

ZMIANY ADAPTACYJNE WYWOŁANE DŁUGOTRWAŁĄ EKSPOZYCJĄ NA OPIATY. ROLA UKŁADU ANTYOPIOIDOWEGO

Paweł Mierzejewski^{1,2}, Wojciech Kostowski^{1,2}

¹ Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

² Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Akademii Medycznej w Warszawie

WSTĘP

Opiaty są popularną grupą leków o szerokim zastosowaniu klinicznym. Należą również do środków o silnym działaniu uzależniającym, co stanowi poważny problem społeczny na świecie i w Polsce. Długotrwałe ich stosowanie prowadzi do rozwoju szeregu zmian adaptacyjnych, które z jednej strony są przyczyną narastania tolerancji, z drugiej mogą wiązać się z ich właściwościami uzależniającymi.

Rozwijająca się tolerancja na działanie tych leków stanowi poważny problem kliniczny. Dotyczy to przede wszystkim osób z przewlekłymi zespołami bólowymi, które z czasem zmuszone są do przyjmowania coraz większych dawek narkotyku, często przekraczających początkową dawkę toksyczną, a nawet śmiertelną. Z czasem nawet kilkusetkrotne zwiększenie dawki nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Przeprowadzono wiele badań, których celem była identyfikacja mechanizmów leżących u podłoża zmian adaptacyjnych powstałych w wyniku długotrwałej ekspozycji na opiaty. Pod uwagę bierze się wiele procesów, między innymi: zmiany receptorowe, zmiany w powinowactwie receptorów do białek G, zmiany na poziomie czynników transkrypcyjnych i ekspresji genów, a ostatnio rozważa się rolę peptydów, takich jak: neuropeptyd FF czy orfanina należących do endogennych antagonistów układu opioidowego czyli „antyoipoidów”, działających poprzez swoje receptory, inne niż receptory opioidowe.

Znajomość tych mechanizmów mogła przyczynić się zapobieganiu powstawania tolerancji na działanie przeciwbólne, ale również pomóc w opracowaniu skutecznej terapii u osób uzależnionych od opiatów.

Działanie i zastosowanie kliniczne

Opiaty działają zarówno ośrodkowo, jak i obwodowo. Dominujące jest działanie ośrodkowe.

Klinicznie wykorzystuje się przede wszystkim działanie przeciwbólowe. Najczęściej stosowanym do tego celu lekiem jest morfina, podawana początkowo w dawkach 5-20 mg podskórnie, dodatkowo wykorzystuje się również jej hamujący wpływ na procesy emocjonalne towarzyszące bólowi. Opiaty początkowo działają dysforycznie, w fazie późniejszej powodują euforie (błogostan), wykazują też właściwości uspokajające. Opiaty powodują depresję ośrodka oddechowego, zmniejszając jego wrażliwość na ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla. Klinicznie wykorzystuje się również działanie przeciwkaszlowe wynikające z depresyjnego oddziaływania na ośrodek kaszlu znajdujący się w rdzeniu przedłużonym. Opiaty wpływają również na ośrodek wymiotny (początkowo pobudzająco, a następnie hamująco), wpływają na oś przysadka-podwzgórze (np. hamują wydzielanie wazopresyny-ADH), obniżają temperaturę ciała, zwężają źrenice. Obwodowo zwiększają napięcie mięśni gładkich powodując zmniejszenie perystaltyki przewodu pokarmowego i zwiększenie ciśnienia w drogach żółciowych. Hamują skurcz macicy.

Rozwój tolerancji na różne działania opiatów jest niejednorodny. Tolerancja pojawia się szybko na działanie przeciwbólowe i euforyzujące opiatów, na inne słabiej – np. ośrodka oddechowego, a jeszcze słabiej na takie objawy, jak zwężanie źrenicy czy hamowanie perystaltyki przewodu pokarmowego. Występowanie tolerancji jest wyraźnie widoczne w przypadku odstawienia narkotyku, kiedy dochodzi do zespołu abstynencyjnego, podczas którego ujawnia się nadaktywność neuronalnych mechanizmów kompensacyjnych.

