

Received: 21.10.2018
Accepted: 22.02.2019
Published: 08.05.2019

Ocena wpływu polimorfizmów genetycznych receptorów opioidowych, purynergicznych i adrenergicznych na terapie opioidowe

Estimation of the influence of genetic polymorphisms of opioid, purinergic and adrenergic receptors on opioid therapies

Agnieszka Kula^{1*}, Miriam Dawidowicz^{1*}, Paweł Świętochowski², Zofia Ostrowska¹

¹Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Indywidualna Praktyka Lekarska

Streszczenie

Głównym celem autorów było zebranie i przedstawienie dotychczas zidentyfikowanych i zbadanych polimorfizmów, które potencjalnie mogą wpływać na skuteczność terapii przeciwbólowych. Leki opioidowe to jedne z najczęściej stosowanych środków w leczeniu bólu pooperacyjnego, nowotworowego i pourazowego. Receptory opioidowe, do których należą: μ , δ , κ , receptory purynergiczne oraz adrenergiczne uczestniczą w impulsacji nocyceptywnej oraz jej modulacji. Działanie przeciwbólowe wywołane przez opioidy zależy od wielu czynników, do których można zaliczyć wiek, płeć, masę ciała pacjenta oraz występowanie różnych odmian polimorficznych genów kodujących receptory opioidowe, purynergiczne i adrenergiczne. Zidentyfikowano wiele polimorfizmów w obrębie genów: *OPRM*, *OPRK*, *OPRD*, *ADRB1* oraz *P2RX7* kodujących receptory: μ , κ , δ , purynergiczny P2X oraz β 1-adrenergiczny. Najczęściej występującym polimorfizmem jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP-single nucleotide polymorphism). Występowanie niektórych form polimorficznych może generować różnice w ekspresji i wpływać na właściwości fizykochemiczne receptorów, co powoduje zróżnicowanie stopnia analgezji w populacji oraz generuje działania niepożądane o różnym nasileniu. Potwierdzono związek między występowaniem odmian polimorficznych genów receptorów uczestniczących w impulsacji nocyceptywnej, a zwiększonym lub zmniejszonym zapotrzebowaniem na opioidy, koniecznym do uzyskania analgezji. Mechanizmy w jakich polimorfizmy wpływają na zmianę odpowiedzi anastetycznej na opioidy w większości nie zostały poznane. Badania nad polimorfizmami receptorów opioidowych, purynergicznych i adrenergicznych mogą poprawić skuteczność terapii opioidowych, dzięki dostosowaniu dawki do indywidualnego fenotypu bólowego pacjenta, a także zmniejszyć ryzyko występowania działań niepożądanych wynikających z zastosowania zbyt dużych dawek leku.

Słowa kluczowe: ból • analgeza • opioidy • polimorfizmy • SNP • *OPRM* • *OPRK* • *OPRD* • *P2RX7* • *ADRB1*

* Wkład pracy obu autorek był równorzędny.

Summary

The main aim of this work was to collect and present the polymorphisms that have been identified and tested and that may potentially have an influence on the effect of analgesic therapies. Opioid drugs are one of the most commonly used painkillers in the treatment of postoperative, neoplastic and post-traumatic pain. Opioid receptors and their types: μ , δ , κ , purinergic and adrenergic receptors contribute to nociceptive stimulation and their modulation. The analgesic effect induced by opioids is dependent on many factors, such as age, sex, body mass and the occurrence of different polymorphic variants of genes encoding opioid, purinergic and adrenergic receptors. Many polymorphisms have been identified within the following genes: *OPRM1*, *OPRK1*, *OPRD1*, *ADRB1* and *P2RX7*, encoding the following receptors: μ , κ , δ , purinergic P2X and β 1-adrenergic. The most common polymorphism is the single nucleotide polymorphism (SNP-single nucleotide polymorphism). The occurrence of some polymorphic forms may generate differences in expression and have an impact on the physicochemical properties of receptors, which results in different levels of analgesia in the population and the generation of side effects. The relation between the occurrence of polymorphic variants of the genes of receptors participating in nociceptive stimulation and the increased or reduced demand for opioids necessary to achieve analgesia has been confirmed. Mechanisms in which polymorphisms affect the modification of the anesthetic response to opioids in most cases remain unknown. Further research on opioid, purinergic and adrenergic receptors polymorphisms may improve the effectiveness of opioid therapies by regulating the dose to the patient's individual pain phenotype, and may reduce the risk of side effects resulting from using too high doses of the drug.

Keywords: pain • analgesia • opioids • polymorphisms • SNP • *OPRM* • *OPRD* • *OPRK* • *P2RX7* • *ADRB1*

GICID: 01.3001.0013.1935
DOI: 10.5604/01.3001.0013.1935
Word count: 3180
Tables: –
Figures: –
References: 38

Adres autorki: Agnieszka Kula, Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze-Rokitnica; e-mail: biolmedzab@sum.edu.pl

Wykaz skrótów: **ADRB1** – receptor β -adrenergiczny (adrenoceptor β 1); **COMT** – katecholo-O-metylotransferaza (catechol-O-methyltransferase); **DPE** – (down stream promoter element); **DREAM complex** – kompleks białkowy DREAM (dimerization partner, RB-like, E2F and multi-vulval class B complex); **EMAS** – Europejskie Badanie Starzenia Mężczyzn (European Male Ageing Study); **GPCR** – receptory sprzężone z białkami G (G Protein-Coupled Receptor); **OPRD** – receptor opioidowy delta (δ -opioid receptor); **OPRK** – receptor opioidowy kappa (κ -opioid receptor); **OPRM** – receptor opioidowy mi (μ -opioid receptors); **P2RX7** – receptor purynergiczny P2X7 (purinergic receptor P2X 7); **PDYN** – gen prodynorfiny (neoendorphin-dynorphin-enkephalin), **SNP** – polimorfizm pojedynczych nukleotydów (single nucleotide polymorphism); **TFIID** – czynnik transkrypcyjny II D (transcription factor II D); **VAS** – wizualna skala analogowa (visual analog scale).

