként, hanem más opioid receptorfehérje típusokkal szorosan összekapcsolódva helyezkednek el a sejtmembránban. Mivel fizikálisan közel vannak egymáshoz, így képesek osztozkodni a jelátviteli utakon is, ami lehetővé teszi, hogy módosítsák egymás működését. Létezik két bizonyos opioid receptorfehérje típus – a mu és a nociceptin opioid receptorfehérjék –, melyek kölcsönhatásuk miatt ideális célpontok lehetnek biztonságos opioid gyógyszerek kifejlesztésére. Ugyanis a nociceptin opioid receptorfehérje típushoz kötődő opioidok képesek csökkenteni a mu opioid receptorfehérje típusal kölcsönhatásba lépő opioidok káros hatásait, ugyanakkor növelik azoknak a fájdalomcsillapító hatásait is. Nemrég sikerült egy olyan opioidvegyületet kifejleszteni, amely – legalábbis a főemlősökben – képes ezt az együttműködést hatékonyan kihasználni. Ezt úgy érték el, hogy a vegyület egyszerre tud mind a két típusú receptorfehérjéhez kapcsolódni, ezért is nevezik az ilyen típusú vegyületeket bifunkcionálisnak. Az új bifunkcionális opioid a morfinnál körülbelül százszor erősebb fájdalomcsillapító hatást mutatott, valamint többszöri adagolást követően a morfinhoz képest jelentősen kisebb mértékű toleranciát és függőséget alakított ki. Másik előnyös tulajdonsága, hogy nagyobb mennyiségben adagolva, ahol például a heroin már kábultságot és erős légzés-csökkenést váltott ki, a bifunkcionális vegyület nem produkált ilyen hatásokat.

Az opioid receptorfehérjék nemcsak saját típusaikkal képesek kölcsönhatásba lépni, hanem sok más egyéb funkciójú fehérjével is, melyekkel kapcsolatosan szintén nagy erővel folynak a kutatások. A bifunkcionális opioidvegyületek fejlesztésének egyik kulcsszempontja, hogy megfelelő egyensúlyban legyen a két receptorfehérjével való kölcsönhatás erőssége és hatékonysága. Csak így fejleszthető hatékony, káros mellékhatásoktól mentes fájdalomcsillapító hatóanyag.

VÉGSZÓ

Az opioidok használata évről évre milliók életét teszi elviselhetővé, ugyanakkor sajnos a helytelen alkalmazásuk sokak életét dönti romba. Ma már részletesebben ismerjük az opioid receptorfehérjék működését, szerkezetét, így lehetőség van rá, hogy a mi kívánalmainknak megfelelően tudjuk manipulálni őket. Emellett az informatika gyors fejlődésének hála egyre nagyobb részletességgel tudjuk modellezni az opioidok és a receptorfehérjék kölcsönhatását atomi szinten, ami hatalmas előnyt jelent az opioidok szerkezet-aktivitás összefüggésének vizsgálatkor. Mindezeket összevetve, az opioid fájdalomcsillapítók „Szent Gráljának” megtalálásához talán most közelebb állunk, mint valaha.

FELHASZNÁLT ÉS AJÁNLOTT IRODALOM

- Allouche, S. et al. (2014): Opioid Receptor Desensitization: Mechanisms and Its Link to Tolerance. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 280. DOI: 10.3389/fphar.2014.00280, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270172/>
- Bayer I. (2000): *A drogok történelme*. Budapest: Aranyhal Könykiadó
- Bologna, Z. et al. (2017): Biased G Protein-Coupled Receptor Signaling: New Player in Modulating Physiology and Pathology. *Biomolecules & Therapeutics*, 25, 1, 12–25. <http://www.biomolther.org/journal/view.html?volume=25&number=1&spage=12&year=2017>
- Ding, H. et al. (2018): A Bifunctional Nociceptin and Mu Opioid Receptor Agonist Is Analgesic without Opioid Side Effects in Nonhuman Primates. *Science Translational Medicine*, 10, 456, eaar3483, DOI: 10.1126/scitranslmed.aar3483, <https://stm.sciencemag.org/content/10/456/eaar3483.full>
- Fehér O. (2003): *Pszichofarmakológia*. Szeged: JATEPress Kiadó
- Kenakin, T. (2011): Functional Selectivity and Biased Receptor Signaling. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 336, 2, 296–302. DOI: 10.1124/jpet.110.173948, https://www.researchgate.net/publication/47621493_Functional_Selectivity_and_Biased_Receptor_Signaling
- Raheal, K. – Bohn, L. (2014): β -Arrestins: Regulatory Role and Therapeutic Potential in Opioid and Cannabinoid Receptor-mediated Analgesia. *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 219, 427–443. DOI: 10.1007/978-3-642-41199-1_22, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4804701/>
- Volkow, N. – Collins, F. (2017): The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis. *The New England Journal of Medicine*, 4, 377, 391–394. DOI: 10.1056/NEJMs1706626, <https://www.nejm.org/DOI/full/10.1056/NEJMs1706626>
- Zádor F. (2014): Az élvezet élettana. *Élet és Tudomány*, 69, 238–239. http://epa.oszk.hu/02900/02930/00059/pdf/EPA02930_elet_es_tudomany_2014_08.pdf
- Zádor F. (2015): Hogyan találjuk meg a zsákhöz a foltot? *Élet és Tudomány*, 70, 302–303. http://epa.oszk.hu/02900/02930/00110/pdf/EPA02930_elet_es_tudomany_2015_10.pdf

URL1: <https://www.rcsb.org/structure/5c1m>