

Małgorzata Krajnik

Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (Chair and Department of Palliative Care, The Ludwik Rydygier University of Medical Sciences, Bydgoszcz, Poland)

Wpływ opioidów na układ immunologiczny: znaczenie w praktyce klinicznej

Opioids and the immune system: implications for clinical practice

Streszczenie

Już ponad 100 lat temu obserwowano niekorzystny wpływ opioidów na układ immunologiczny. Od tego czasu zgromadzono wiele dowodów na to, że opioidy oddziałują na różne elementy tego układu, takie jak makrofagi, granulocyty, komórki NK czy cytokiny. Jednakże większość wniosków oparta jest na badaniach *in vitro* albo na modelach zwierzęcych. Prawdopodobnie istnieją trzy mechanizmy immunosupresji wywołanej opioidami, a mianowicie bezpośrednie działanie na receptory opioidowe na komórkach immunologicznych oraz działanie pośrednie — poprzez wpływ na układ adrenergiczny i uwalnianie steroidów. Nadal nie wiadomo, jakie znaczenie w praktyce klinicznej mają wszystkie te obserwacje.

W artykule omówiono między innymi różne kontrowersyjne problemy dotyczące wpływu leczenia opioidami na rozwój infekcji, przebieg zakażenia HIV-1 czy oddziaływania na chorobę nowotworową. Nadal istnieje potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych, które pozwoliłyby na wyjaśnienie tych wątpliwości.

Słowa kluczowe: opioidy, układ immunologiczny, choroba nowotworowa, HIV-1, infekcje

Abstract

The first observations of the adverse effects of opioids on the immune system were made more than a century ago. Since then there have been many reports that show that opioids have immunomodulating effects on different parts of the immune system such as macrophages, granulocytes, NK-cells, or different cytokines. However, most conclusions are based on observations from *in vitro* or animal studies. There are 3 proposed mechanisms of immunosuppression by opioids, including a direct impact on opioid receptors on immune cells and an indirect effect on the adrenergic system and opioid-induced steroid release. Nevertheless, it is unclear whether these findings have any clinical relevance.

This article will present the controversies concerning the impact of opioid therapy on different clinical concerns such as infections, HIV-1 promotion and cancer. There is still an urgent need for studies in clinical settings with clinical parameters.

Key words: opioids, immune system, cancer, HIV-1, infections

Wstęp

Od dłuższego już czasu znany jest wpływ opioidów na układ immunologiczny. Ostatnio problem ten staje się coraz ważniejszy przede wszystkim w aspekcie stosowania tych leków u chorych z bólem

Introduction

The influence of opioids on the immune system has been known for a long time. The increasing use of opioids in patients with chronic non-malignant pain and also in pain treatment in HIV disease have

Adres do korespondencji (Address for correspondence): dr med. Małgorzata Krajnik

Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej AM w Bydgoszczy

e-mail: kizoppal@amb.bydgoszcz.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 2, 139–164

Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

nienowotworowym i pacjentów z AIDS. Lekarze, którzy przepisują morfinę, ale także i inne opioidy, powinni uświadamiać sobie, że leki te mogą znacząco wpływać na funkcje immunologiczne. Celem artykułu jest analiza obecnego stanu wiedzy na temat oddziaływania egzogennych opioidów na system neuroimmunologiczny oraz określenie problemów, które w najbliższym czasie powinny zostać wyjaśnione.

Historia

Już od kilku tysięcy lat lekarze stosują alkaloidy opium, a ich działanie przeciwbólowe, nasenne, przeciwbiegunkowe czy poprawiające nastrój znane jest od dawna. Mniej wiadomo na temat miejscowego działania opioidów, podawanych bezpośrednio na bolesne owrzodzenia skóry, często ze współistniejącym zapaleniem. Ponad 200 lat temu Heberden stosował opioidową maść na okolicę odbytu w celu zmniejszenia silnego bólu wywołanego żylakami [1]. Zauważył on, że ból można łatwo złagodzić, nie wywołując centralnych objawów ubocznych, które zwykle towarzyszą opioidom, i zasugerował, że leki te mogą mieć także działanie obwodowe. Była to zarazem jedna z pierwszych hipotez dotyczących wpływu opioidów na przebieg zapalenia i na komórki immunologiczne. Pod koniec XIX wieku rozpoczęła się dyskusja, czy uzależnienie od opioidów prowadzi do zwiększonej zachorowalności na choroby infekcyjne i inne [2]. Do dziś wiele z pytań pozostało bez odpowiedzi. Już w 1867 roku opublikowano doniesienie o hamowaniu przez alkaloidy opium migracji i aktywności fagocytarnej leukocytów krwi obwodowej [3]. Wyjaśnienie tego zjawiska zabrało naukowcom ponad 100 lat, a zanim zostanie zdefiniowane znaczenie praktyczne tych obserwacji upłyną kolejne lata.

Wykrycie obecności receptorów opioidowych oraz naturalnych ligand dla tych receptorów w komórkach immunologicznych miało zasadnicze znaczenie w procesie wyjaśniania bardzo specyficznych działań egzogennych opioidów u zwierząt i ludzi [4–12]. Jeszcze bardziej intrygujące było odkrycie, że nie tylko rośliny, ale także zwierzęta i ludzie syntetyzują endogenną morfinę [13, 14]. U progu XXI wieku można już powiedzieć, że opioidy charakteryzują się o wiele szerszym działaniem farmakologicznym niż tylko łagodzenie bólu lub hamowanie biegunek. Niektóre z wywoływanych przez nie efektów są niepożądane i niekorzystne, jednakże inne można by wykorzystać w kontrolowaniu wzrostu guza nowotworowego czy też zapobieganiu odrzucania przeszczepu.

delivered new and interesting observations in this area. Not only morphine but also other opioids appear to have a profound influence on the immune system and clinicians should be aware of these effects when prescribing these drugs. The purpose of this article is to review current knowledge concerning the influence of exogenous opioids on the neuro/immune network and to define future areas of interest.