WSTĘP

Odpowiednia dawka analgetyku opioidowego, zapewniająca zadowalającą eliminację bólu, zależy od wielu czynników, takich jak: wiek, płeć oraz masa ciała pacjenta [9, 26, 35]. Ponadto działanie zastosowanej dawki może się różnić w zależności od grupy etnicznej [36]. Zmienność ta jest spowodowana występowaniem wielu odmian polimorficznych genów kodujących receptory opioidowe. Polimorfizm to występowanie danego genu w populacji w różnych odmianach. Najczęściej spotykanym

typem polimorfizmu jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP – single nucleotide polymorphism) [1]. Dostosowanie odpowiedniej dawki leków w zależności od uwarunkowań genetycznych pacjenta, mogłoby poprawić bezpieczeństwo oraz efektywność stosowanych w klinice opioidów.

MECHANIZM DZIAŁANIA OPIOIDÓW

Opioidowe środki przeciwbólowe działają analgetycznie przez interakcję z receptorami opioidowymi. U czło-

wieka wyróżnia się trzy główne rodzaje receptorów opioidowych. Receptory te różnią się profilem farmakologicznym, powinowactwem do ligandów oraz dystrybucją komórkową. Należą do rodziny receptorów podobnych do rodopsyny – GPCR są zbudowane z 7 alfa-helis umiejscowionych transbłonowo. Transdukcja sygnału w receptorze opioidowym zachodzi w sprzężeniu z białkiem G [19].

W farmakodynamice analgetyków opioidowych główną rolę odgrywa receptor μ . Jest kodowany przez gen *OPRM* (opioide receptor Mu), umiejscowiony na chromosomie 6. Fizjologicznie jest to pierwotny receptor endogennych peptydów opioidowych: enkefalin oraz beta-endorfin. Uważa się, że receptor ten odgrywa rolę w rozwoju uzależnienia od alkoholu, nikotyny oraz kokainy, przez modulację systemu dopaminergicznego [20]. Inny receptor opioidowy κ , kodowany przez złożony z 4 eksonów gen *OPRK* (opioide receptor kappa) jest umiejscowiony na chromosomie 8 [8]. Natomiast receptor δ kodowany przez gen *OPRD* (opioide receptor delta) znajduje się na chromosomie 1 i jest zbudowany z 3 eksonów [7].

POLIMORFIZMY *OPRM*

Istotną rolę w zmienności odpowiedzi organizmu na opioide pełni wiele odmian polimorficznych genu *OPRM*, wśród których tylko wybrane charakteryzują się rzeczywistym wpływem na kliniczne aspekty analgezji.

Pierwszym omawianym polimorfizmem jest rs1799971; polega to na transycji adeniny na guaninę w pozycji 118, a to zmienia sekwencję aminokwasową przez zastąpienie asparaginy kwasem asparaginowym. Zmiana struktury powoduje utratę miejsca glikozylacji, a zwiększa powinowactwo do analgetyków opioidowych [10]. Dystrybucja polimorfizmu rs1799971 jest zróżnicowana w zależności od grupy etnicznej. Rzadko występuje w populacji afroamerykańskiej (1,6-2,8%); w rasie kaukaskiej obserwuje się jego występowanie na poziomie 10,5-16,4%; rasa żółta natomiast wykazuje jego nosicielstwo znacznie częściej, zwłaszcza u Chińczyków (około 30%) [10].

Polimorfizm ten istotnie wpływa na skuteczność analgezji. W badaniu przeprowadzonym u 89 pacjentów chorych na różne typy nowotworów wykazano związek między jego występowaniem a skuteczną dawką morfiny, którą określano w oparciu o ocenę bólu w skali VAS. Dawka przeciwbólowa leku okazała się większa o około 20 mg u nosicieli allelu G, niż u pacjentów nieposiadających tego allelu [11]. Wpływ allelu G na skuteczną dawkę morfiny został potwierdzony także w innym badaniu. W grupie 112 pacjentów cierpiących na przewlekły ból z powodu choroby nowotworowej dowiedziono związek nosicielstwa allelu G z większym zażyciem opioidów. Nosiciele allelu G potrzebowali znacznie większej (do 80 mg) dawki morfiny, niż osoby, które nie posiadały allelu G [10].

Analiza wpływu polimorfizmu rs1799971 na efektywność działania morfiny w kontroli bólu pooperacyjnego u pacjentów pediatrycznych wykazała także istotny związek między występowaniem allelu G a koniecznością zastosowania większych dawek opioide [17]. Również metaanaliza obejmująca 59 badań (n = 5902) potwierdziła, że allel ten ma silny wpływ na zwalczanie bólu u pacjentów po operacji [31]. Zaobserwowano także związek między występowaniem allelu G polimorfizmu rs1799971 a zmniejszoną odpowiedzią na oksykodon i koniecznością stosowania większych dawek tego opioide w celu osiągnięcia pożądanego efektu przeciwbólowego [27].