Zastosowanie kliniczne, oprócz działania przeciwbólowego, obejmuje działanie przeciwkaszlowe, hamujące perystaltykę, zmniejszające ciśnienie w krążeniu płucnym. Opiaty są stosowane w zawale, czasami wykorzystuje się ich depresyjny wpływ na ośrodek oddechowy.

Receptory opioidowe

W latach 70. zidentyfikowano receptory dla opiatów. Na podstawie różnego powinowactwa użytych ligandów stwierdzono, że istnieją 3 typy (mu, delta i kappa) receptorów opioidowych (12). Opiaty takie jak morfiny działają głównie poprzez receptor mu, a na przykład benzmorfan ma większe powinowactwo do receptorów kappa. Endogenne opioidy takie jak: beta-endorfiny wykazują największe powinowactwo do receptora mu, enkefaliny do receptora delta, a dynorfiny do receptora kappa. Do niedawna wydawało się, że nie istnieje endogenny system opioidowy związany tylko z jednym receptorem; w tej chwili wiadomo, że wykryte niedawno endomorfiny są bardzo selektywnymi agonistami receptora mu (10). Generalnie jednak to, który receptor zostanie pobudzony zależy przede wszystkim od tego, jaki typ receptora opioidowego

znajduje się w przeważającej ilości w miejscu uwolnienia przekaźnika. W ostatnich latach udało się sklonować receptory μ , delta i kappa (8, 26).

Receptory opioidowe należą do grupy receptorów metabotropowych, co oznacza, że są one związane z regulacyjnymi białkami G. Większość receptorów związana jest z białkami G_i i G_o , pobudzenie ich powoduje zahamowanie aktywności cyklicznej adenylowej zwiększenie przepuszczalności kanałów potasowych i zmniejszenia przepuszczalności kanałów wapniowych. (5). Ostatnio wykazano, że w pewnych regionach ośrodkowego układu nerwowego receptory te związane są z białkami G_s , gdzie aktywacja ich prowadziła do wzrostu wewnątrzkomórkowego cyklicznego AMP. Prawdopodobnie receptory te biorą udział w rozwoju tolerancji. (6). Niektórzy donoszą, że receptory opioidowe związane są również z innym drugim przekaźnikiem, mianowicie fosfatydyloinozytolem. (29). Zmiany stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP i fosfatydyloinozytolu wpływają na poziom fosforylacji różnych wewnątrzkomórkowych białek oraz na ekspresję wielu genów. Większość opioidów wykazuje działanie dwufazowe. W bardzo małych stężeniach (pM) działają pobudzająco, prowadząc do depolaryzacji i aktywacji neuronów, natomiast w większych stężeniach (uM) hamująco, zwiększając gradient potencjału przez błonowego.

Z czasem okazało się, że receptory μ , delta i kappa działają na różne podtypy. Wyróżniono dwa podtypy receptorów μ : μ_1 i μ_2 . Pomogło w tym odkrycie specyficznego antagonisty receptorów μ naloksazyny, która hamowała przeciwbólowe działanie morfiny, ale nie wpływała na depresyjne działanie na ośrodek oddechowy (19). Stwierdzono więc, że za działanie przeciwbólowe odpowiedzialny jest przede wszystkim podtyp μ_1 , a za działanie depresyjne μ_2 . Naloksazyna (antagonista receptorów μ_1) nie hamowała również rozwoju uzależnienia fizycznego od morfiny, co oznacza, że wiąże się ono z działaniem na receptor μ_2 (18). Należy podkreślić, że oba podtypy wydają się być produktem tego samego genu, a różnice wynikają raczej z obróbki postranslacyjnej (4).

Receptory delta występują przynajmniej w dwóch podtypach. Wyselekcjonowano je na podstawie wpływu różnych specyficznych antagonistów na działanie analgetyczne enkefalin. Podobne wnioski wyciągnięto w stosunku do receptorów kappa, które występują prawdopodobnie przynajmniej w 3 podtypach (9).