History

Alkaloids from poppy seeds have been used by physicians for several thousand years. Their sedative, antidiarrhoeal and analgesic properties, as well as their ability to influence the spirit in a pleasant manner, have been well known and frequently used. Less well-known, however, has been the topical use of opioids directly to painful and frequently inflamed wounds. More than 200 years ago Heberden applied opioid ointment anally to control extreme pain from haemorrhoids [1]. He noticed that the pain was easily controlled without the usual central effects of opioids and suggested that the drug may have a peripheral action. This was one of the first hypotheses that opioids may influence the dynamic of inflammation and inflammatory cells. At the end of the nineteenth century there was a lively debate concerning the extent to which opium addiction increased the susceptibility of individuals to infection and other disease [2]. However, these effects still remain poorly understood. The ability of morphine and other opiate alkaloids to exert direct inhibitory effects on the migration and phagocytic activity of leukocytes obtained from the peripheral blood of a number of species was first reported as early as 1867 [3]. It has taken more than a century, however, to understand this observation and it will take decades to find the right application of these findings.

The observations that exogenous opioids exercise such specific effects on animals and humans were strongly supported by evidence of the presence of opioid receptors and natural ligands in immune cells [4–12]. More intriguing still was the discovery that animals and humans, like plants, are able to synthesise endogenous morphine [13, 14]. At the beginning of the twenty-first century it can be asserted that opioids may have many more pharmacological effects than only the analgetic and antidiarrhoeal. Some of these effects may be unwanted and deleterious. However, some others may be utilised, for example in controlling cancer growth, graft-versus-host disease or immunosuppression.

Rola endogenego układu opioidergicznego w systemie neuroimmunologicznym: receptory opioidowe na komórkach immunologicznych i mechanizm wewnętrznej analgezji

Wielu badaczy zajmowało się tematyką obecności receptorów opioidowych na komórkach immunologicznych i wpływem opioidów na ich funkcje [9, 10]. Wszystkie klasy znanych receptorów opioidowych μ , δ oraz κ są zarówno obecne na tych komórkach, jak i zaangażowane w immunomodulację wywołaną przez opioidy (tab. 1). Ponadto śródbłonek naczyń, komórki jedno- i wielojądrzaste oraz komórki neuroblastoma u ludzi zawierają unikalne receptory dla morfiny — tak zwane μ_3 [15–19]. Wyodrębniają się one wśród innych selektywnością i powinowactwem do pewnych ligand, to znaczy silnie wiążą morfinę, M6G i pewne alkaloidy opioidowe, natomiast nie mają żadnego powinowactwa do endogennych peptydów opioidowych, fentanylu czy też M3G [18, 19]. Ponadto działają poprzez uwolnienie tlenku azotu (NO) i prawdopodobnie stanowią główny punkt uchwytu dla endogennej morfiny [20, 13]. Proponuje się je również jako miejsce połączenia układu nerwowego z immunologicznym, między innymi w reakcji organizmu na stres, infekcje lub transformację nowotworową [17].

W układzie immunologicznym udało się także wykazać obecność specyficznych receptorów, które nie wiążą się z typowymi agonistami opioidowymi, ale przypominają strukturą receptory opioidowe. Nazwano je receptorami typu „orphan”, czyli siero-

Tabela 1. Selektywność receptorów opioidowych dla endogennych ligand

Table 1. Selectivity for opioid receptors of classical endogenous opioids

Typ receptora Receptor type	Endogenny agonista Endogenous ligand
μ_1	Morfina i enkefality Morphine and enkephalins
μ_2	Głównie morfina Primarily morphine
μ_3	Tylko morfina Exclusively morphine
δ_1	Enkefality Enkephalins
δ_2	Met-enkefality Met-enkephalin
κ	Dynorfina Dynorphin
„Orphan” (ORL)	Nocyceptyna
„Orphan” (ORL)	Nociceptin

The role of the endogenous opioidergic system in the neuroimmune network: opioid receptors on immune cells and the concept of intrinsic analgesia

Opioid receptors on immune cells and the opioid-mediated modulation of several of their functions have been reported by many researchers [9, 10]. All 3 known opioid receptor types, μ , δ and κ , have been discovered on immune cells and implicated in the immunomodulatory role of opioids (Table 1). Vascular tissue, both mononuclear and polymorphonuclear cells, and neuroblastoma cells in humans have been found to contain a unique receptor for morphine named μ_3 [15–19]. The μ_3 receptor differs from the other opioid receptors in its selectivity and its affinity to certain ligands. It is capable of binding with high affinity morphine, M6G and certain opioid alkaloids but not with endogenous opioid peptides, fentanyl and M3G [18, 19]. In addition, it is coupled to nitric oxide (NO) release and may constitute a major site of action for endogenous morphine [20, 13]. The μ_3 receptor has been put forward as an important neuro-immune link, affecting, for example, the response of the organism to stress, infection and malignant transformation [17].

Several investigators have cloned and sequenced the so-called “orphan” receptor, which fails to bind to the typical opioid agonists but possess homology with the other opioid receptors [21–23]. Recently the natural ligand for this receptor has been identified and named nociceptin. Interestingly, the “orphan” receptor is upregulated following mitogen-induced activation of the lymphocytes, but its role in the immune system has not yet been determined [23].

Lymphocytes, monocytes, macrophages and leukocytes express the genes of precursor opioid peptides and produce both pro-opio-melanocortin and proenkephalin-derived substances [24]. Endogenous opioids may be seen as biological response modifiers that restore the normal immune defences of the body [25]. It has been suggested that they are involved in AIDS and other immune-related diseases, as well as modulation of the growth of cancer cells and inflammation and stress-mediated immune responses. Chronic stress can induce lymphocyte reduction by endogenous opioids, which causes an increase both in the expression of the cell death receptor Fas and in the sensitivity of lymphocytes to apoptosis [26].

In the event of inflammation endogenous opioids released by the activated T-cells act as lympho-

cymi [21–23]. Niedawno wykryta nocycetyna odgrywa rolę endogennego ligandu. Wykazano wzmożoną aktywność tych receptorów po pobudzeniu limfocytów pod wpływem mitogenów i choć wskazuje to na ich rolę w immunomodulacji, jednak wymaga dalszych badań [23].