Niektórzy badacze sugerują, że pewne odmiany polimorficzne genu *COMT*, mogą modyfikować działanie polimorfizmu rs1799971. *COMT* jest genem umiejscowionym na chromosomie 22, który koduje enzym, katecholo-O-metylotransferazę (*COMT*), uczestniczący w metabolizmie katecholamin. Przypuszcza się że polimorfizm rs4680 *COMT* znacząco wpływa na aktywność enzymu *COMT* oraz na skuteczność działania opioidów na organizm. Warianty AG i GG polimorfizmu rs4680 predysponują do podaży większych dawek morfiny niż wariant AA. Zaobserwowano, że współistnienie pewnych wariantów *COMT* i *OPRM* może zmienić skuteczność analgetyków opioidowych. Stwierdzono, że pacjenci posiadający polimorfizmy: *OPRM*rs1799971 AA i *COMT*rs4680AA, wymagają mniejszych dawek morfiny, aby osiągnąć zmniejszenie bólu [32].

Wykazano, że polimorfizm, rs589046, także istotnie wpływa na skuteczność terapii przeciwbólowej. Olesen i wsp. [26] w badaniach 94 pacjentów cierpiących na chorobę zwyrodnieniową stawów wykazali związek między nosicielstwem allelu T polimorfizmu rs589046 a natężeniem bólu podczas rotacji stawu biodrowego [26].

Analizowano również polimorfizm rs589046 oraz 7 innych polimorfizmów występujących w obrębie genu *OPRM* pod kątem istnienia różnic w odpowiedzi na oksykodon u ochotników rasy kaukaskiej, u których wywoływano ból różnymi bodźcami. Sprawdzano tolerancję bólową w odpowiedzi na oksykodon podczas termicznej stymulacji skóry (n=37), stymulacji mechanicznej mięśni (n=31), mechanicznej i termicznej stymulacji trzewi (odpowiednio: n=43, n=41). Po stymulacji termicznej skóry, największą korelację z odpowiedzią na oksykodon wykazały polimorfizmy *OPRM*: rs589046 oraz rs563649. Nosiciele allelu C rs589046 charakteryzowali się słabszą odpowiedzią na oksykodon w porównaniu do homozygot TT, u których działanie przeciwbólowe było zadowalające. U nosicieli wariantu allelu T polimorfizmu *OPRM* rs563649 również obserwowano satysfakcjonującą odpowiedź przeciwbólową, jednak polimorfizm ten był relatywnie rzadki w populacji badanej (TT/TC, n=9). Po mechanicznej stymulacji trzewi wykazano słabsze uśmierzanie bólu po oksykodonie wśród nosicieli allelu C *OPRM* rs589046 oraz zdecydowanie lepszy u homozygot TT. Wzrost proggu tolerancji bólu po oksykodonie zanoto-

wano u nosicieli allelu A *OPRM* rs9479757 i allelu C *OPRM* rs533586 [27]. Kolejne badanie potwierdziło to, że polimorfizm *OPRM* rs9479757 wpływa znacząco na odpowiedź analgetyczną organizmu na morfinę, w czasie termicznej stymulacji odbytnicy. Nosiciele rs9479757A-(AA/AG) mieli zmniejszoną odpowiedź znieczulającą na ten opioid w porównaniu z osobami o genotypie GG [23].

W metaanalizie obejmującej 59 badań (n=5902) skupiono się na 5 głównych polimorfizmach: A118G(rs1799971), IVS2+G691C (rs2075572), IVS3+G5953A (rs599548), IVS3+A8449G (rs9384179) i TAA+A2109G (rs558025). Wykazano, że polimorfizm rs2075572 nie wpływa na pooperacyjne zużycie opioidów [12]. Analiza związku polimorfizmu rs9384179 z wrażliwością na fentanyl, dowiodła, że nosiciele allelu G wymagali mniejszej dawki fentanylu niż osoby, które tego allelu nie miały, w okresie pooperacyjnych 24 godzin [6]. Dwa kolejne polimorfizmy: rs599548 i rs558025, zostały oznaczone jako niemające wpływu na pooperacyjne leczenie bólu. Ochroch i wsp. [25] wymienili dodatkowo około 20 SNP, w tym: rs634479, rs499796, rs548646 i rs679987, które miały związek ze zwalczaniem pooperacyjnym bólu w grupie pacjentów po zabiegu torakotomii [31].

POLIMORFIZMY *OPRK*

Receptor opioidowy typu kappa-1 to białko, które funkcjonuje jako receptor endogennych alfa-neoendorfin oraz dynorfin i ma niewielkie powinowactwo do beta-endorfin. Funkcjonuje także jako receptor egzogennych opioidów i substancji psychoaktywnej salwinoriny A. Związanie się ligandu z receptorem powoduje zmiany konformacji i wyzwala sygnalizację przez białko G, co prowadzi do modulacji aktywności efektorów typu down-stream, takich jak cyklaza adenylanowa. Sygnalizacja ta zmniejsza aktywność cykazy adenylanowej, co powoduje spadek stężenia jonów wapnia wewnątrz neuronu, wzrost stężenia potasu i zatrzymanie uwalniania neurotransmiterów. Receptor opioidowy typu kappa odgrywa rolę w percepcji bólu, w regulacji pracy ślinianek i spadku aktywności fizycznej podczas terapii syntetycznymi opioidami. Może odgrywać również rolę w pobudzeniu i regulacji funkcji autonomicznych i neuroendokrynych. Wyższy poziom ekspresji tego receptora zlokalizowano w kilku miejscach w mózgu, m. in. w: jądrze półleżącym, podwzgórze, ciele migdałowatym, zakręcie obręczy i w jądrze ogoniastym [8].