Receptory opioidowe zbudowane są z trzech części: zewnątrzkomórkowej koniec N, wewnątrzkomórkowej koniec C i śródbłonowej. Ligandy receptorów opioidowych łączą się z zewnątrzkomórkową częścią receptora co prowadzi do zaktywowania sprzężonego z nim białka G. Białko G jest heterodimerem składającym się z 3 podjednostek α , β , γ . Podjednostka α związana jest z GDP. Połączenie się liganda z receptorem powoduje zmianę jego konformacji, dzięki czemu przyłącza się do niego białko G, co prowadzi do zmiany jego konformacji. Następuje odłączenie podjednostki α i dysocjacja białka od receptora. Podjednostka ta ma znaczenie katalityczne, może na przykład aktywować cykliczną AMP. Nieznana jest natomiast rola podjednostek β i γ , być może biorą one udział deaktywacji podjednostki α lub działają bezpośrednio na swoiste efekторы.

Tolerancja na działanie opiatów

Jednym z głównych problemów klinicznych związanych ze stosowaniem opiatów jest szybki rozwój tolerancji i uzależnienia. Początkowo uważano, że wiąże się to ze zmianami receptorowymi związanymi z desensytyzacją receptorów (35). Okazuje się jednak, że nie da się w ten sposób wytłumaczyć wszystkich obserwowanych zjawisk, dlatego też ostatnio poszukuje się innych mechanizmów, mogących wiązać się z rozwojem tolerancji. Ostatnio zwrócono uwagę na zmianę powinowactwa receptora do białka G, czy też na rolę układu antyopiodowego. Rozwój tolerancji i innych zmian adaptacyjnych wynikać może też z takich procesów, jak wzajemne interakcje pomiędzy różnymi receptorami opioidowymi (np. receptor μ i κ), wpływem na układ glutamatergiczny, adenozynowy i GABA-ergiczny. Z badaniami nad rozwojem tolerancji na działanie opiatów wiąże się duże nadzieje, jeżeli chodzi o poznanie mechanizmu powstawania uzależnień. Początkowo tolerancję wiązano jedynie ze zjawiskiem desensytyzacji. Podstawowy sposób regulowania aktywności receptorów metabotropowych polega na ich fosforylacji. Procesy te najlepiej zostały poznane na przykładzie receptorów beta adrenergicznych (17). Możemy tutaj mówić o desensytyzacji heterologicznej, gdy fosforylacja receptora odbywa się za pośrednictwem kinazy białkowej A (PKA) aktywowanej przez cykliczny AMP. Do desensytyzacji homologicznej dochodzi, kiedy w wyniku zmiany konformacji receptora pod wpływem związania z agonistą zwiększa się jego powinowactwo do kinazy BARK (beta-adrenergic receptor kinase), co powoduje jego fosforylację, przez co zwiększa się powinowactwo receptora do specyficznego białka zwanego beta-arestyną, w wyniku czego zmniejsza się zdolność do wiązania białka G. Istnieje wiele dowodów na to, że z podobnymi procesami mamy do czynienia w przypadku receptorów opioidowych (24). Długotrwała ekspozycja na działanie agonisty może doprowadzić do sekwestracji oraz wpłynąć na poziom ekspresji genów receptorowych. Wiele badań wskazuje, że zmiany adaptacyjne zachodzą na poziomie wewnątrzkomórkowych białek i mRNA (22).

Opiaty mogą wpływać na ekspresję różnych genów poprzez fosforylację wewnątrzkomórkowych białek biorących udział w regulacji ekspresji genów (czynników transkrypcyjnych). Jednym z czynników zaangażowanych w ten proces jest CREB (cAMP response element binding), w którego skład wchodzi czynniki transkrypcyjne, których aktywność regulowana jest przez cAMP. Aktywacja CREB i białek podobnych do CREB prowadzi między innymi do wzrostu ekspresji genów szybkiej reakcji (immediate early genes) takich jak *c-fos*, *c-jun*, *zif 268*, których produkty biorą udział w regulacji ekspresji wielu genów. Opiaty powodują zmniejszenie stężenia *c-fos* w miejscu sinawym (locus ceruleus LC), a efekt ten, w przypadku przewlekłej ekspozycji na działanie tych związków jest długotrwały (11). Obniżony poziom *c-fos* może przyczyniać się do powstawania i utrzymywania się pewnych wewnątrzkomórkowych zmian adaptacyjnych związanych z przewlekłą ekspozycją na działanie opiatów. Krótkotrwałe działanie morfiny powoduje zmniejszenie ilości ufosforylowanego CREB, po dłuższej ekspozycji efekt ten ulega zmniejszeniu, długotrwała ekspozycja na działanie morfiny powodowała również zmniejszenie całkowitej ilości CREB w LC (31). Wydaje się jednak, że rozwoju tolerancji na działanie opiatów w modelach zwierzęcych nie można wytłumaczyć jedynie za pomocą zmian adaptacyjnych na poziomie recep-

