

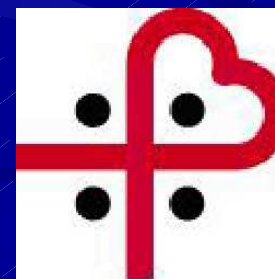
Oppioidi e farmacogenetica:

RECETTORI

Gabriele Finco



Università degli Studi di Cagliari
A.O.U. di Cagliari
Presidio di Monserrato

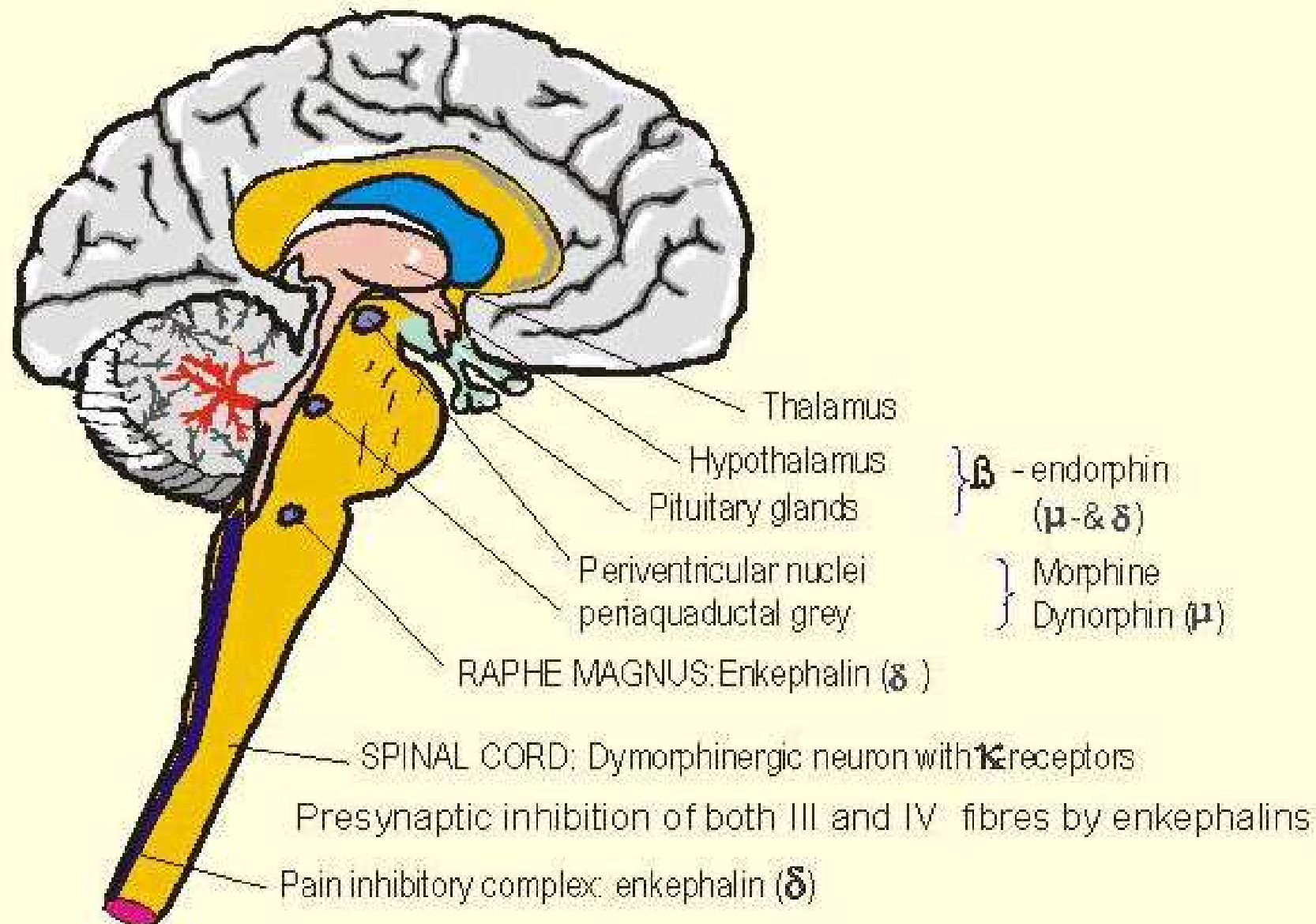


FISIOLOGIA.1

- I recettori sono strutture *fisiologicamente* sottoposte ad attività endogena neuromodulatrice da parte di alcune sostanze
- La funzione degli oppioidi endogeni si svolge prevalentemente lungo l'asse del sistema nocicettivo