Polimorfizm *OPRK* rs6473799 jest umiejscowiony w regionie intronu. Przypuszcza się, że jego działanie ujawnia się przez wpływ na splicing [2, 16] lub na regiony regulatorowe [14]. Wpływ tego polimorfizmu na skuteczność analgezji odnotowali Nielsen i wsp. [24]. Eksperyment przeprowadzono u 40 zdrowych ochotników, których poddawano stymulacji nocycptywnej w obrębie różnych tkanek. W ramach badania sprawdzono reakcję na termiczną stymulację skóry, mechaniczną stymulację mięśni oraz kości, mechaniczną, elektryczną i termiczną stymulację trzewi oraz test wytrzymałości na zimno.

Celem badania było porównanie progu tolerancji bólu w różnych tkankach w odpowiedzi na toniczną i fazową stymulację. Allel C polimorfizmu *OPRK* rs6473799 wykazał istotny związek z wrażliwością na mechaniczną stymulację trzewi. Pacjenci, będący jego nosicielami mieli o 30,4% wyższy próg tolerancji bólu na mechaniczną stymulację trzewi niż homozygoty TT [24].

Dwa polimorfizmy: *OPRK* rs7016778 i rs7824175 powiązane z wpływem na zróżnicowanie odpowiedzi pacjentów na terapię oksykodonem. W badaniu oceniano wpływ zarówno właściwości farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych oksykodonu na jego działanie kliniczne. W celu identyfikacji istotnych klinicznie czynników zastosowano populacyjny model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny [28]. Wykazano, że początkowa tolerancja na ból, wywołany mechaniczną stymulacją mięśni jest zależna od SNP w obrębie *OPRK* rs7016778 i rs7824175 [28]. Oba te polimorfizmy znajdują się w regionach intronowych genu. Dokładna rola tych SNP w odpowiedzi na opioidy nie została jeszcze poznana [33]. Istnieje prawdopodobieństwo, że powyższe polimorfizmy mogą wpływać na odpowiedź kliniczną w wyniku powstawania sprzężeń, w których introniczne polimorfizmy mogą reprezentować markery dla rzeczywistych, egzonicznych polimorfizmów, zmieniających funkcje białek [38]. Alternatywnie introniczne SNP mogą być zaangażowane w wytwarzanie funkcjonalnie różnych receptorów opioidowych (izoforn) działając przez mechanizm alternatywnego splicingu-pre-mRNA [30]. Osoby o genotypie AT w SNP rs7016778 charakteryzowały się o 45% wyższym progiem początkowym odczuwania bólu a homozygoty allelu G (GG) w SNP rs7824175 wyższym o 56% progiem bólu niż osobnicy, którzy nie mieli tych genotypów. W pozostałych badaniach modalnościach bólowych żaden z 8 analizowanych SNP *OPRK* nie wykazał istotnego związku. Wynik ten może jednak być efektem niskiej liczebności próby, która przy dużej zmienności w populacji prowadzi do obniżenia wiarygodności otrzymanego wyniku [28].

Holliday i wsp. [13] zidentyfikowali polimorfizmy *OPRK1*: rs10504152, rs963549, rs1365097 i rs6473797, które korelowały z rozległością odczuwanego bólu mięśniowo-szkieletowego, niezależnie od jego patogeny. Punktem wyjścia badania było określenie czy różnice genetyczne w odpowiadającej za modulację bólu ścieżce genów *DREAM* wpływają na zgłaszany w populacji ból mięśniowo-szkieletowy. Grupę badaną tworzyły osoby zrekrutowane w trzech przychodniach rodzinnych w Anglii, natomiast grupę kontrolną mężczyźni, pochodzenia europejskiego, między 40-79 rokiem życia, uczestniczący w Europejskim Badaniu Starzenia Mężczyzn (EMAS), zarejestrowani w 8 centrach naukowych we Włoszech, Belgii, Polsce, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, na Węgrzech oraz w Estoni. Dane od uczestników zbierano w ciągu czterech lat. Trzykrotnie, w tym okresie, proszono uczestników badania o zreferowanie, czy w ostatnim czasie odczuwali ból mięśniowo-szkieletowy przez co najmniej 1 dzień. Dodatkowo mieli

określić rozległość odczuwanego bólu. Do oceny użyto menchesterskiego systemu kodowania, który dzieli ciało na 29 różnych obszarów. Badani zgłaszali w ilu częściach ciała zlokalizowany jest ból, w skali od 0 do 29, gdzie 0 oznacza brak bólu a 29 ból we wszystkich częściach ciała. Podejrzewano, że rozległość odczuwanego bólu jest związana z polimorfizmem pojedynczych nukleotydów (SNP) w obrębie *DREAM*, *PDYN* i *OPRK1* [13].