torów. Wyniki badań są sprzeczne i wskazują, że w wyniku długotrwałej terapii opioidami można spodziewać się rozwoju zarówno desensytyzacji, jak i sensytyzacji na poziomie receptorów. (27, 33). Wyniki niektórych badań sugerują, że długotrwała ekspozycja na działanie morfiny powoduje raczej sensytyzację (up-regulation) pewnego podtypu receptorów opioidowych wchodzącego w skład kompleksu mu-delta (27). Zmiany takie zaobserwowano przede wszystkim w prążkowiu, podwzgórzu i jądrze migdałowatym. Wydaje się więc, że istnieją pewne mechanizmy zapobiegające rozwojowi desensytyzacji receptorów mu mimo przewlekłej ekspozycji na działanie agonisty. Tak więc zdolność morfiny do wywoływania tolerancji wydaje się być związana z innymi mechanizmami.

W obrębie systemu opioidowego obserwuje się wiele, często przeciwstawnych, oddziaływań. Stwarza to złożony obraz rzutujący nie tylko na ostre działanie opioidów, lecz i na procesy adaptacyjne rozwijające się podczas długotrwałego podawania. Peptydy opioidowe wywodzą się z systemu preenkefalinowego i pro-opiomelanokortykotropowego, nasilają np. uwalnianie dopaminy (poprzez receptory mu i delta) i wywołują działanie pozytywnie wzmacniające i nagradzające. Z kolei peptydy pochodzące z prodynorfiny, działające poprzez receptor kappa hamują wydzielanie dopaminy i mają właściwości awersyjne. Długotrwałe podawanie morfiny prowadzi do obniżenia gęstości receptora kappa w jądrze półleżącym przegrody, co może mieć znaczenie np. w rozwoju tolerancji na działanie awersyjne morfiny.

Podstawowe działanie opioidów, takie jak analgetyczne, nagradzające, czy zdolność wywołania tolerancji wydają się zależeć w dużym stopniu od receptorów mu. Szczególnie interesująca jest również rola receptorów kappa, w świetle nowych informacji wskazujących na ich przeciwstawną rolę w stosunku do receptorów mu. Aktywacja receptorów kappa np. dynorfiną hamuje analgezję wywołaną agonistami mu takimi jak morfina lub bardziej selektywnym tetrapeptydem DAMGO. Agoniści receptora kappa hamują także rozwój tolerancji na morfinę. Istnieje możliwość udziału receptora glutamatergicznego NMDA w tym mechanizmie, wiadomo bowiem, że agoniści kappa (np. dynorfina) hamują funkcję receptora NMDA. Dynorfina hamuje także symptomy morfinowego zespołu abstynencyjnego (23). Receptory kappa odgrywają zatem, jak się wydaje, ważną rolę w mechanizmie rozwoju tolerancji morfinowej, która zależeć może nie tylko od zmian adaptacyjnych w receptorach mu, lecz także od interakcji z innymi układami, w tym NMDA, GABA, NO. W interakcjach tych pewną rolę odgrywać mogą receptory kappa. Agoniści receptora kappa antagonizują także nagradzające działanie morfiny, a także agonistów mu na procesy uczenia się i pamięci (23).

W zmianach adaptacyjnych rozwijających się w układach neuronalnych w wyniku działania opiatów biorą więc udział interakcje pomiędzy różnymi typami receptorów opioidowych.

Z rozwojem tolerancji na działanie opiatów wiążą się zmiany w stężeniu wewnątrzkomórkowego cAMP. Niektórzy badacze sugerują, że morfina traci zdolność do hamowania aktywności cykazy adenylowej (AC), inni uważają, że wiąże się to raczej z kompensacyjnym wzrostem cAMP w mechanizmach nie związanych z działaniem morfiny (28). Zwrócono również uwagę na powiązanie pomiędzy działaniem opiatów, a aktywnością GTP-azy (15), przez co wysunięto hipotezę, że zmiany adap-

tacyjne mogą wynikać ze zmiany powinowactwa receptora do białka G. Idąc tym tropem przeprowadzono eksperyment który zakładał, że nadmiar nukleotydów guaninowych powinien hamować efekt działania agonisty. Przeprowadzono kilka takich badań w których nie stwierdzono zmian w fizycznym powinowactwie receptora do białka G (34).

