

Új irányzat az opioid fájdalomcsillapítók kutatásában: perifériás támadáspontú molekulák kémiája és farmakológiája.

Dr. Al-Khrasani Mahmoud

SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Pain Research Group

A fájdalom tudománya

Háttér I

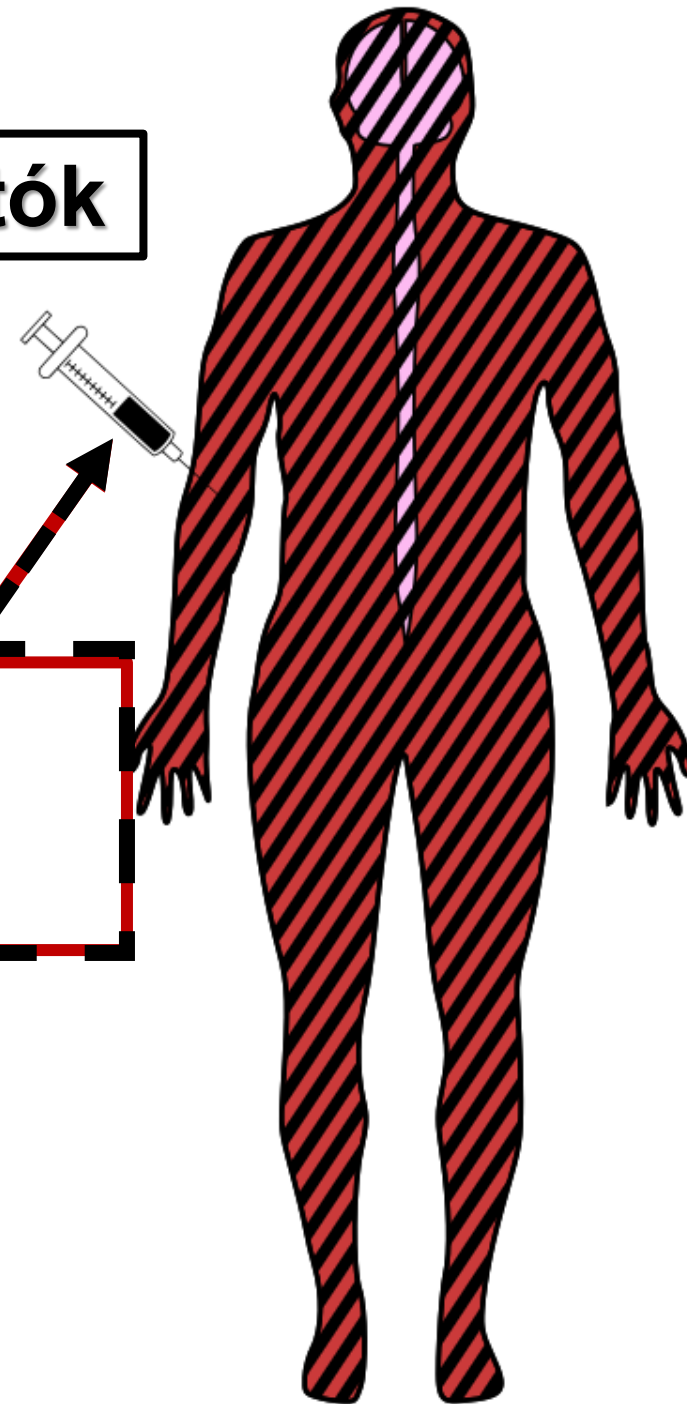
Jelenleg használatos opioid fájdalomcsillapítók

Előnyök:

- Közepesúlyos, vagy súlyos fájdalom adekvát csillapítása

Hátrányok:

- **központi idegrendszeri mellékhatások**
lipofil karakter miatt vér-agy gát penetráció
- tolerancia kialakulása