Zbadano 35 SNP u 1055 osób; 83% z nich zgłaszało ból; w obrębie genu receptora opioidowego typu kappa przeanalizowano 13 SNP. Spośród nich dwa polimorfizmy: rs10504152 i rs963549 były związane ze znaczącym zmniejszeniem rozległości odczuwanego bólu. Polimorfizm rs963549 to zmiana nukleotydu G na A, jest ona synonimiczna, ponieważ nowy kodon koduje ten sam aminokwas co wariant dziki genu, czyli serynę. Rs963549 pozostaje w silnym sprzężeniu z rs10504152 ($r^2=0,74$) przez który ujawnia się najprawdopodobniej jego wpływ na działanie receptora. Rs10504152 G→A znajduje się w obrębie sekwencji DPE (down stream promoter element - DPE) [13]. DPE wpływa na podstawową funkcjonalność promotora, ponieważ jest regionem wiążącym TFIIID. Mutacje w obrębie DPE mogą doprowadzić do spadku poziomu transkrypcji [34]. Osoby o genotypie GA lub AA mogły prawdopodobnie bardziej odczuwać mniej rozległy ból. Dwa kolejne SNP w *OPRK1*, rs1365097 i rs6473797 są umiejscowione w obrębie intronów. Wykazano ich związek ze zmniejszonym prawdopodobieństwem braku odczuwania bólu, odpowiednio: OR=0,62 i OR=0,67. Oba te polimorfizmy pozostawały również w silnym sprzężeniu ($r^2 = 0,77$). Mechanizm działania opisanych polimorfizmów nie został dotychczas poznany [28].

POLIMORFIZMY *OPRD*

Receptor opioidowy typu delta jest miejscem wiązania ligandów, takich jak: endogenne enkefaliny oraz egzogenne opioidy. Mechanizm transmisji sygnału do wnętrza komórki jest taki sam jak w receptorze typu kappa i zachodzi przez białko G. Odgrywa rolę w percepcji bólu, w znieczuleniu opiatami i w rozwoju tolerancji na morfinę. Ponadto został powiązany z rozwojem uzależnienia od heroiny i zespołem noworodkowej abstynencji. Wyższy poziom ekspresji tego receptora zlokalizowano w opuszcze węchowej, jądrze półleżącym, zakręcie obręczy oraz w korze nowej [7].

W obrębie genu *OPRD* zidentyfikowano polimorfizmy mogące wpływać na odpowiedź znieczulającą po podaniu opioidów. Polimorfizm *OPRD* rs419335 A→G jest umiejscowiony w obrębie intronu. Dotychczas nie poznano molekularnych konsekwencji związanych z tą wariacją genu [21]. Olsen i wsp. [27] badając wpływ zróżnicowania genetycznego receptorów opioidowych μ , κ i δ (odpowiednio: *OPRM*, *OPRK*, *OPRD*) powiązali go z odpowiedzią przeciwbólową na oksykodon. U nosicieli allelu G *OPRD* rs419335 zaobserwowano zmniejszoną odpowiedź na oksykodon. Korelacja między tym polimorfizmem

a odpowiedzią przeciwbólową była słaba i wykazano ją tylko w teście stymulacji termicznej trzewi. Do badania było włączonych 19 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, z których 5 dotyczyło genu *OPRD*. W przeprowadzonym eksperymencie wywoływano ból różnymi bodźcami działając na receptory bólowe różnych tkanek. Zbadano i określono progi tolerancji bólu podczas stymulacji termicznej skóry (n=37), stymulacji mechanicznej mięśni (n=31), mechanicznej i termicznej stymulacji trzewi (odpowiednio: n=43, n=41). Odpowiedź anestetyczną na oksykodon porównywano z placebo [27].

Innym istotnym polimorfizmem w tym badaniu okazał się *OPRD* rs2234918. Jest umiejscowiony w obrębie eksonu i polega na substytucji tyminy na cytozynę. Jest to mutacja synonimiczna, ponieważ nie zmienia sekwencji aminokwasowej białka. Nie jest jeszcze znany mechanizm, w wyniku którego zmiana ta mogłaby wpływać na właściwości receptora opioidowego typu δ . Wyniki badania wykazały, że u nosicieli allelu C odnotowano słabszą odpowiedź przeciwbólową na oksykodon w porównaniu z nosicielami allelu T w teście mechanicznej stymulacji mięśni [27].

Ponadto opisane wyżej polimorfizmy *OPRD1* rs2234918 oraz rs533123, zlokalizowane w obrębie intronu [22], wykazały powiązanie ze zróżnicowaną odpowiedzią anestetyczną na morfinę u mężczyzn. Wyniki te uzyskali Nielsen i wsp. [23] w badaniu, którego celem było ustalenie, czy różnice genetyczne w receptorach opioidowych typu μ , κ i δ (*OPRM1*, *OPRK1*, *OPRD1*) oraz w genie *COMT* wykazują związek z odpowiedzią anestetyczną na morfinę. U 40 zdrowych osób wywoływano ból kontaktem termicznym, mechanicznym naciskiem na mięśnie i kości, stymulacją mechaniczną, elektryczną i termiczną odbytnicy oraz testem wytrzymałości na zimno. W obrębie czterech wytypowanych genów zbadano 16 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, z czego 3 dotyczyły *OPRD1* [23].