W działaniach opioidów istotne znaczenie ma interakcja z GABA-A. Pobudzające działanie opioidów wynika między innymi z hamowania uwalniania GABA. W wielu neuronach występują jednocześnie zarówno receptory GABA-A, jak i receptory opioidowe, szczególnie typu mu i kappa, dotyczy to np. neuronów brzusznej nakrywki śródmózgowia (ventral tegmental area) oraz neuronów jądra miejsca sinawego (nucl. locus ceruleus) (13). Wskazuje to na możliwość działania opioidów zarówno pośredniego pobudzającego (poprzez hamowanie działania GABA), jak bezpośredniego hamującego (poprzez receptory opioidowe) na różne grupy neuronów O.U.N.

Badania na komórkach transfekowanych genem kodującym syntezę receptora mu (HEK 293) pokazały, że ekspozycja na morfinę, DAMGO i levorfanol nie wywołała desensytyzacji receptorów, lecz wywołała wzrost wrażliwości na działanie forskoliny mierzonej zwiększonym stężeniem cAMP, zjawisko to określa się terminem supersensytyzacji.

Rola receptorów opioidowych związanych z białkiem Gs

Przypuszcza się, że receptory opioidowe związane z białkami Gs mogą odgrywać rolę w rozwoju tolerancji. Zwiększone stężenie cAMP obserwowane po długotrwałej ekspozycji na działanie opiatów może być rezultatem zmian w aktywności tych receptorów. Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań potwierdzają ten punkt widzenia wskazując na przyczynę rozwoju tolerancji w kompensacyjnym, związanym z wzmożoną aktywnością AC, wzroście cAMP (22). Dodatkowo selektywni antagoniści aktywujących receptorów opioidowych mogą hamować rozwój tolerancji na działanie opiatów (ultra niskie dawki etorfiny). Podobne wyniki otrzymano w przypadku jednoczesnego podawania małych dawek naloksonu i naltreksonu (7).

Układ antyopiodowy

W ostatnich latach dzięki metodom klonowania udało się zidentyfikować wiele genów kodujących receptory o nieznanym dotąd funkcjach, z tego też powodu nazwano je receptorami „sierocymi” (orphan receptors) (1). Z czasem zidentyfikowano kilka endogennych ligandów tych receptorów. Wśród nich znajdują się peptydy (np. orfanina, neuropeptyd FF) wchodzące w interakcje z układem opioidowym. U szczurów orfanina działa pronocyceptywnie, hamuje przeciwbólowe działanie opiatów. Wyeliminowanie genu kodującego receptor dla orfaniny nie wpływa na próg wrażliwości na ból ani nie zmienia działania przeciwbólowego morfiny, chociaż znacznie osłabia rozwój tolerancji (2). Neuropeptyd FF (NPFF) występuje w bocznych jądrach okołokorowych bocznych, jądrze pasma samotnego w mniejszych ilościach w bocznej przegrodzie, ciele migdałowatym, podwzgórzu, wzgórzu. Prawdopodobnie bierze on udział w regulacji napięcia układu autonomicznego (3). Sugeruje się, że wykazuje on