Limfocyty, monocyty, makrofagi czy leukocyty zawierają geny dla prekursorów peptydów opioidowych i syntetyzują zarówno pochodne proopiome-lanokortyny, jak i proenkefalin [24]. Wydaje się, że endogenne opioidy uczestniczą w utrzymaniu i przywracaniu prawidłowej funkcji obronnej układu immunologicznego [25]. Coraz większą uwagę zwraca się na ich rolę w AIDS i chorobach immunologicznych oraz w modulacji wzrostu komórek nowotworowych i reakcji na infekcje czy stres. Na przykład wykazano niedawno, że w przewlekłym stresie endogenne opioidy powodują zmniejszenie liczby limfocytów poprzez zwiększenie zarówno ekspresji receptora Fas, zaangażowanego w śmierć komórek, jak i wrażliwości limfocytów na apoptozę [26].

Z kolei w zapaleniu endogenne opioidy uwalniane przez pobudzone komórki T odgrywają rolę limfokin przyciągających limfocyty do uszkodzonej tkanki, a także mediatorów dla układu immunologicznego i neuroendokrynologicznego [27, 28]. Wpływają na równowagę między TH1/TH2, proliferację limfocytów T, aktywność cytotoksyczną komórek NK, wiązanie z dopełniaczem, a także hamują produkcję przeciwciał przez limfocyty [29–31]. Co ciekawe, opioidy w sposób szczególnie oddziałują na makrofagi będące pierwszą linią obrony przed patogenami, zmieniając ich zdolności fagocytarne, produkcję nadtlenków czy syntezę IFN- γ [11].

Selektywne dla morfiny receptory μ_3 są zaangażowane w hamowanie przez morfinę pobudzenia pod wpływem cytokin i zmniejszanie aktywności chemotaktycznej granulocytów i monocytów [32, 33]. Z tego powodu endogenna (i egzogenna) morfina może zrównoważyć stymulujące działanie zarówno cytokin, jak i innych endogennych opioidów, takich jak enkefaliny pobudzające receptory δ_2 , a przez to zmniejszyć aktywację immunologiczną przez hamowanie chemotaksji i adhezji komórek zapalnych [18, 34]. W modelu zwierzęcym 30 godzin po wywołaniu zapalenia, równoległe ze zmniejszaniem aktywności komórek zapalnych, obserwowano narastające stężenie endogennej morfiny [16]. Może to oznaczać, że morfina odgrywa rolę w wyciszaniu stanu pobudzenia, wywołanego przez początkowe uwalnianie endogennych opioidów i cytokin, a przez to w rozejściu się procesu zapalnego.

Endogenne opioidy i ich receptory są zaangażowane w układzie immunologicznym także w mecha-

kines to attract lymphocytes to the damaged tissue and signal between the immune and neuroendocrine systems [27, 28]. They modulate TH1/TH2 balance, regulate T-lymphocyte proliferation and the cytotoxic activity of natural killer (NK) cells, suppress antibody production by human lymphocytes and bind to the terminal complex of complement [29–31]. Interestingly, macrophages, which are the first line of defence against pathogens, are selectively affected by opioids, which alter their phagocytosis, superoxide production, IFN- γ synthesis and γ -IFN-induced tumoricidal activity [11].

Morphine selective μ_3 receptors have been shown to mediate the inhibition by morphine of cytokine-induced activation and the chemotactic activity of granulocytes and monocytes [32, 33]. Thus endogenous (and exogenous) morphine may counteract not only the stimulatory effects of cytokines but also of other opioid peptide agonists, such as enkephalins acting on the stimulatory δ_2 receptors, and decrease immune alertness by lowering chemotaxis and cell adherence [18, 34]. In an animal study 30 hours after acute cellular response to experimentally-induced stress, the immunocytes became inactive concomitantly with a higher level of endogenous morphine [16]. This finding has suggested a specific role for morphine in calming and terminating a state of alertness created by the initial release of endogenous opioids and cytokines.

In addition to different immunological functions, endogenous opioids and their receptors in the immune system are involved in the intrinsic mechanisms of pain inhibition [35]. The concept of intrinsic analgesia is discussed in this issue of "Polska Medycyna Paliatywna" by Janson and Stein [36].

The effects of exogenous opioids on the immune system

The mechanism of immunosuppression by morphine (Table 2)

The exogenous opioids are known to have inhibitory effects on both antibody and cellular immune responses, natural killer cell activity (NK), cytokine expression, and phagocytic activity, which may account for the decreased resistance to infection caused by heroin administration [31, 37–41]. Exogenous morphine may alter the immune status by acting directly on the immune cells through opioid receptors present on their surface [31, 42, 43]. Different effects, such as a decrease in complement receptor expression or the inhibition of phagocytosis and respiratory burst in the neutrophils, are mediated by the μ_3 opioid receptor subtype via morphine-stimu-

nizm wewnętrznej analgezji [35]. Problem też opisali Janson i Stein [36] w artykule, który zamieszczono w tym numerze „Polskiej Medycyny Paliatywnej”.

Wpływ egzogennych opioidów na układ immunologiczny

Mechanizmy immunosupresji pod wpływem morfiny (tab. 2)