Háttér II

Funkcionális opioid receptorok jelenléte a periférián

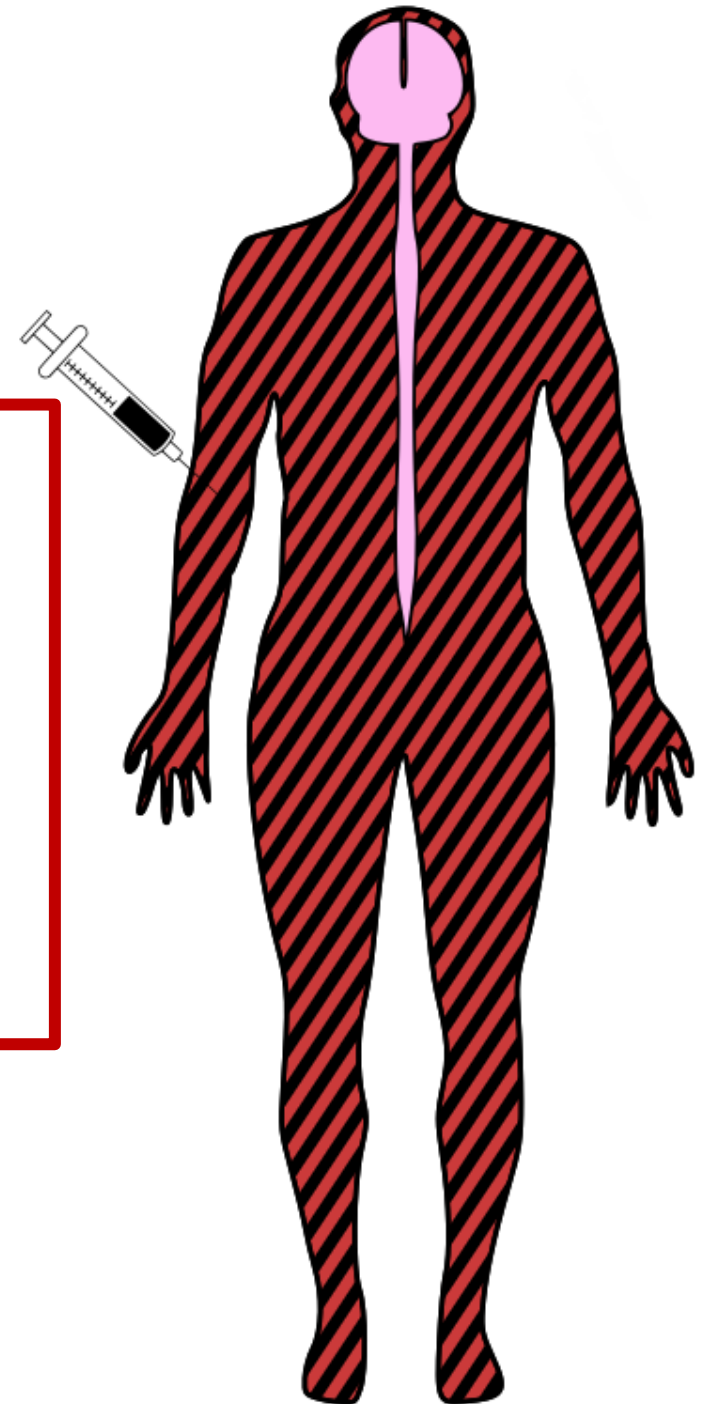
- Szenzoros neuronok centrális preszinaptikus és perifériás végein
- Antinociceptív rendszer részei
- Az opioid receptorok expressziója a fájdalom-típus szerint változik

Mihály Balogh, Zoltán S Zádori, Bernadette Lázár, Dávid Karádi, Szilvia László, Shaaban A Mousa, Sándor Hosztafi, Ferenc Zádor, Pál Riba, Michael Schäfer, Susanna Fürst, Mahmoud Al-Khrasani. The peripheral versus central antinociception of a novel opioid agonist: acute inflammatory pain in rats. *Neurochemical research* 43, pp. 1250–1257 (2018).

Mihály Balogh, Ferenc Zádor, Zoltán S. Zádori, Shaqura Mohammed, Kornél Király, Amir Mohammadzadeh, Bence K. Varga, Bernadette Lázár, Shaaban Mousa, Sándor Hosztafi, Pál Riba, Sándor Benyhe, Klára Gyires, Michael Schäfer, Susanna Fürst and Mahmoud Al-Khrasani. Efficacy-based perspective to overcome reduced opioid analgesia of advanced painful diabetic neuropathy in rats. Front. Pharmacol. | doi: 10.3389/fphar.2019.00347

HIPOTÉZIS

Új, magas hatékonyságú (E_{max}) opioid agonisták, limitált központi idegrendszeri penetrációval a fájdalom forrásánál, a periférián tudnák kifejteni hatásukat.