działanie antyopiodowe, gdyż w wielu testach wykazano jego działanie anty-analgetyczne np. hamował efekty przeciwbólne morfiny (32) Peptyd ten posiada własne miejsce wiązania różne od receptora opiodowego, dlatego też nie oddziałuje on na układ opiodowy w sposób bezpośredni.(25). Okazuje się również, że peptyd ten posiada właściwości analgetyczne (14). W bardzo małych dawkach może potęgować działanie przeciwbólne morfiny, nie wpływa natomiast na działanie przeciwbólne agonistów receptora alfa-2, co wskazuje na specyficzne powiązanie z układem opiodowym. NPPF wydaje się odgrywać również rolę w powstawaniu tolerancji na działanie opiatów. Na przykład za pomocą przeciwciał anti-NPPF można odwrócić rozwój tolerancji na działanie morfiny (16), a także zmniejszyć objawy zespołu abstynencyjnego indukowanego naloksonem (20). Przewlekłe podawanie morfiny powoduje wzrost stężenia NPPF w płynie mózgowo rdzeniowym. Tak więc istotnym mechanizmem przyczyniającym się do powstania tolerancji na działanie opiatów jest zwiększenie aktywności peptydu FF, a jego działanie nie wiąże się bezpośrednio z receptorami układu opiodowego. Działanie wydaje się być odpowiedzialne również za występowanie opiodowego zespołu abstynencyjnego. Ostatnio udało się odkryć kolejny peptyd o działaniu antyopiodowym – orfaninę FQ (OFQ), posiadającą zarówno działanie analgetyczne, jak i antyanalgetyczne, które ujawniają się w zależności od sposobu podawania. Receptor dla OFQ posiada również endogenne antagonistę – nocycęptynę powstającego z tego samego prekursora co orfanina. Receptor zlokalizowany jest w regionach OUN związanych z modulowaniem odpowiedzi na bodźce bólowe (PAG, grzbietowe i brzuszne rogi rdzenia, pęczek diagonalny Broca, podwzgórze, ciało migdałowate). Receptor ten bierze udział w działaniu probólowym, szczególnie wydaje się być związany z hamowaniem analgetycznego wpływu stresu (21). Podobne działanie wykazuje nalokson. OFQ, podobnie jak inne peptydy antyopiodowe, posiada również właściwości przeciwbólne, szczególnie po podaniu dokomorowym (30)

PODSUMOWANIE

Mechanizmy związane z rozwojem tolerancji na działanie opiatów pozostają nadal niewyjaśnione. Zmiany receptorowe, mimo że często obserwowane w badaniach *in vitro* podczas długotrwałej ekspozycji na działanie opiatów nie wydają się odgrywać zasadniczej roli w rozwoju tolerancji *in vivo*. Prawdopodobnie przyczyniają się do tego również inne mechanizmy, na przykład interakcje z innymi systemami przekazywania oraz procesy związane z nadmierną aktywnością układu antyopiodowego. Trzeba zauważyć, że wiele procesów zachodzących w naszym organizmie nie jest kontrolowanych w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, lecz także na zasadzie antagonizmu dwóch układów (np. opiodowy i antyopiodowy, czy też sympatyczny i parasympatyczny). Dzięki temu nadmierne zmiany w aktywności w jednym układzie rekompensowane byłyby zwiększoną aktywnością układu przeciwstawnego. Takie antagonizmy mogą również występować w obrębie samego układu opiodowego, np. receptory μ vs κ czy np. receptory μ związane z białkiem Gi vs receptory μ związane z białkiem Gs.

Tolerancja na działanie opiatów rozwija się raczej w wyniku wzmożonej aktywności układów kompensacyjnych a nie w wyniku desensytyzacji układu opioidowego. Konieczne są jednak dalsze badania, szczególnie na poziomie molekularnym w celu zweryfikowania tej hipotezy. Być może wiedza na ten temat umożliwi nie tylko zapobieganie rozwojowi tolerancji na działanie przeciwbólowe, ale również pomoże w zrozumieniu mechanizmów komórkowych związanych z uzależnieniami.

STRESZCZENIE

W pracy dokonano przeglądu hipotetycznych mechanizmów mogących przyczynić się do powstawania tolerancji na działanie opiatów. Wydaje się, że mechanizmy związane ze zjawiskiem desensytyzacji receptorów opioidowych są jedynie częściowo odpowiedzialne za rozwój tolerancji. Początkowe badania prowadzone *in vitro*, w których komórki wystawione na długotrwałą ekspozycję na działanie opiatów zmniejszały ilość czynnych receptorów opioidowych na swej powierzchni, nie znalazły swego potwierdzenia w badaniach *in vivo*. W związku z tym uwaga naukowców skupiła się również na innych mechanizmach, między innymi związanych z procesem fosforylacji wewnątrzkomórkowej, czy też z antagonizmami wewnątrz samego układu opioidowego. Ostatnio wykryto peptydy o właściwościach antyopiodowych, które mogą być odpowiedzialne za rozważane zjawiska. Na ostateczne wyjaśnienie musimy jednak jeszcze poczekać.