Egzogenne opioidy wpływają hamująco na odpowiedź humoralną i komórkową, na aktywność komórek NK, ekspresję cytokin i zdolność fagocytarną, co może odpowiadać za zmniejszoną odporność na infekcje u narkomanów uzależnionych od heroiny [31, 37–41]. Jednym z mechanizmów wpływu egzogennej morfiny na układ odpornościowy jest jej bezpośrednie działanie poprzez receptory opioidowe znajdujące się na powierzchni komórek immunologicznych [31, 42, 43]. Zmniejszenie ekspresji receptora dopelnacza, hamowanie fagocytozy i wiele innych procesów będących skutkami oddziaływania morfiny odbywa się poprzez aktywację receptorów μ_3 , co prowadzi do uwalniania NO [44]. Innym mechanizmem immunosupresji, szczególnie istotnym po podaniu pierwszych dawek morfiny, jest stymulacja układu adrenergicznego poprzez pobudzone receptory opioidowe w substancji szarej okołowodociągowej mózgu (PAG) [38, 45]. Zauważono, że krótkotrwałe stosowanie morfiny prowadzi do zwiększenia liczby receptorów β -adrenergicznych na limfocytach [46]. Proliferacja limfocytów oraz częściowo aktywność komórek NK zależą od wpływu układu współczulnego [47–49]. Wykazano, że morfina poprzez aktywację α - i β -adrenergiczną zmniejsza aktywność komórek NK [45, 50]. Endogenne katecholaminy zmieniają przepływ limfocytów oraz hamują czynność komórek T. Pobudzenie receptorów opioidowych w podwzgórzu i pniu mózgu nasila aktywację układu współczulnego. Śledziona jest bezpośrednio unerwiona przez włókna noradrenergiczne, dlatego też immunomodulacja pod wpływem morfiny może się opierać na miejscowym uwalnianiu katecholamin w śledzionie, co prowadzi do wzmożonego wyrzutu limfocytów ze śledziony na obwód. Może to tłumaczyć tak zwaną zmniejszoną aktywność komórek NK śledzionowych [50, 51]. W modelu zwierzęcym uprzednie podanie antagonistów α_1 - lub β -adrenergicznych zapobiegało wystąpieniu — pod wpływem morfiny — hamowania aktywności komórek NK w śledzionie w sposób zależny od dawki [45].

Kolejnym pośrednim mechanizmem immunosupresji pod wpływem opioidów jest pobudzanie

Tabela 2. Mechanizmy oddziaływania opioidów na układ immunologiczny

Table 2. Mechanisms of the impact of opioids on the immune system

Mechanizmy wpływu na układ immunologiczny Mechanisms of action on the immune system	Stosowanie opioidu Opioid use
Bezpośrednio poprzez receptory opioidowe komórek immunologicznych Directly through opioid receptors on immune cells	Głównie przewlekłe Mostly chronic
Poprzez układ adrenergiczny Through the adrenergic system	Głównie krótkotrwałe Mostly acute
Poprzez oś podwzgórze-przysadka-nadnercza Through the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis	Głównie przewlekłe Mostly chronic

lated NO release [44]. Morphine, especially in acute administration, may modulate the regulatory actions of the CNS on the immunity mostly through the adrenergic system and μ -opioid receptors in the periaqueductal grey (PAG) matter [38, 45]. Acute morphine administration leads to an increase in the number of β -adrenergic receptors on the lymphocytes [46]. Lymphocyte proliferation and, in part, NK activity appears to be under sympathetic regulation [47–49]. Recent evidence implicates the sympathetic nervous system in the suppression of NK cell activity, primarily through activation of both α and β adrenergic pathways by morphine [45, 50]. Indeed, endogenous catecholamines are associated with alterations in lymphocyte trafficking and suppression of T cell function. The stimulation of opioid receptors at discrete hypothalamic and brainstem sites increases sympathetic outflow. As the spleen is directly innervated by noradrenergic fibres, morphine immunomodulation may occur through local release of catecholamines in the spleen, which may lead to an increased output of lymphocytes from the spleen. This may be one of the proposed mechanisms of the depression of splenic NK activity [50, 51]. Preadministration of animals with α_1 or β -adrenergic antagonists was found to block morphine-induced suppression of splenic NK activity in a dose-dependent fashion [45].

Another indirect pathway for immunosuppression by morphine is due to the stimulatory effect on the hypothalamic-hypophyseal-adrenal axis. Morphine administration has been shown to increase the plasma levels of CRF, ACTH and glucocorticoids that are known to be immunosuppressive [52]. Acute systemic administration of morphine appears to reduce immune function in a glucocorticoid-indepen-

osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Podanie morfiny przyczynia się do wzrostu stężeń białka C-reaktywnego (CRF), ACTH, glikokortykoidów we krwi, a substancje te są znane ze swojego działania immunosupresyjnego [52]. Wydaje się, że wpływ morfiny na układ odpornościowy po zastosowaniu pojedynczej dawki nie zależy od tego mechanizmu [53]. Natomiast dłuższe jej podawanie może prowadzić do przerostu nadnerczy i pobudzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. W takim przypadku adrenalectomia może zmniejszyć immunosupresję po użyciu morfiny [54]. U zwierząt podawanie morfiny prowadziło także do zaniku grasicy — przede wszystkim poprzez wywoływanie apoptozy, zaś apoptoza niedojrzałych tymocytów zależy od działania glikokortykoidów [55–57], które wpływają także na aktywność komórek NK [56]. U myszy antagonist receptoru dla glikokortykoidu hamował wywołane przez morfinę apoptozę tymocytów i zmniejszenie aktywności komórek NK [55, 56].

Wpływ czasu podawania morfiny na zmiany w układzie immunologicznym

Krótkotrwałe stosowanie morfiny

W badaniach *in vitro*, w zależności od wielkości dawki czy rodzaju stosowanego opioidu, jak i od typu efektorowej komórki immunologicznej, jej stanu pobudzenia czy zróżnicowania, opisywano albo wzrost, albo hamowanie proliferacji limfocytów, produkcji przeciwciał, ekspresji cytokin, chemotaksji monocytów oraz fagocytozy makrofagów. Może to tłumaczyć rozbieżności wyników różnych badań. W modelach zwierzęcych *in vivo* podskórne podanie pojedynczej dawki morfiny wywoływało hamowanie proliferacji pod wpływem mitogenu limfocytów śledziony i krwi, zmniejszenie aktywności komórek NK śledzionowych oraz syntezy IFN- γ i IL-2, hamowanie produkcji przeciwciał. Oddziaływała też ona na czynność makrofagów [48]. Co ciekawe, w przeciwieństwie do morfiny, podskórnie podana N-methylmorfina nieprzechodząca przez barierę krew-mózg, w ogóle nie powodowała zmniejszenia aktywności śledzionowych komórek NK u szczurów [58]. Mikroiniekcje morfiny bezpośrednio do PAG natychmiast wywoływały hamowanie czynności komórek NK [53]. Wszystkie te obserwacje wskazują, że immunosupresja po zastosowaniu pojedynczych dawek morfiny zależy od mechanizmów ośrodkowych, przede wszystkim od stymulacji adrenergicznej.