Kieffer B. Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides: receptors for opioid peptides. Cell Mol Neurobiol 1995; 15:615-635

RECETTORI DEGLI OPIOIDI NEL SNC



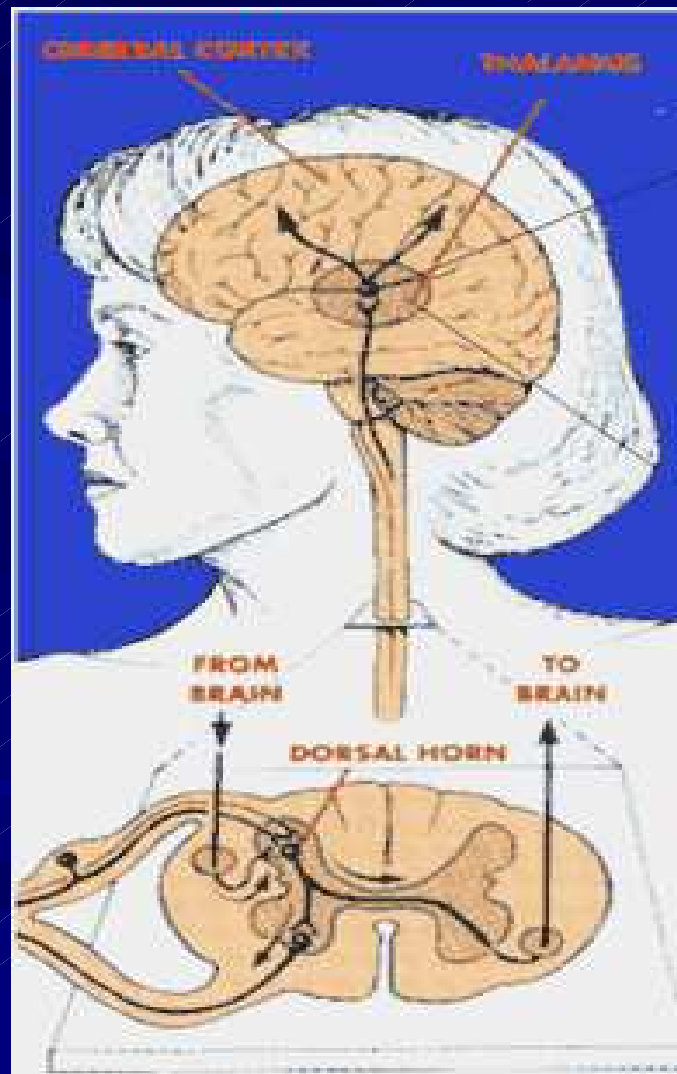
FISIOLOGIA.2

Oppioidi endogeni sono implicati nella regolazione di eventi biologici *tesi alla conservazione della specie*:

- analgesia indotta da stress
- comportamenti affettivi
- memoria e apprendimento
- fenomeni neuroendocrini
- funzioni vitali come respirazione, pressione, termoregolazione, motilità gastro-intestinale e risposta immunologica

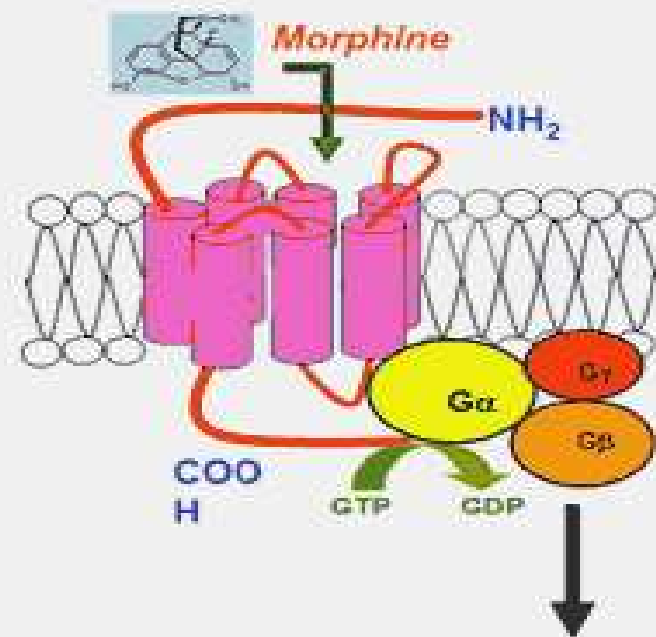
Kieffer B. Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides: receptors for opioid peptides. *Cell Mol Neurobiol* 1995; 15:615-635