Wśród mężczyzn obserwowano zróżnicowanie odpowiedzi na morfinę w zależności od nosicielstwa danego allelu w obrębie polimorfizmu rs2234918. Nosiciele allelu T rs2234918 charakteryzowali się lepszą odpowiedzią na morfinę w porównaniu do mężczyzn o genotypie CC. U kobiet nie zaobserwowano wpływu tego polimorfizmu na analgezję. Ponadto u mężczyzn, zróżnicowanie odpowiedzi na morfinę w teście stymulacji termicznej odbytnicy wiązało się z SNP *OPRD1* rs533123. Obecność allelu G rs533123 warunkowała słabsze działanie anestetyczne morfiny w porównaniu do mężczyzn z genotypem AA. Wymienione polimorfizmy nie miały związku z innymi modalnościami bólowymi. U kobiet nie zaobserwowano żadnych korelacji genetycznych z badanymi rodzajami modalności bólowych [23]. Związek polimorfizmu *OPRD* rs2234918C z odpowiedzią na leczenie przeciwbólowe opioidami potwierdzają również Olsen i wsp. [26]. Testy przeprowadzone u 94 pacjentów cierpiących na chorobę zwyrodnieniową stawów potwierdziły wpływ genetycznych polimorfizmów w obrębie genów receptorów

opiodowych μ i δ na fenotyp bólowy. Dowiedziono, że polimorfizm OPRD1 rs2234918C jest związany ze zwiększonym progiem bólowym, co oznacza, że badana grupa pacjentów będąca nosicielami allelu C rs2234918 wykazywała mniejszą wrażliwość na ból [26].

POLIMORFIZMY RECEPTORÓW ADRENERGICZNYCH I PURYNERGICZNYCH

Liczne badania wykazują, że skuteczność analgezji lekami opiodowymi zależy nie tylko od genetycznego zróżnicowania receptorów opiodowych, ale także purynergicznych i adrenergicznych.

Receptory adrenergiczne pośredniczą w działaniu katecholamin w tkankach, stanowiąc integralną część układu współczulnego. Odgrywają znaczącą rolę w funkcjach układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, immunologicznego i metabolicznego [3]. W obrębie synaps współczulnych występują dwie główne grupy receptorów adrenergicznych: α i β . W obrębie grupy β zidentyfikowano 3 rodzaje receptorów: β_1 , β_2 , β_3 , które są kodowane przez geny znajdujące się na chromosomach: odpowiednio - 10, 5, 8 [29]. Transdukcja sygnału w receptorach adrenergicznych zachodzi za pośrednictwem białek G, indukowana jest przez aminy katecholowe [5].

Gen *ADRB1* koduje receptor β_1 -adrenergiczny i jest umiejscowiony na chromosomie 10; ma jeden ekson i nie zawiera intronów. *ADRB1* cechuje się dużą liczbą odmian polimorficznych, które istotnie wpływają na aspekty kliniczne. Odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów w układzie współczulno-adrenergicznym, co ma znaczenie w mechanizmach związanych z bólem oraz działaniem analgetycznym [29].

W odpowiedzi na stosowanie opiodów rolę odgrywają dwa polimorfizmy tego genu: rs1801252 i rs1801253. Polimorfizm rs1801252 polega na substytucji seryny na glicynę w części pozakomórkowej receptora, co przyczynia się do zwiększenia powinowactwa receptora do agonistów oraz zwiększenia aktywności cykazy adenylnowej. Polimorfizm rs1801253 to zamiana glicyny na argininę w pozycji 389. Jest umiejscowiony w 7 domenie transbłonowej receptora, w jego cytoplazmatycznej części. Z regionem tym sprzęgają się białka G [4].

Badanie przeprowadzone wśród 324 chińskich pacjentów, mające na celu weryfikację wpływu polimorfizmów genu *ADRB1* na odczuwanie bólu oraz wrażliwości na opiodowe środki przeciwbólowe wykazało, że osoby posiadające allel A względem polimorfizmu rs1801252 reprezentowały niższe opóźnienie percepcji bólu (PPL pre), co wskazuje na większą wrażliwość na ból w porównaniu z pacjentami, którzy nie posiadali tego allelu. Dowiedziono również, że sam polimorfizm rs1801253 nie ma związku z wrażliwością na ból. Zauważono jednak korelację allelu C tego polimorfizmu z allelem A polimorfizmu rs1801252. Pacjenci z haplotypem A-C mieli znacznie zmniejszone zapotrzebowanie na fentanyl w okresie pooperacyjnym [4].

Związek między działaniem analgetycznym a polimorfizmem rs1801253 został wykazany w badaniu przeprowadzonym u pacjentów onkologicznych przyjmujących pooperacyjnie fentanyl. Nosiciele allelu GG mieli zdecydowanie wyższe wyniki w pooperacyjnym teście VAS oraz większe zapotrzebowanie na fentanyl w porównaniu do pozostałych genotypów. Wyniki te sugerują większą podatność na ból osób z genotypem GG oraz słabsze działanie analgetyczne wywołane przez opiodowe leki przeciwbólowe w porównaniu z innymi genotypami [37].

Badania przeprowadzone u 216 japońskich pacjentów, którzy przechodzili operację twarzy również dowodzą, że pacjenci posiadający allel A związany z polimorfizmem rs1801252 cechowali się podczas przeprowadzanych testów większą wrażliwością na ból w porównaniu z osobami, które tego allelu nie miały. Potwierdzono także, iż posiadanie allelu G w obrębie polimorfizmu rs1801253 wiąże się z większą wrażliwością na ból oraz mniejszą skutecznością przeciwbólową fentanylu [18].

Receptory P2X należące do purynergicznych kanałów kationowych, bramkowanych ATP- neurotransmiterem charakterystycznym dla układu nerwowego, podzielono na 7 typów (P2X1-7). Są to struktury licznie występujące w obrębie układu nerwowego, oddziałują na komórki nerwowe oraz glejowe, są zaangażowane w impulsację nocyceptywną oraz mechanizmy neuropatyczne i związane ze stanami zapalnymi. Gen kodujący receptor P2RX7 ma wiele polimorfizmów, co może różnicować wrażliwość pacjentów na ból i skuteczność działania leków przeciwbólowych [15].