Przewlekłe stosowanie morfiny

Kilkudniowe lub przewlekłe podawanie morfiny u zwierząt zmniejszało znacząco oporność na infek-

dent manner [53]. However, subchronic and chronic morphine treatment has been correlated with adrenal hypertrophy and increased activity of the HPA axis, and the morphine effects have been reversed by adrenalectomy [54]. The thymic atrophy seen in morphine-treated animals is primarily due to the induction of apoptosis and immature thymocyte apoptosis is a glucocorticoid-sensitive process [55–57]. NK cell activity also seems to be controlled by corticosteroid production [56]. The glucocorticoid receptor antagonist blocked morphine mediated both thymocyte apoptosis and reduction of NK activity in mice [55, 56].

The dynamics of morphine interaction with the immune system

Acute effects of morphine on the immune system

In vitro studies have demonstrated either enhancement or suppression of immune functions such as lymphocyte proliferation, antibody production, cytokine expression, monocyte chemotaxis and macrophage phagocytosis, depending on the concentration and/or class of opioid peptide used, as well as the type and/or activation/differentiated status of the effector cell monitored. This can explain discrepancies between different studies. *In vivo*, after a single subcutaneous injection in an animal model, morphine suppressed the mitogen-stimulated proliferation of splenic and blood lymphocytes, splenic NK cell activity and the production of IFN- γ and IL-2, inhibited primary antibody production and altered macrophage activity [48]. Interestingly, subcutaneous administration of morphine to rats produced suppression of splenic NK activity, whereas subcutaneous administration of N-methylmorphine, which does not readily cross the blood-brain barrier, did not alter the NK activity at all [58]. Microinjections of morphine into the PAG resulted in a rapid suppression of NK cell activity [53]. All these observations support the idea that acute morphine immunomodulatory effects are mostly centrally mediated and depend on stimulation of the adrenergic system.

Chronic effects of morphine administration

Subchronic (lasting several days) or chronic morphine exposure in animals has been shown to exacerbate bacterial (*Klebsiella pneumonia*) and fungal (*Candida albicans*) infections and to significantly diminish resistance to encephalomyocarditis virus infections and herpes simplex virus-1-elicited encephalitis [59–61]. A subcutaneous implant of morphine elicited a profound and sustained atrophy of

cje wywołane wirusem prowadzącym do zapalenia mózgu i mięśnia sercowego, na zapalenie mózgu HSV-1 (*herpes simplex virus-1*) oraz nasilało zakażenia bakteryjne (*Klebsiella pneumonia*) i grzybicze (*Candida albicans*) [59–61]. Zastosowanie podskórnego implantu z morfiną przyczyniało się do zaniku śledziony i grasicy w ciągu 24 godzin po implantacji, przerostu nadnerczy, hamowania odpowiedzi komórek T i B na mitogen oraz wpływało na produkcję specyficznych przeciwciał [54, 62–64, 66]. Przewlekłe stosowanie opioidów u zwierząt powodowało także zmniejszoną ekspresję antygenów powierzchniowych CD4 i CD8 na komórkach T, hamowało aktywność komórek NK i cytotoksycznych limfocytów T oraz opóźniony typ odpowiedzi nadwrażliwości oraz zmniejszało reakcję odrzucania przeszczepu typu *graft versus host reaction* [45, 54, 61, 67–71].

U ludzi przewlekłe stosowanie opioidów prowadziło do ograniczenia odpowiedzi proliferacyjnej limfocytów, zmniejszenia zarówno liczby komórek T, jak i współczynnika CD4+/CD8+, hamowania fagocytozy i produkcji nadtlenków w leukocytach i monocytach [72, 73]. Doustne podanie morfiny w dawce 90–150 mg w czasie 36–60 godzin u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie zależnej od przeciwciał cytotoksyczności komórek jednojądrzastych krwi [74]. Natomiast 24-godzinny dożylny wlew morfiny u zdrowych ochotników prowadził do istotnego hamowania cytotoksyczności komórek NK [75]. W przeciwieństwie do rezultatów wspomnianych badań, 12-tygodniowe leczenie doustną morfiną o kontrolowanym uwalnianiu 10 chorych z przewlekłym bólem w ogóle nie wpłynęło na odpowiedź komórkową, natomiast hamowało już zmniejszoną (prawdopodobnie przez przewlekły ból) produkcję immunoglobulin [76]. Jedno z nielicznych badań randomizowanych dotyczyło 30 chorych z zaawansowanym rakiem nerki z przerzutami, przewlekłe przyjmujących morfinę doustnie z powodu bólu, u których włączono immunoterapię IL-2 [77]. Wyniki tego wstępnego badania wskazują, że morfina zmniejsza skuteczność immunoterapii IL-2, natomiast dołączenie melatoniny jako immunomodulatora może zapobiec temu niekorzystnemu działaniu morfiny.

Tolerancja na efekt immunosupresyjny morfiny

Wielu badaczy opisało rozwój tolerancji na immunosupresję wywołaną morfiną [63, 54]. Po obniżeniu współczynnika CD4+/CD8+ 4. dnia po podskórnym wszczepieniu tabletki z morfiną u myszy obserwowano normalizację tego parametru, a w 14. dobie nawet „efekt z odbicia” [78]. W tym samym modelu doświadczalnym zanik grasicy był najbar-

the spleen and thymus, manifested within 24 hours of implantation, adrenal hypertrophy, inhibition of mitogen-stimulated T and B-cell responses, and altered antigen-specific antibody production [54, 62–64, 66]. Subchronic or chronic opioid administration in animals also results in reduced expression of cell surface antigens specific to CD4 and CD8 T-lymphocyte subsets, decreased NK and cytotoxic T-lymphocyte activity, inhibition of delayed type hypersensitivity response and graft versus host reaction [45, 54, 61, 67–71].