STRUTTURA DEI RECETTORI

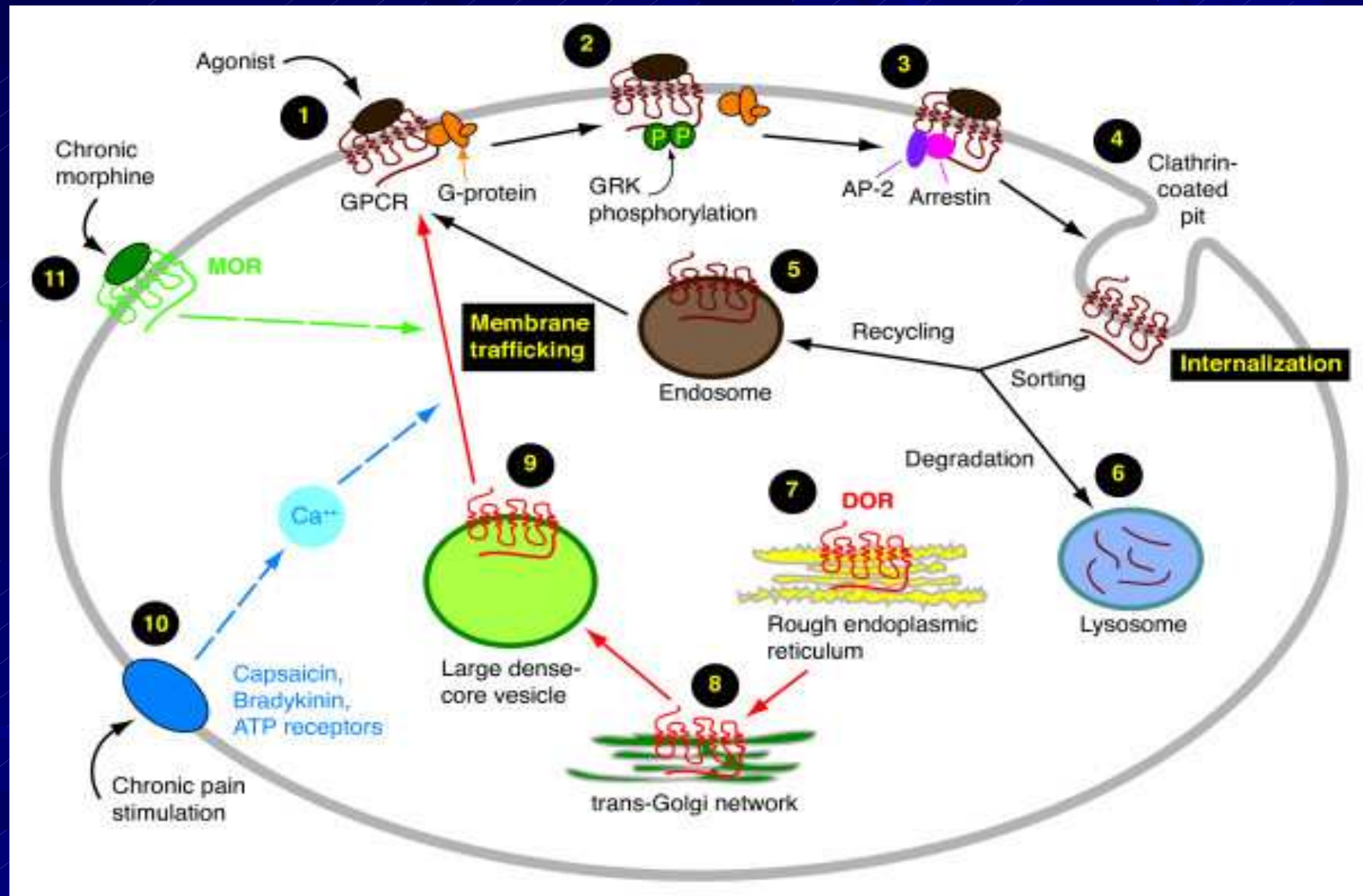


Mu Opioid Receptor:

located on the membrane of neuronal cells



Affect the brain reward/pain system



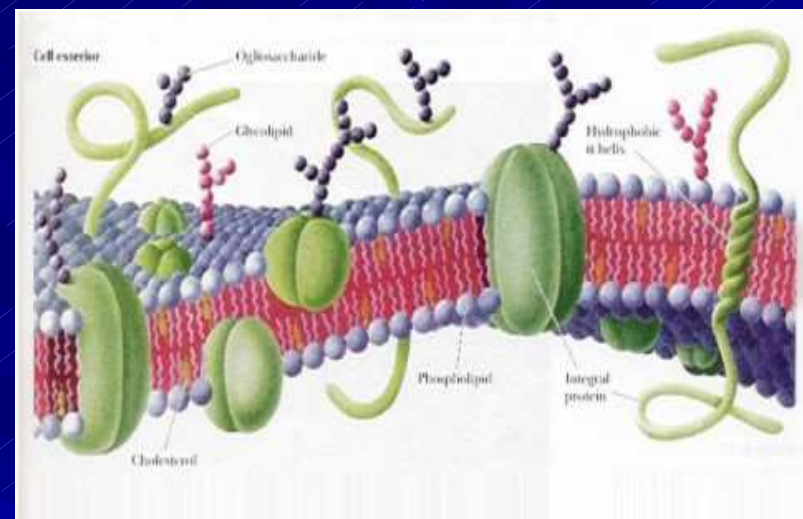
TIPI RECETTORIALI

- MOR (mu)
- KOR (k)
- DOR (delta)
- NOR (recettori per peptide
FQ/nocicettina/orfanina)

Meunier JC, Mollereau C, Toll L, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. Nature 1995; 377:532-5

LIGANDI ENDOGENI

- **Endorfine** (MOP): affinità MOR>DOR/KOR
- **Enkefaline** (DOP e MOP): affinità DOR>MOR>KOR
- **Dinorfine** (KOP): affinità KOR>MOR/DOR
- **FQ nocicettina/orfanina** (NOP): affinità NOR



- Mercadante S. Il dolore: valutazione, diagnosi e trattamento. pp427-435; Ed Masson 2006
- Meunier JC, Mollereau C, Toll L, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. Nature 1995; 377:532-5.

- La morfina, come la maggior parte degli oppioidi adoperati in clinica, mostra una chiara preferenza per i MOR
- Gli animali privi di MOR **non rispondono all'analgesia morfina** e **non sviluppano depressione respiratoria**, costipazione e dipendenza, a dimostrazione che tali effetti sono dovuti all'interazione con questo recettore

Pasternak G. Incomplete cross tolerance and multiple mu opioid peptide receptors. Trends in Pharmacol Sci 2001;22:67-70.

DISTRIBUZIONE MOR

- Presenza di recettori

p
in

La sostanza grigia periacqueduttale, il
nucleo del rafe magno
ed il midollo rostro-ventrale
costituiscono le maglie del
sistema inibitorio discendente

- L
c
g

- N
p
N

- Nel talamo

- Nella corteccia

Mercadante S. Il dolore: valutazione,
diagnosi e trattamento. pp427-435; Ed
Masson 2006

Nocicettina/orfanina FQ/NOP.1

0022-3050/09/00000000-0000/0000

THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS

Copyright © 2009 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics
JPEP 000000-000, 2009

Vol. 000, No. 0
45979/1077450
Printed in U.S.A.

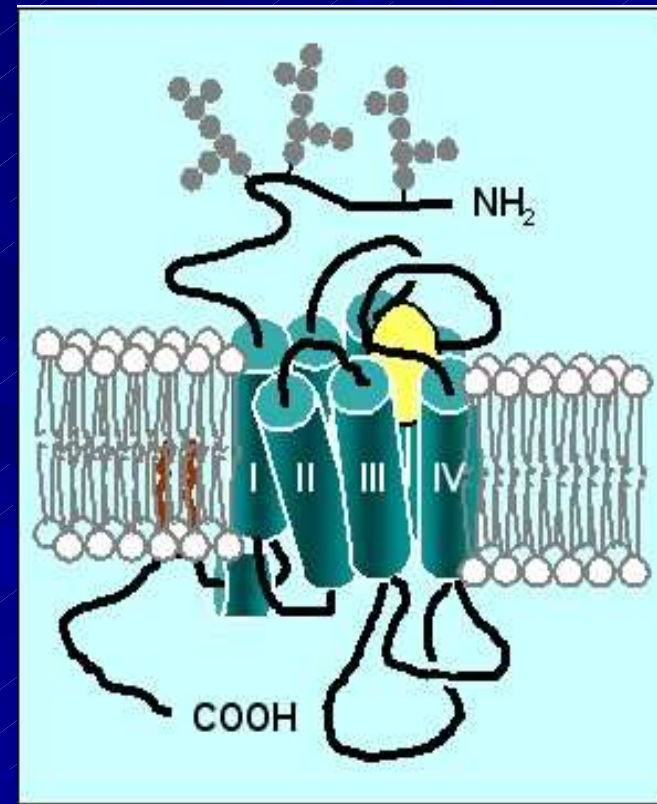
Perspectives in Pharmacology

Nociceptin/Orphanin FQ and Its Receptor—Potential Targets for Pain Therapy?