Badania przeprowadzone u 355 japońskich pacjentów, i poddanych zabiegom chirurgii szczękowo-twarzowej dowiodły, że występowanie polimorfizmu w obrębie genów kodujących receptor purynergiczny ma wpływ na wrażliwość na ból oraz na działanie analgetyczne fentanylu. W wykrywaniu powiązania z odczuwaniem bólu w obrębie tej grupy badawczej skupiono się na 6 polimorfizmach: rs2708092, rs1180012, rs1718125, rs208293, rs1718136 oraz rs7132846 [15].

Badania wykazały, że jedynie polimorfizm rs1718125 jest przyczyną różnic w odczuwaniu bólu przez pacjentów, co było sprawdzane za pomocą skali VAS. Genotyp, w którym zagęszczenie allelu G było wyższe (G>A), wykazywał związek z wyższymi wynikami w teście przeprowadzanym za pomocą wizualnej skali analogowej VAS. Pacjenci z haplotypem ACGGAC mieli obniżoną wrażliwość na ból oraz dużą skuteczność działania fentanylu. Nosiciele haplotypu GCGGAC, podobnie jak ACGGAC, cechowali się niższą wrażliwością na ból, podczas gdy pacjenci z haplotypem GTAAAC mieli zdecydowanie największą wrażliwość na ból. Należało podawać im najwyższe dawki fentanylu, ze względu na niewielką skuteczność działania przeciwbólowego tego opiodu [15].

PODSUMOWANIE

Rolą receptorów opioidowych, purynergicznych i adrenergicznych jest pośredniczenie w impulsacji nocyceptywnej i jej modulacja. Zmiana w budowie i ekspresji tych receptorów może spowodować różną odpowiedź analgetyczną w terapii opioidami. Występowanie niektórych polimorfizmów genów *OPRM1*, *OPRK1*, *OPRD1*, *ADRB1* oraz *P2RX7* może się wiązać z większym lub mniejszym, w zależności od wpływu polimorfizmu na ekspresję i budowę receptora, zapotrzebowaniem na opioidy.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Bal J.: Genetyka medyczna i molekularna. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2017
- [2] Belfer I., Wu T., Kingman A., Krishnaraju R.K., Goldman D., Max M.B.: Candidate gene studies of human pain mechanisms: methods for optimizing choice of polymorphisms and sample size. *Anesthesiology*, 2004; 100: 1562-1572
- [3] Cagliani R., Fumagalli M., Pozzoli U., Riva S., Comi G.P., Torri F., Macciardi F., Bresolin N., Sironi M.: Diverse evolutionary histories for β -adrenoreceptor genes in humans. *Am. J. Hum. Gen.*, 2009; 85: 64-75
- [4] Feng S., Li N., Xu S., Wang H., Yu W., Lu Y., Cao J., Meng Y.: Association of *ADRB1* gene polymorphisms with pain sensitivity in a Chinese population. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015; 8: 11514-11518
- [5] Frielle T., Kobilka B., Lefkowitz R.J., Caron M.G.: Human β 1 and β 2-adrenergic receptors: structurally and functionally related receptors derived from distinct genes. *Trends Neurosci.*, 1988; 11: 321-324
- [6] Fukuda K., Hayashida M., Ide S., Saita N., Kokita Y., Kasai S., Nishizawa D., Ogai Y., Hasegawa J., Nagashima M., Tagami M., Komatsu H., Sora I., Koga H., Kaneko Y. i wsp.: Association between *OPRM1* gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Pain*, 2009; 147: 194-201
- [7] Gene Cards. Human Gene Database. *OPRD1* Gene (Protein Coding) Opioid Receptor Delta 1. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=OPRD1> (04.12.2017)
- [8] GeneCards. The Human Gene Database. *OPRK1* Gene (Protein Coding) Opioid Receptor Kappa 1. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=OPRK1#> (04.12.2017)
- [9] Gibson S.J., Helme R.D.: Age-related differences in pain perception and report. *Clin. Geriatr. Med.*, 2001; 17: 433-456
- [10] Gong X.D., Wang J.Y., Liu F., Yuan H.H., Zhang W.Y., Guo Y.H., Jiang B.: Gene polymorphisms of *OPRM1* A118G and *ABC1* C3435T may influence opioid requirements in Chinese patients with cancer pain. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2013; 14: 2937-2943
- [11] Hajj A., Halepian L., Osta N.E., Chahine G., Kattan J., Rabbaa Khabbaz L.: *OPRM1* c.118A>G polymorphism and duration of morphine treatment associated with morphine doses and quality-of-life in palliative cancer pain settings. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18: 669
- [12] Hayashida M., Nagashima M., Satoh Y., Katoh R., Tagami M., Ide S., Kasai S., Nishizawa D., Ogai Y., Hasegawa J., Komatsu H., Sora I., Fukuda K., Koga H., Hanaoka K. i wsp.: Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with *OPRM1* gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics*, 2008; 9: 1605-1616
- [13] Holliday K.L., McBeth J., Macfarlane G., Huhtaniemi I.T., Bartfai G., Casanueva F.F., Forti G., Kula K., Punab M., Vanderschueren D., Wu F.C., Thomson W.: Investigating the role of pain-modulating pathway genes in musculoskeletal pain. *Eur. J. Pain*, 2013; 17: 28-34
- [14] Huang C.J., Liu H.F., Su N.Y., Hsu Y.W., Yang C.H., Chen C.C., Tsai P.S.: Association between human opioid receptor genes polymorphisms and pressure pain sensitivity in females. *Anaesthesia*, 2008; 63: 1288-1295
- [15] Ide S., Nishizawa D., Fukuda K., Kasai S., Hasegawa J., Hayashida M., Minami M., Ikeda K.: Haplotypes of *P2RX7* gene polymorphisms are associated with both cold pain sensitivity and analgesic effect of fentanyl. *Mol. Pain*, 2014; 10: 75
- [16] Kim H., Clark D., Dionne R.A.: Genetic contributions to clinical pain and analgesia: Avoiding pitfalls in genetic research. *J. Pain*, 2009; 10: 663-693
- [17] Lee M.G., Kim H.J., Lee K.H., Choi Y.S.: The influence of genotype polymorphism on morphine analgesic effect for postoperative pain in children. *Korean J. Pain*, 2016; 29: 34-39
- [18] Moriyama A., Nishizawa D., Kasai S., Hasegawa J., Fukuda K., Nagashima M., Katoh R., Ikeda K.: Association between genetic polymorphisms of the β 1-adrenergic receptor and sensitivity to pain and fentanyl in patients undergoing painful cosmetic surgery. *J. Pharmacol. Sci.*, 2013; 121: 48-57
- [19] Mutschler E., Buczek W., Grotthus B.: Mutschler farmakologia i toksykologia. MedPharm Polska, Wrocław 2013
- [20] NCBI. *OPRM1* opioid receptor mu 1 [Homo sapiens (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4988> (25.11.2017)
- [21] NCBI. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs419335. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=419335 (30.11.2017)
- [22] NCBI. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs533123. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=533123 (30.11.2017)
- [23] Nielsen L.M., Christrup L.L., Sato H., Drewes A.M., Olesen A.E.: Genetic influences of *OPRM1*, *OPRD1* and *COMT* on morphine analgesia in a multi-modal, multi-tissue human experimental pain model. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2017; 121: 6-12
- [24] Nielsen L.M., Olesen A.E., Sato H., Christrup L.L., Drewes A.M.: Association between gene polymorphisms and pain sensitivity assessed in a multi-modal multi-tissue human experimental model - an explorative study. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2016; 119: 360-366
- [25] Ochroch E.A., Vachani A., Gottschalk A., Kanetsky P.A.: Natural variation in the μ -opioid gene *OPRM1* predicts increased pain on third day after thoracotomy. *Clin. J. Pain*, 2012; 28: 747-754
- [26] Olesen A.E., Nielsen L.M., Feddersen S., Erlenwein J., Petzke F., Przemek M., Christrup L.L., Drewes A.M.: Association between genetic polymorphisms and pain sensitivity in patients with hip osteoarthritis. *Pain Pract.*, 2018; 18: 587-596
- [27] Olesen A.E., Sato H., Nielsen L.M., Staahl C., Droney J., Grettton S., Branford R., Drewes A.M., Arendt-Nielsen L., Riley J., Ross J.: The genetic influences on oxycodone response characteristics in human experimental pain. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2015; 29: 417-425