A csoport által alkalmazott módszerek

Biokémiai vizsgálatok

Radioligand kompetíciós kötődési vizsgálat

funkcionális $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ kötődés

Biológiai vizsgálatok

Egér vas deferens *ex vivo* ($\delta > \mu > \kappa$ opioid R)

Patkány vas deferens *ex vivo* (alacsony számú μ opioid R)

Állatmodellek

Akut fájdalom

Gyulladásos fájdalom

Szubkrónikus fájdalom

Krónikus, neuropátiás fájdalom

Patkány tail-flick teszt

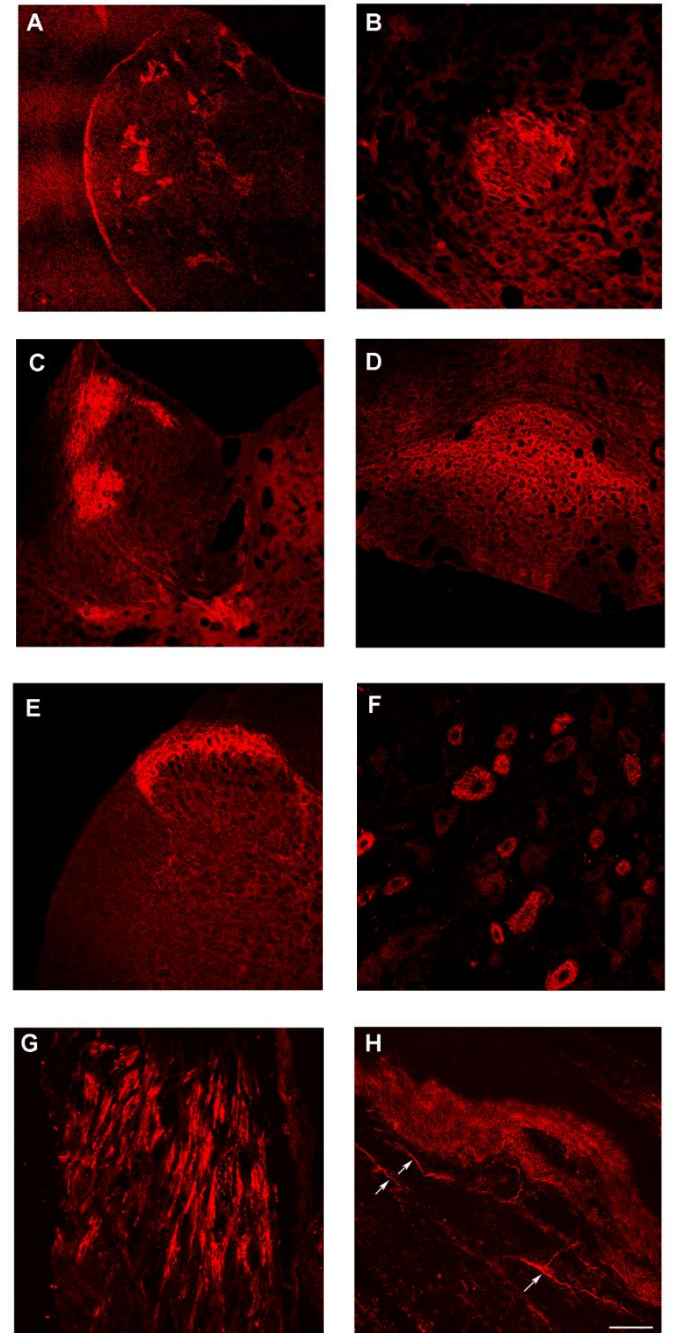
Egér writhing teszt

Formalin teszt

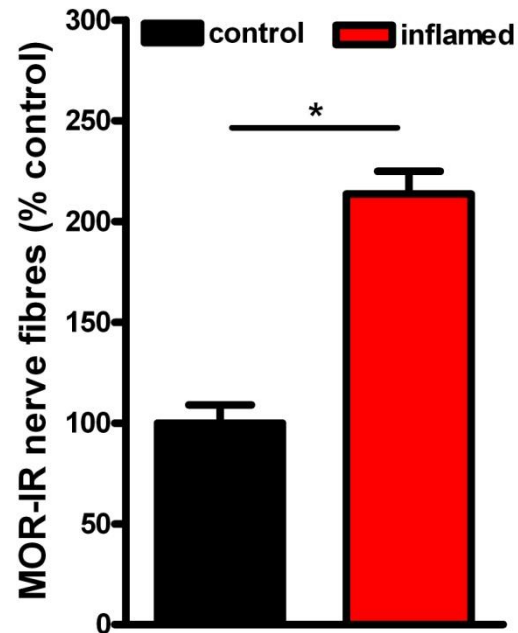
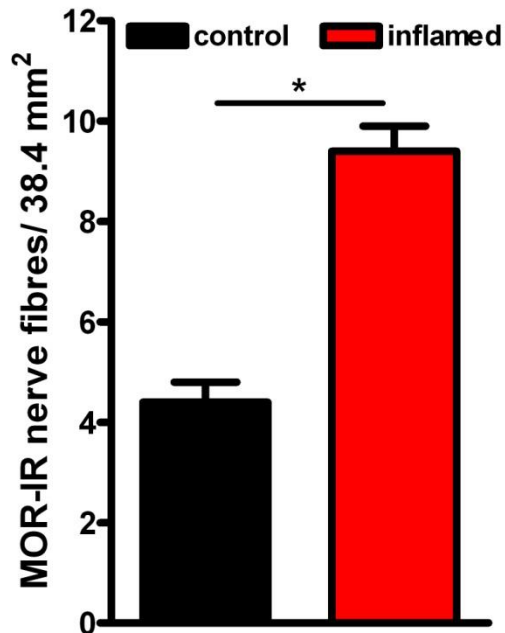
CFA-okozta hyperalgesia teszt

Streptozocin-indukált diabéteszes polineuropátia modell

Immunfluoreszcens konfokális mikroszkópos képek: **MOR immunreaktivitás (vörös fluoreszcencia)** agyi területeken [putamen (A), amygdala (B), thalamus (C), periaqueductalis szürkeállomány (D)], gerincvelő hátsó szarvon (E), a DRG-ben (F) n. ischiadicus axonon (G) és **szubkután, perifériás idegvégződésen** (H). Bar = 40 (A–E, G) és 20 (F, H) μm .