HANNS ULRICH ZEILHOFER and GIROLAMO CALÒ

Nocicettina/orfanina FQ/NOP.2

- Elevata omologia del recettore, del suo ligando e del sistema di trasduzione del segnale con quelli del sistema oppioide
- Comportamento farmacologico distinto dal sistema oppioide



Nocicettina/orfanina FQ/NOP.3

Modulazione analgesia a 3 livelli:

- Sopraspinale: effetti pro/antinocicettivi in rapporto allo stato di cellule ON/OFF del nucleo del rafe magno
- Midollo spinale: più spiccato effetto antinocicettivo (inibizione glutammato); effetto pronocicettivo per rilascio di sostanza P(?)
- Nervi periferici: iperalgesia, allodinia (rilascio di sostanza P)

•Zeilhofer HU, Muth-Selbach U, Guhring H, et al. Selective suppression of inhibitory synaptic transmission by nocistatin in the rat spinal cord dorsal horn. J Neurosci 2000; 20:4922–4929.

•Inoue M, Shimohira I, Yoshida A, et al. Dose-related opposite modulation by nociceptin/orphanin FQ of substance P nociception in the nociceptors and spinal cord. J Pharmacol Exp Ther 1999; 291:308–31.

POLIMORFISMI RECETTORIALI.1

La produzione dei recettori è sotto **controllo genico**

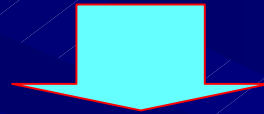
I geni vengono trascritti dall'mRNA e quindi tradotti in proteine. La clonazione dei recettori oppioidi ha permesso di sviluppare gli elementi determinanti che controllano **l'espressione del recettore**

Alcuni fattori trascrizionali, come le citochine, regolano l'espressione genica

Eventi post-trascrizionali possono modificare la sequenza con **variazioni** della stabilità e dell'efficienza della trascrizione dell'mRNA: ciò può rappresentare la conseguenza di **polimorfismi genetici**

POLIMORFISMI RECETTORIALI.2

- Il più diffuso SNP del gene **OPRM1**: sostituzione di un nucleotide (A)→ (G) nell'esone 1 in posizione 118 (**OPRM1:c.118>G**) ovvero scambio di asparagina con aspartato nell'aminoacido numero 40 del recettore



Alterazione del legame con beta-endorfine al MOR:

- ✓ aumento della vulnerabilità all'abuso di oppioidi e alcool
- ✓ una ridotta potenza oppioide

- Questa riduzione della potenza degli oppioidi è stata osservata per *l'analgesia, per la costrizione pupillare e per la respirazione*

Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. Pain 2007;130:25-30.

POLIMORFISMI RECETTORIALI.3

- Gli omozigoti senza la mutazione sono chiamati **118AA**, gli eterozigoti per la mutazione **118AG**, ed infine gli omozigoti **118 GG**.
- La frequenza della mutazione è di circa il **20%** nella popolazione ostetrica ispanica (con frequenza di eterozigosi del 29% e di omozigosi del 4%)

Landau R, Cahana A, Smiley RM, et al. Genetic variability of mu-opioid receptor in obstetric population. *Anesthesiology* 2004;100:1030-1033

Dahan A. Novel data on opioid effect on breathing and analgesia. *Seminars in Anesthesia, perioperative medicine and pain* 2007;26:58-64

POLIMORFISMI RECETTORIALI.3

ANALGESIA e DEPRESSIONE RESPIRATORIA

- La condizione di etero ed omozigosi determina una differente risposta alla somministrazione di morfina: maggior richiesta di morfina da parte di omozigoti 118GG rispetto agli eterozigoti
- Nei pazienti omozigoti (sia 118AA che 118GG) sia il dolore che il sistema respiratorio presentano un'uguale diminuzione nella risposta agli oppioidi
- Nei soggetti **eterozigoti** invece si ha una diminuita risposta agli oppioidi per quanto attiene al pain-relief, ma non per quanto attiene la depressione respiratoria
- I soggetti eterozigoti quindi presentano un rischio molto più elevato di depressione respiratoria quando trattati con oppioidi

Oertel BG, Schmidt R, Schneider A, et al. The mu-opioid receptor gene polymorphism 118A>G depletes alfentanil-induced analgesia and protects against respiratory depression in homozygous carriers. Pharmacogenet Genomics. 2006 Sep;16(9): 625-36

Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. Pain 2007;130:25-30

POLIMORFISMI RECETTORIALI.4

ANALGESIA e DEPRESSIONE RESPIRATORIA

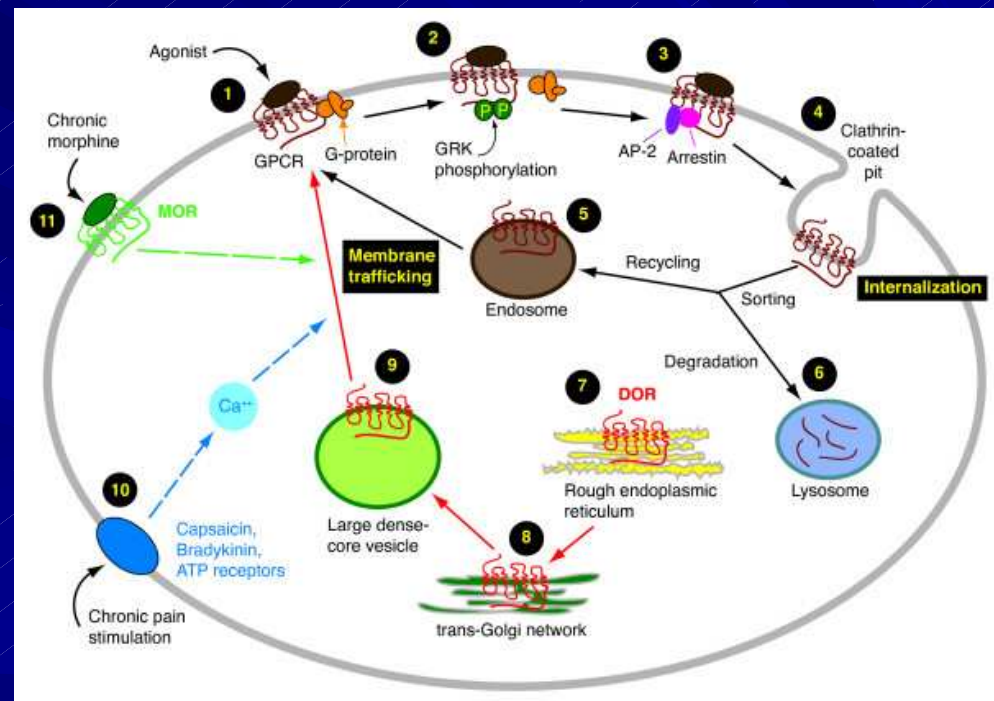
- Nei soggetti omozigoti per il polimorfismo sarebbero necessarie dosi di alfentanil da due a quattro volte superiori rispetto ai soggetti *wildtype* e da 10 a 12 volte superiori per produrre la medesima depressione respiratoria
- I topi *knockout* per il recettore MOR non mostrano analgesia o depressione respiratoria con la morfina: gli effetti analgesici e respiratori sono strettamente correlati

Oertel BG, Schmidt R, Schneider A, et al. The mu-opioid receptor gene polymorphism 118A>G depletes alfentanil-induced analgesia and protects against respiratory depression in homozygous carriers. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Sep;16(9):625-36

POLIMORFISMI RECETTORIALI.5

La beta-arrestina

- I topi *knockout* per la beta-arrestina ottengono maggior analgesia dalla morfina rispetto ai topi *wildtype*, mostrando una depressione respiratoria molto attenuata
- Potrebbero inoltre verificarsi effetti differenti in risposta ad alterazioni della beta-arrestina sui sottotipi dei recettori MOR, ma questo punto è molto dibattuto



POLIMORFISMI RECETTORIALI.6

■ Riduzione dell'effetto di costrizione pupillare (M6G)

- *nei portatori del polimorfismo OPRM1 il levometadone avrebbe una più bassa potenza miotica (1,74 volte) rispetto ai soggetti che non presentano l'allele*

Lötsch J, Skarke C, Grosch S, et al. Pharmacogenetics 2002; 12:3-9.

Lötsch J, Skarke C, Wieting J, et al. Clin Pharmacol Ther 2006; 79:72-89

■ Riduzione effetti collaterali di tipo centrale, nausea e vomito nei portatori dell'allele G

Lötsch J, Zimmermann M, Darimont J, et al. Anesthesiology 2002; 97:814-819

BUPRENORFINA

- La buprenorfina mostra un effetto tetto per la depressione respiratoria ad una dose nella quale non è ancora raggiunto un effetto tetto per l'analgesia....

British Journal of Anaesthesia 94 (6): 825–34 (2005)
doi:10.1093/bja/aei145 Advance Access publication April 15, 2005

BJA

PAIN

Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats

A. Dahan^{1*}, A. Yassen², H. Bijl¹, R. Romberg¹, E. Sarton¹, L. Teppema¹,
E. Olofsen¹ and M. Danhof²

....*Maggior sicurezza?*

Antagonizzare la depressione respiratoria e proteggere l'analgesia:

BIMU8



5-HT₄(a) Receptors Avert Opioid-Induced Breathing Depression Without Loss of Analgesia

Till Manzke, *et al.*

Science 301, 226 (2003);

DOI: 10.1126/science.1084674

VARIABILITA' INDIVIDUALE LEGATA AL SESSO.1

- Le donne sarebbero maggiormente sensibili all'analgesia ed alla depressione respiratoria da oppioidi rispetto agli uomini:

ormoni sessuali?