- [28] Olsen R., Foster D.J., Upton R.N., Olesen A.E., Ross J.R., Droney J., Sato H., Drewes A.M., Kreilgaard M.: Modelling the PKPD of oxycodone in experimental pain - Impact of opioid receptor polymorphisms. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2016; 86: 41-49
- [29] OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. Beta-1-Adrenergic Receptor; ADRB1. <http://omim.org/entry/109630> (09.12.2017)
- [30] Pan L., Xu J., Yu R., Xu M.M., Pan Y.X., Pasternak G.W.: Identification and characterization of six new alternatively spliced variants of the human μ opioid receptor gene, *Oprm*. *Neuroscience*, 2005; 133: 209-220
- [31] Ren Z.Y., Xu X.Q., Bao Y.P., He J., Shi L., Deng J.H., Gao X.J., Tang H.L., Wang Y.M., Lu L.: The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, 2015; 18: 131-152
- [32] Reyes-Gibby C.C., Shete S., Rakvåg T., Bhat S.V., Skorpen F., Bruera E., Kaasa S., Klepstad P.: Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: *OPRM1* and *COMT* gene. *Pain*, 2007; 130: 25-30
- [33] Sato H., Droney J., Ross J., Olesen A.E., Staahl C., Andresen T., Branford R., Riley J., Arendt-Nielsen L., Drewes A.M.: Gender, variation in opioid receptor genes and sensitivity to experimental pain. *Mol. Pain*, 2013; 9: 20
- [34] Schaffner W.: Enhancers, enhancers - from their discovery to today's universe of transcription enhancers. *Biol. Chem.*, 2015; 396: 311-327
- [35] Tashani O.A., Alabas O.A., Johnson M.I.: Cold pressor pain responses in healthy Libyans: effect of sex/gender, anxiety, and body size. *Gend. Med.*, 2010; 7: 309-319
- [36] Wandner L.D., Scipio C.D., Hirsh A.T., Torres C.A., Robinson M.E.: The perception of pain in others: how gender, race, and age influence pain expectations. *J. Pain*, 2012; 13: 220-227
- [37] Wei W., Tian Y., Zhao C., Sui Z., Liu C., Wang C., Yang R.: Correlation of ADRB1 rs1801253 polymorphism with analgesic effect of fentanyl after cancer surgeries. *Med. Sci. Monit.*, 2015; 21: 4000-4005
- [38] Zondervan K.T., Cardon L.R.: The complex interplay among factors that influence allelic association. *Nat. Rev. Genet.*, 2004; 5: 89-100

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.