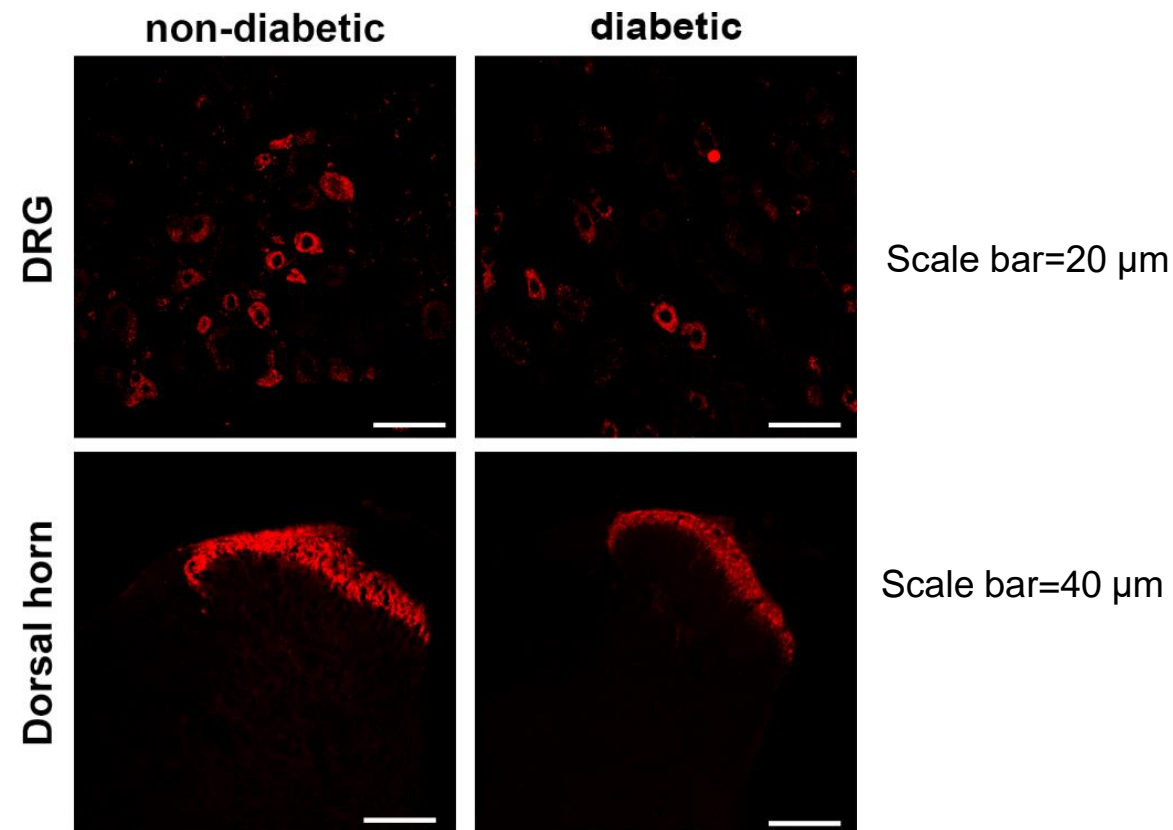
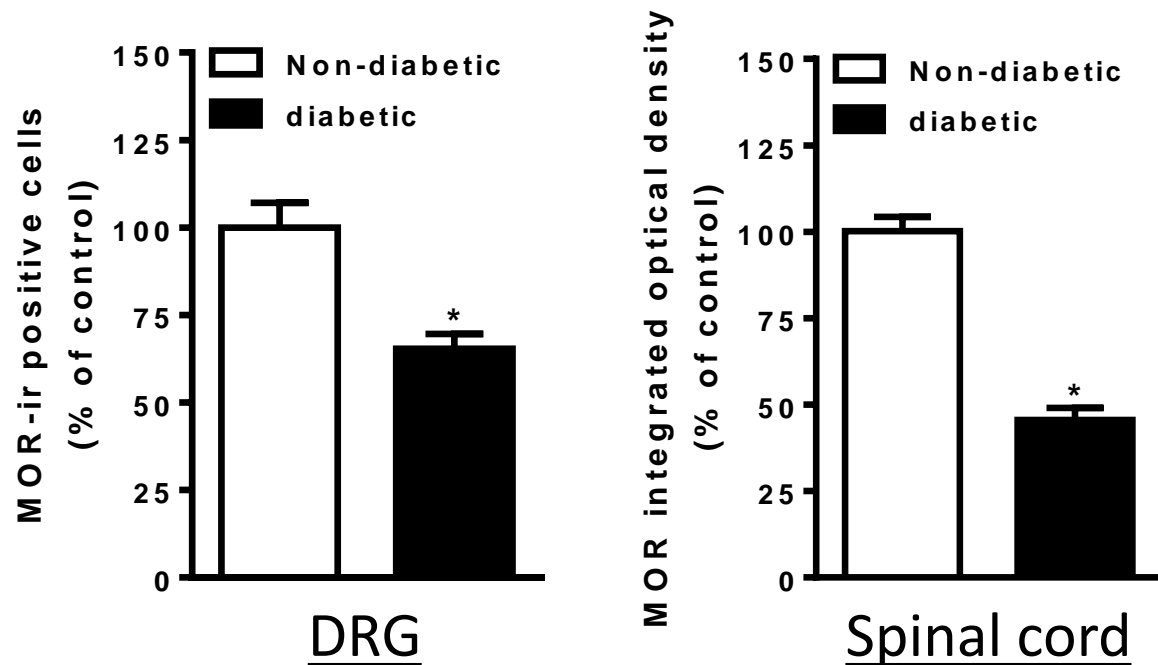


μ -opioid receptor expresszió kontroll és gyulladásban lévő lábak idegrostjain:



*P < 0.05, Student's t-test

**μ -opioid receptor expresszió nem
diabéteszes és diabéteszes (polineuropátiás)
állatok gerincvelő és DRG mintáin:**



Kvantifikált MOR immunreaktivitás a gerincvelő hátsó szarvában.

* $P < 0.05$, Student's t-test

Tehát a μ -opioid receptor expresszió gyulladáscsökkentő fájdalom esetén nő, míg neuropátiás fájdalom esetén csökken.

Konklúzió

- ❑ Új, limitált központi idegrendszeri penetrációval bíró, de magas hatékonyságú opioidok számára a perifériás opioid rendszer egy lehetséges target lehet, főleg gyulladásos fájdalmak esetén.
- ❑ Első alkalommal mutattuk meg, hogy a μ -opioid receptorszám és a G-protein aktiváció előrehaladott diabétesz esetén csökken, mely hozzájárul az opioidok ilyen állapotok esetén tapasztalt csökkent analgetikus potenciáljához.