In humans chronic exposure to opioids has been seen to reduce lymphocyte proliferative responses, decrease both the level of T-cells and CD4+/CD8+ ratio and decrease phagocytosis and superoxide anion production of leukocytes and monocytes [72, 73]. In addition, 90–150 mg of oral morphine administered over 36–60 hours in 6 volunteers resulted in a decrease in antibody-dependent cell cytotoxicity by peripheral blood mononuclear cells [74]. 24-hour intravenous infusion of morphine in healthy volunteers led to a significant suppression of NK cell cytotoxicity [75]. In contrast, treatment of 10 patients with chronic pain with oral sustained-release morphine for 12 weeks did not influence cellular immune function at all, but suppressed the already attenuated (probably by pain) production of immunoglobulins [76]. One of very few randomised trials involved 30 metastatic renal cell cancer patients on chronic oral morphine because of pain and treated with IL-2 immunotherapy [77]. This preliminary study suggested that morphine might suppress the anticancer immunity and efficacy of IL-2 but concomitant administration of melatonin as an immunomodulator could abrogate this negative influence of morphine.

Tolerance to the immunosuppressive effects of morphine

The development of tolerance to the immunosuppressive effects of morphine has been observed by several researchers [63, 54]. Decrease in CD4+/CD8+ ratio at 4 days following implantation of a morphine pellet in mice was followed by a return to the normal level and even a “rebound” at day 14 [78]. Thymic atrophy in mice with implanted morphine pellets was most pronounced 48–96 hours following implantation (80% reduction in organ weight), but gradually returned to normal over a 3-week period [57, 55]. The suppressive effect of morphine on NK activity was seen 12–48 hours after implantation of a pellet, with recovery by 7 days [56]. An increase in lymphocyte proliferative responses to concavalin A was observed at 120 hours after implantation of

dziej widoczny 48–96 godzin po implantacji (80-procentowe zmniejszenie masy narządu), ale w ciągu 3 tygodni wielkość tego narządu wróciła do normy [55, 57]. Aktywność komórek NK, obniżona 12–48 godzin po podskórnym wszczepieniu morfiny, unormowała się w ciągu 7 dni [56]. Zwiększenie odpowiedzi proliferacyjnej limfocytów na konkawalinę A było widoczne w 120. godzinie po wszczepieniu implantu z morfiną [64]. Natomiast implantacja drugiej tabletki z morfiną w 72. godzinie po założeniu pierwszej nie spowodowała dalszego zmniejszenia proliferacji limfocytów, a zanik śledziony i grasicy w tym okresie był już mniej widoczny [79]. U myszy rozwinęła się więc tolerancja na wszczepione podskórnymi tabletkami z morfiną.

Częściowe łagodzenie immunosupresji w późniejszym okresie podawania morfiny może wynikać z rozwoju tolerancji na ten efekt. Co ciekawe, w różnym okresie stosowania morfiny może rozwijać się tolerancja na różne składowe jej immunosupresyjnego działania. U myszy podawanie dużych dawek morfiny powodowało hamowanie zarówno produkcji IL-12, jak i IL-10 przez makrofagi [80]. Już w 3. dniu stosowania morfiny obserwowano normalizację w zakresie IL-12, natomiast dopiero w 10. dniu nie rejestrowano hamowania produkcji IL-10 — był to już okres rozwoju tolerancji na działanie przeciwbólowe opioidu. Należy więc pamiętać, że całościowy wpływ morfiny na układ immunologiczny może zmniejszać się w czasie przewlekłego leczenia.

Wpływ innych opioidów na układ immunologiczny

Idealny lek opioidowy nie powinien prowadzić do immunosupresji, szczególnie jeśli stosuje się go w leczeniu bólu u chorych z zaburzeniami odporności.

U myszy podskórne podanie jednej dawki tramadolu nie tylko nie hamowało odpowiedzi komórkowej, ale znacząco nasilało aktywność komórek NK, zwiększało produkcję IL-2 i proliferację splenocytów pod wpływem mitogenu [81]. Za pobudzenie układu immunologicznego po podaniu jednej dawki tramadolu może odpowiadać aktywacja serotonergiczna, choć nie można wykluczyć udziału receptorów opioidowych. Niestety, efekt ten zanika w przypadku przewlekłego stosowania leku już w 14. dobie, prawdopodobnie w wyniku adaptacji układu immunologicznego [81]. W badaniu klinicznym podanie domięśniowo 100 mg tramadolu pacjentom z bólem pooperacyjnym prowadziło do znaczącego wzrostu aktywności komórek NK [82].

U myszy pojedyncze dawki hydromorfonu oraz oksykodonu nie wpływały na proliferację limfocytów, aktywność komórek NK ani na produkcję IL-2 [83].

a morphine pellet [64]. The implantation of a second morphine pellet 72 hours after the first did not further reduce lymphocyte proliferation and splenic and thymic atrophy were also less severe at this time [79]. This observation reflects the fact that the mice were becoming tolerant to their own pellets.

The partial loss of immunosuppression at later stages could be a result of the development of tolerance to the morphine effect. A further interesting aspect is that tolerance to the immune effects of morphine may develop at different moments for the function considered. In mice high doses of morphine inhibited both IL-12 and IL-10 production by macrophages [80]. After 3 days of chronic treatment the effect of acute morphine on IL-12 was lost, while the inhibition of IL-10 production disappeared after 10 days of treatment, in parallel with tolerance to the antinociceptive effect. This suggests that the final impact on the immune system can vary depending on the duration of treatment.

The effects of other opioids

The ideal analgesic opioid should be devoid of immunosuppressive side effects, especially when used for the treatment of immunocompromised patients.