Słowa kluczowe: opioidy, receptory opioidowe, tolerancja, układ antyopiodowy

PIŚMIENNICTWO

1. Arden J.R., Segredo V, Wang Z., Lameh J., Sadee W. (1995): *Phosphorylation and agonist-specific intracellular trafficking of an epitope-tagged mu-opioid receptor expressed in HEK 293 cells*. J. Neurochem. 65: 1636-1645.
2. Arvidsson U., Dado R.J., Riedl M., Lee J.-H., Law P.-Y., Loh H.H., Elde R, Wassendorf M.W. (1995): *δ-opioid receptor immunoreactivity: distribution in brainstem and spinal cord, and relationship to biogenic amines and enkephalin*. J. Neurosci. 15: 1215-1235.
3. Avidor-Reiss T., Zippel R., Levy R., Saya D., Ezra V., Barg J., Matus-Leibovitch N., Vogel Z. (1995): *κ-opioid receptor-transfected cell lines: modulation of adenylyl cyclase activity following acute and chronic morphine treatments*. FEBS Lett 361: 70-74.
4. Chen Y., Mestek A., Liu J., Hurley J.A., Yu L. (1993): *Molecular cloning and functional expression of a μ-opioid receptor from rat brain*. Mol. Pharmacol. 44: 8-12.
5. Childers S. (1991): *Opioid receptor-coupled second messenger systems*. Life Science 48: 1991-2003.
6. Crain S.M., Shen K.F. (1990): *Opioids can evoke direct receptor-mediated excitatory effects on sensory neurons*. Trends in Pharmacol. Sciences 11: 77-81.

7. Crain S.M., Shen K.F. (1995).: *Ultra-low concentrations of naloxone selectively antagonize excitatory effects of morphine on sensory neurons, thereby increasing potency and attenuating tolerance/dependence during chronic cotreatment*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 10540-10544.
8. Evans C.J., Keith D.E. Jr., Morrison H., Megandzo K., Edwards R.H. (1992).: *Cloning a delta opioid receptor by functional expression*. Science 258: 1952-1955.
9. Gistrak M.A., Paul D., Hahn E.F., Pasternak G.W. (1989).: *Pharmacological actions of a novel mixed opiate agonist/antagonist: naloxone benzoylhydrazone*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 251: 469-476.
10. Hackler L., Zadina J.E., Ge L.-J., Kastin A.J. (1997).: *Isolation of relatively large amounts of endomorphin-1 and endomorphin-2 from human brain cortex*. Peptides 18: 1635-1639.
11. Hayward M.D., Duman R.S., Nestler E.J. 1990.: *Induction of the c-fos proto-oncogene during opiate withdrawal in the locus coeruleus and other regions of rat brain*. Brain Research 525: 256-266.
12. Johnson S.M., Fleming W.W. (1989).: *Mechanism of cellular adaptive sensitivity changes: Applications to opioid tolerance and dependence*. Pharmacol. Rev. 41: 435-488.
13. Kalyuzhny A., Dooyema J., Wessendorf M.W. (2000).: *Opioid and GABA-A receptors are co-expressed by neurons in rat brain*. Neuroreport 11: 2625-2628.
14. Kontinen V.K., Kalso E.A. (1995).: *Differential modulation of α_2 -adrenergic and μ -opioid spinal antinociception by neuropeptide FF*. Peptides 16: 937-977.
15. Koski G., Klee W.A. (1981).: *Opiates inhibit adenylate cyclase by stimulating GTPase*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:4185-4189.
16. Lake J.R., Hammond M.V., Shaddox R.c., Hunsicker L.M., Yang H.Y.-T., Malin D. (1991).: *IgG from neuropeptide FF antiserum reverses morphine tolerance in the rat*. Neurosci. Lett. 132: 29-32.
17. Lefkowitz R.J.G.(1993).: *Protein-coupled receptor kinases*. Cell 74409-74412.
18. Ling G.S., MacLeod J.M., Lee S., Lockhart S.H., Pasternak G.W. (1984).: *Separation of morphine analgesia from physical dependence*. Science 226: 629-633.
19. Ling G.S., Spiegel K., Lockhart S.H., Pasternak G.W. (1985).: *Separation of opioid analgesia from respiratory depression: evidence for different receptor mechanisms*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 232: 149-155.
20. Malin D.H., Lake R.J., Hammond M.V., Brown S.L., Leyva J.E., Prasco P.E., Dougherty T.M. (1990).: *FMRF-NH₂-like mammalian octapeptide: possible role in opiate dependence and abstinence*. Peptides 11: 969-972.
21. Mogli J.S., Grisel J.E., Reinscheid R.K., Civelli O., Grandy D.K. (1996).: *Orphanin FQ is a functional anti-opioid peptide*. Neuroscience 75: 333-337.
22. Nestler E.J., Hope B.T., Widnell K.L. (1993).: *Drug addiction: A model for the molecular basis of neural plasticity*. Neuron 11: 995-1006.
23. Pan Z.Z. (1998).: *μ -Opposing actions of the κ -receptor*. TiPS 19: 94-98.