Dahan A, Kest B, Waxman AR, et al. Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. Anesth Analg. 2008 Jul;107(1):83-95

VARIABILITA' INDIVIDUALE LEGATA AL SESSO.2

- Le donne sono più sensibili all'analgesia prodotta da k-agonisti come nalbufina e pentazocina
- Interazione del recettore della **melanocortina-1** (MC1R) con i recettori KOR:

donne portatrici di due alleli non funzionali del gene MC1R mostrano spiccata analgesia con l'impiego di pentazocina



GearRW, Miaskowski C, Gordon NC, et al. Nat Med 1996; 2:1248–1250

Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100:4867–4872

POLIMORFISMI NON RECETTORIALI

- Beta-arrestina
- P-glicoproteina (gene MDR-1/ABCB1)
- P450 (CYP2D6)
- COMT
- UGT-2B7

Park HJ, Shinn HK, Ryu SK, et al. Genetic polymorphism in the ABCB1 gene and the effects of fenatnyl in Koreans. Clin Pharmacol Ther 2007;81:539-46

Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. N Engl J Med 2004;351:2827-31
Foulkes T, Wood JN. Pain Genes. Plos Genetics 2008; 4 (7):1-9



POLIMORFISMI OPRM1 E ADDICTION

- Vari SNPs del gene OPRM1 in alcune popolazioni cinesi sembrano associati ad addiction per eroina (introne 2: IVS + 31G→A)
- Contemporanea presenza di SNP intronico + polimorfismo OPRM1 118 A→G maggior consumo di eroina rispetto al gruppo IVS +31G→A

HUMAN MUTATION Mutation in Brief #497 (2002) Online

MUTATION IN BRIEF

Sequence Variations in the Mu-opioid Receptor Gene (OPRM1) Associated with Human Addiction to Heroin

Jinxu Shi^{1†}, Lijian Hui^{1†}, Yonghai Xu², Feng Wang², Wei Huang^{3*}, and Gengxi Hu^{1*}

POLIMORFISMI OPRM1 E ADDICTION

- Altri studi dimostrano l'associazione tra SNPs ed OPRM1 ed aumentato rischio di addiction per eroina, cocaina ed alcool in popolazioni di Americani Europei e in popolazioni Russe
- Possibile ruolo del polimorfismo del **OPKR1** (gene del recettore k) nello sviluppo del fenomeno

Zhang H, Luo X, Kranzler HR, et al. Association between two mu-opioid receptor gene (OPRM1) haplotype blocks and drug or alcohol dependance. Hum Molec Gen 2006;15:807-819.

Yuferov V, Fussell D, LaForge S, et al. Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction. Pharmacogenetics 2004;14:793-804.

Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on μ -Opioid Receptors

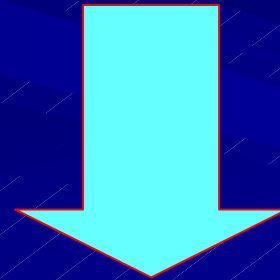
Jon-Kar Zubieta,^{1,2} Joshua A. Bueller,¹ Lisa R. Jackson,¹ David J. Scott,¹ Yanjun Xu,¹ Robert A. Koeppe,² Thomas E. Nichols,³ and Christian S. Stohler⁴

- Uno **stimolo doloroso** applicato in maniera standardizzata determina una significativa **attivazione di oppioidi endogeni e di recettori mu**, visibili tramite metodica PET, nell'area dorsale cingolata anteriore, nella corteccia mediale pre-frontale, nei gangli basali ventrali, nel talamo mediale, nell'amigdala destra, nella corteccia temporale subamigdalare, nella materia grigia periacqueduttale

Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on μ -Opioid Receptors

Jon-Kar Zubieta,^{1,2} Joshua A. Bueller,¹ Lisa R. Jackson,¹ David J. Scott,¹ Yanjun Xu,¹ Robert A. Koeppe,² Thomas E. Nichols,³ and Christian S. Stohler⁴

- La somministrazione di un placebo a scopo antalgico riduce l'attivazione delle aree sopra citate