Tramadol, after acute subcutaneous administration in mice, did not suppress cellular immune functions, while significantly enhancing NK cell activity, IL-2 production and mitogen-induced splenocyte proliferation, starting at doses lower than that needed for analgesia and remaining unchanged after the administration of higher doses [81]. The activation of the serotonergic system might be involved in the immune effects induced by the acute administration of tramadol, but mediation via opioid receptors is also possible. Regrettably, all the immune effects linked to the enhancement of different immune functions after acute administration of tramadol disappeared after chronic treatment for 14 days, probably due to the adaptation of the immune system [81]. In clinical study 100 mg tramadol IM significantly enhanced the activity of NK cells when given postoperatively for pain control [82].

In mice single doses of hydromorphon or oxycodone did not affect lymphocyte proliferation, NK activity or IL-2 production [83].

Fentanyl, similarly to morphine, causes immunosuppression but some fentanyl-related compounds have been shown to induce analgesia without immunosuppression [84, 85]. One of these, OHM3295, after acute administration, potentiated splenic NK activity throughout the activation of the μ and κ opioid receptors [85]. Surprisingly, however, when the impact of different opioids on survival after sur-

Fentanyl, podobnie jak morfina, może powodować immunosupresję, ale pewne jego pochodne wywołują analgezę bez negatywnego wpływu na układ immunologiczny [84, 85]. Po podaniu jednej dawki jednego z tego typu leków, OHM3295, nasilała się nawet aktywność komórek NK śledziony poprzez aktywację zarówno receptorów μ , jak i κ [85]. Zaskakującym odkryciem było także porównanie wpływu różnych opioidów na przeżycie zwierząt po zabiegu operacyjnym po podaniu im komórek nowotworowych [84]. Okazało się, że jedynie morfina zwiększała długość życia zwierząt, fentanyl nie miał na to żadnego wpływu, a OHM3295 nawet je skracał [84]. Na tej podstawie stwierdzono, że idealny opioid nie tylko powinien łagodzić ból bez prowokowania immunosupresji, ale także skutecznie zmniejszać ryzyko rozsiewu nowotworowego wywołanego stresem. W niedawno przeprowadzonym badaniu klinicznym z zastosowaniem 2-godzinnego wlewu dożylnego wykazano, że fentanyl podany osobom bez współistniejących chorób nie wpływał negatywnie na parametry odporności [86]. Natomiast w badaniu przeprowadzonym na zwierzętach ciągły podskórny wlew fentanylu w pierwszych dniach stosowania powodował zmniejszenie proliferacji limfocytów i komórek NK oraz zahamowanie produkcji IL-2 i IFN- γ [87]. Jednakże po 7 dniach podawania fentanylu obserwowano ustępowanie tych zaburzeń, prawdopodobnie w wyniku rozwoju tolerancji [87]. Stosowanie w tym samym modelu buprenorfiny w dawkach równoważnych w ogóle nie prowadziło do immunosupresji. Wydaje się, że może ona bardziej chronić układ odpornościowy niż fentanyl [87]. W innym badaniu przeprowadzonym na zwierzętach w czasie 10-dniowego stosowania podskórnego wlewu buprenorfiny nie obserwowano zaburzeń w zakresie wpływu glikokortykoidów na komórki immunologiczne [88].

Wpływ czasu podania i dawki morfiny na układ immunologiczny

Zależność wielkości pojedynczej dawki morfiny od stopnia hamowania aktywności śledzionowych komórek NK można przedstawić jako krzywą „U” [89]. Małe dawki morfiny wywołują immunosupresję w innych punktach krzywej niż duże dawki. Morfina w dużych stężeniach może bowiem działać na receptory opioidowe w wielu miejscach, zarówno w PAG, jak i w komórkach immunologicznych. W niepobudzonych limfocytach receptory opioidowe nie są związane z błoną komórkową, ale znajdują się w cytoplazmie, dlatego najprawdopodobniej tylko duże dawki morfiny mogą do nich dotrzeć [89, 90]. Badając aktywność śledzionowych komórek NK po

gery is compared with the inoculation of cancer cells to animals, morphine increased animal survival, while fentanyl had no effect and OHM3295 was even detrimental [84]. Thus it seems desirable that the ideal opioid should not only induce analgesia without immunosuppression but also diminish the stress-induced enhancement of metastases. A recent clinical study with a 2-hour IV infusion of fentanyl has suggested that this opioid, when given to healthy humans without coexisting diseases, did not suppress immune resistance [86]. In a very recent study, subcutaneous infusion of fentanyl in mice led to a decrease in lymphoproliferation and NK, IL-2 and IFN- γ production but this immunosuppressive effect disappeared after 7 days of drug infusion, probably due to the development of tolerance [87]. In the same model buprenorphine in equianalgesic doses did not cause immunosuppression and seemed to be more protective for immunity than fentanyl [87]. In another animal model, 10 days of subcutaneous infusion with buprenorphine did not have significant effects on glucocorticoid availability for immune cells [88].

Effects of time and dose

Acute administration of morphine resulted in a U-shaped dose-effect curve in respect to the suppression of splenic NK cell activity [89]. A small dose of morphine may be immunosuppressive at a different stage from the immunosuppression observed after higher doses of morphine. At high concentrations morphine may interact at multiple sites such as opioid receptors both in PAG and on the immune cells. Lymphocyte opioid receptors in resting cells are not membrane-bound but are located in the cytoplasm and high doses of morphine are more likely to interact with them [89, 90]. Beilin et al. described “rebound” splenic NK activity after morphine administration [91]. Morphine decreased splenic NK cell activity 3 hours after administration but augmented it 24 hours after administration. This phenomenon has not been completely understood, but may be due to differences in lymphocyte trafficking from the spleen. This finding may be of clinical importance. Yeager et al. in an animal study administered subcutaneous morphine in pre-emptive analgesia 24 hours before inoculation of cancer cells [92]. Morphine caused an initial suppression of NK activity, but there was a demonstrable increase in NK activity 24 hours after a bolus injection at a time of surgery. Interestingly, this was correlated with a reduction in the incidence of metastases. This finding indicates that both the host resistance at the time of surgery and the timing of opioids may be