24. Pei G., Kieffer B.L., Lefkowitz R.J., Freedman N.J. (1995).: *Agonist-dependent phosphorylation of the mouse delta-opioid receptor: Involvement of G protein-coupled receptor kinases but not protein kinase C*. *Molecular Pharmacology* 48: 173-177.
25. Rapha R.B., Kim A., Rice K.C., DeCosta B.R., Codd E.E., Rothman R.B. (1994).: *Low affinity of FMRFamide and four FaRPs (FMRFamide-related peptides), including the mammalian-derived FaRPs F-8-Famide (NPFF) and A-18-Famide, for opioid mu, delta, kappa₁, kappa_{2a} or kappa_{2b} receptors*. *Peptides* 15: 401-404.
26. Resine T., Bell G.I. (1993).: *Molecular biology of opioid receptor*. *Trends in Neuroscience* 16: 506-510.
27. Rothman R.B., Bykov V., Long J.B., Brady L.S., Jacobson A.E., Rice K.C., Holeday J.W. (1989).: *Chronic administration of morphine and naltrexone up-regulate mu-opioid binding sites labeled by [³H][D-Ala²,MePhe⁴, Gly-ol⁵]enkephalin: further evidence for two mu-binding sites*. *Eur. J. Pharmacol.* 160: 71-82.
28. Sharma S.K., Klee W.A., Nirenberg M. (1977).: *Opiate-dependent modulation of adenylate cyclase*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74: 3365-3369.
29. Smart D., Smith G., Lambert D.G. (1994).: *m-Opioid receptor stimulation of inositol (1,4,5) triphosphate formation via a pertussis toxin-sensitive G protein*. *J. Neurochem.* 62: 1009-1014.
30. Tian J.-H., Xu W., Fang Y., Mogil J.S., Grisel J.E., Grandy D.K., Han J.-S. (1997).: *Bidirectional modulatory effect of orphanin FQ in morphine-induced analgesia: antagonism in brain and potentiation in spinal cord of the rat*. *Br. J. Pharmacol.* 120: 676-680.
31. Widnell K.L., Russell D.S., Nestler E.J. (1994).: *Regulation of camp response element binding protein in the locus coeruleus in vivo and in a locus coeruleus-like (CATH.a) cell line in vitro*. *Proc. Nat. Acad. Scien. U.S.A* 91: 10947-10951.
32. Yang H.-Y., Fratta W., Majane E.A., Costa E. (1985).: *Isolation, sequencing, synthesis, and pharmacological characterization of two brain neuropeptides that modulate the action of morphine*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 7757-7761.
33. Yoburn B.C., Billings B., Duttaroy A. (1993).: *Opioid receptor regulation in mice*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 265: 314-320.
34. Yu V.C., Eiger S., Duan D.-S./ Lameh J., Sadee W. (1990).: *Regulation of cyclic AMP by the mu-opioid receptor in human neuroblastoma SH-SY5Y cells*. *J. Neurochem.* 55: 1390-1396.
35. Zadina J.E., Kastin A.J., Harrison L.M., Ge L.-J., Chang S.L. (1995).: *Opiate receptor changes after chronic exposure to agonists and antagonists*. *Ann. NY Acad. Sci.* 757: 353-361.