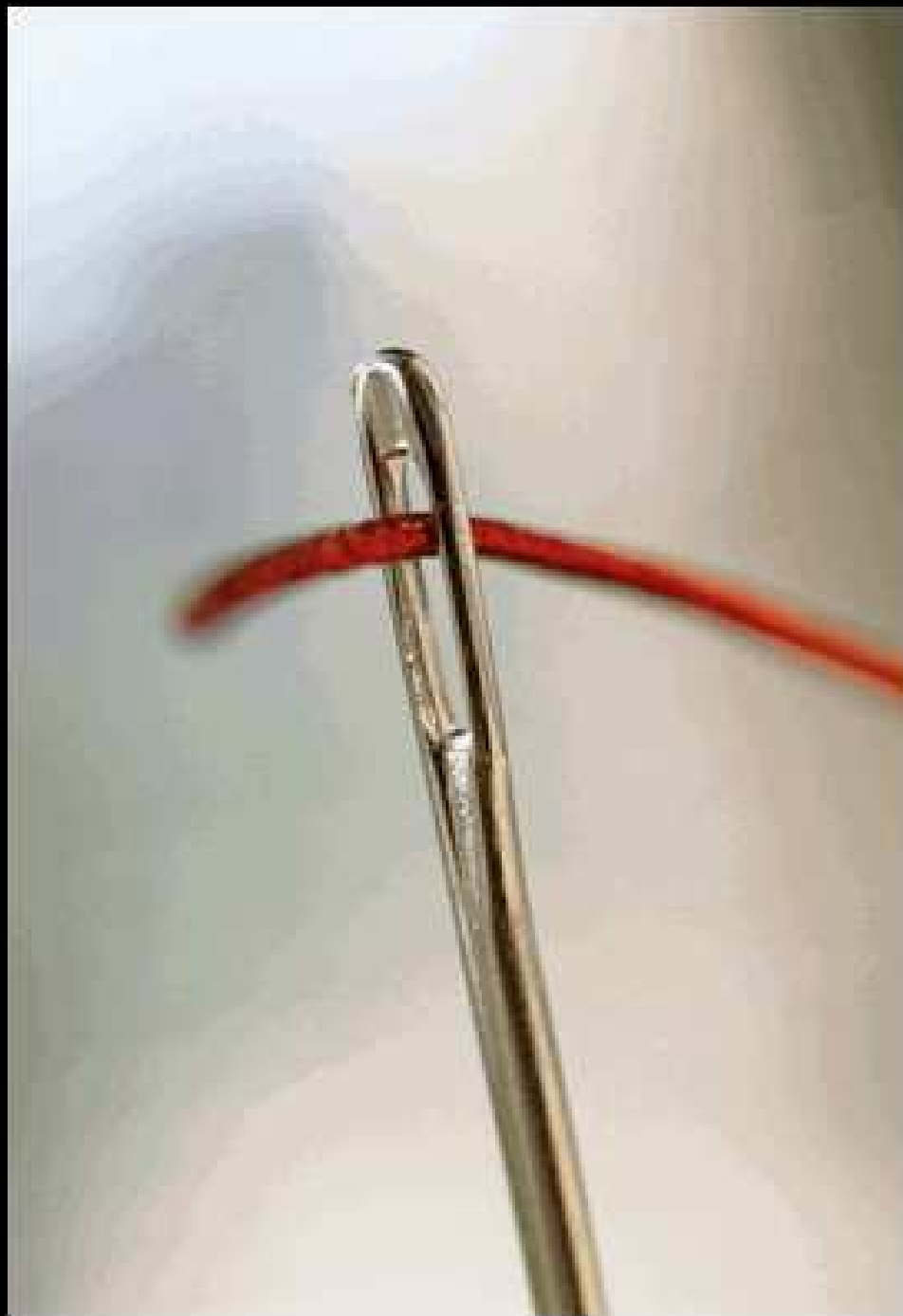
Effetto analgesico del placebo mediato dal sistema degli oppioidi endogeni

The Biochemical and Neuroendocrine Bases of the Hyperalgesic Nocebo Effect

Fabrizio Benedetti,¹ Martina Amanzio,² Sergio Vighetti,¹ and Giovanni Asteggiano³

¹Department of Neuroscience, University of Turin Medical School, 10125 Turin, Italy, ²Department of Psychology, University of Turin, 10124 Turin, Italy, and ³Division of Neurology, S. Lazzaro Medical Center, 12051 Alba, Italy

- L'effetto 'nocebo', fenomeno opposto al precedente, non sembra coinvolgere il sistema oppioide, ma piuttosto sembra essere correlato al sistema colecistochinina (CCK) con attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario



GRAZIE

È più facile per un cammello
passare per la cruna di un ago se
questa è lievemente oliata.

Kehlog Albran