podaniu jednej dawki morfiny u szczurów, Beilin i wsp. opisali efekt „z odbicia” [91]. Morfina zmniejszała tę aktywność w 3. godzinie, ale zwiększała ją w 24. godzinie po podaniu. Zjawisko to, wciąż trudne do wytłumaczenia, prawdopodobnie wynika ze zmian w wyrzucie limfocytów ze śledziony i może mieć duże znaczenie kliniczne. Yeager i wsp. w modelu zwierzęcym stosowali podskórnie morfinę jako analgezję z wyprzedzeniem (*pre-emptive analgesia*) 24 godziny przed podaniem komórek nowotworowych [92]. Początkowo morfina hamowała aktywność komórek NK, ale zwiększała tę aktywność 24 godziny po podaniu, czyli podczas operacji. Korelowało to ze zmniejszeniem częstości występowania rozsiwu nowotworowego. Obserwacja ta sugeruje, że zarówno odporność organizmu podczas zabiegu chirurgicznego, jak i odpowiedni czas podania opioidów są bardzo ważne w aspekcie wpływu na układ immunologiczny [92]. Pacifici i wsp., którzy przeprowadzili badanie na myszach, oznaczyli zależność pomiędzy stężeniem w osoczu i działaniem przeciwbólowym a parametrami immunologicznymi w różnych przedziałach czasowych po podskórnym podaniu pojedynczej dawki morfiny [93]. Obserwowali oni dwufazowy przebieg zmian w ciągu pierwszych 24 godzin. Pomiędzy 20. a 40. minutą, czyli w okresie, gdy stężenia morfiny w osoczu są największe, a działanie przeciwbólowe najlepsze, zwiększała się zdolność leukocytów do fagocytozy komórek *Candida albicans* oraz nasilało się hamowanie proliferacji nowotworowej guza zależne od makrofagów. Co ciekawe, 24 godziny po podaniu dawki, czyli wtedy, gdy już nie było żadnego działania analgetycznego, a stężenia morfiny w osoczu były niewykrywalne, powyższe parametry immunologiczne znacząco się zmniejszyły. Oznacza to, że podanie pojedynczej dawki morfiny może prowadzić do hamowania czynności leukocytów i monocytów, mimo że stężenia we krwi są już niemierzalne. W tym badaniu nie obserwowano różnic w zakresie aktywności komórek NK, prawdopodobnie ze względu na mniejsze dawki morfiny w porównaniu ze stosowanymi w innych badaniach [93].

Znaczenie wpływu opioidów na układ immunologiczny w różnych sytuacjach klinicznych

Stan układu odpornościowego u narkomanów — leczenie metadonem

W związku z wieloma zaburzeniami immunologicznymi, występującymi u osób uzależnionych od heroiny, powstało pytanie, czy stosowanie metadonu w terapii uzależnień oraz w leczeniu bólu może

critical with regard to their effects on the immune system [92]. Pacifici *et al.* correlated plasma levels and the analgesic activity of morphine to immunological parameters at different intervals of time after an acute subcutaneous injection in mice [93]. The effect followed a biphasic course during the first 24 hours. There was an increase in phagocytosis and the killing of *Candida albicans* cells by peritoneal polymorphonuclear leukocytes and in macrophage-mediated inhibition of tumour cell proliferation 20 and 40 minutes after the injection of morphine, when analgesia and serum morphine concentration were at their peak. Interestingly, 24 hours after morphine administration, when antinociception and morphine blood levels were no longer detectable, these parameters underwent a marked reduction. Thus acute morphine treatment is capable of suppressing the immunological functions of leukocytes and monocytes, despite the fact that no morphine is detectable in the blood. In this study no difference in NK activity was observed, probably due to the lower dose of morphine compared to other studies [93].

The relevance of opioid immunomodulation to certain clinical conditions

The immune state of drug addicts.

Experiences with methadone maintenance

From the numerous immunological abnormalities among heroin addicts, it appears to be extremely important to determine whether methadone used in the maintenance treatment of heroin addiction and in the treatment of chronic pain induces similar effects. In a study assessing leukocyte chemotaxis, it was shown that long-term (lasting over 2 years) methadone maintenance with daily dosages in the 15–30 mg range can be associated with impairment of polymorphonuclear cell function [94]. This study showed for the first time, both in heroin abusers and methadone-maintained individuals, the increased number of opioid receptors on circulating leukocytes, which correlated with the reduced responsiveness of leukocytes to the chemoattractants [94].

In an animal study a single analgesic dose of methadone, in contrast to morphine, did not cause any change in the activity of the polymorphonuclear cell, monocytes and NK cells [93]. Contrary to the evidence that NK activity is significantly reduced in active parenteral heroin abusers, long-term methadone maintenance patients, who were HIV-1 seronegative, had normal NK activity [95, 96]. Only very high concentrations of methadone reduced NK activity both in healthy control subjects and methado-

prowadzić do podobnych nieprawidłowości. W badaniu oceniającym chemotaksję leukocytów wykazano, że długotrwałe (ponad 2-letnie) stosowanie metadonu w dawkach dobowych 15–30 mg w leczeniu uzależnień może wiązać się z uszkodzeniem funkcji komórek wielojądrowych [94]. W badaniu tym zarówno w grupie osób nadal przyjmujących heroinę, jak i u pacjentów leczonych metadonem po raz pierwszy obserwowano wzrost liczby receptorów opioidowych na krążących leukocytach, co korelowało ze zmniejszoną odpowiedzią leukocytów na bodźce chemotaktyczne [94].

U zwierząt pojedyncza przeciwbólowa dawka metadonu, w przeciwieństwie do morfiny, nie powodowała żadnych zmian aktywności komórek wielojądrowych, monocytów i komórek NK [93]. Natomiast u chorych leczonych przewlekłe metadonem z powodu uzależnień, którzy nie byli zakażeni wirusem HIV-1, aktywność komórek NK była prawidłowa, w przeciwieństwie do grupy osób nadal przyjmujących heroinę, u których obserwowano znaczące obniżenie tego parametru odzwierciedlającego stan układu immunologicznego [95, 96]. Jedynie bardzo duże dawki metadonu zmniejszają aktywność komórek NK zarówno u osób zdrowych, jak i leczonych metadonem z powodu uzależnień, ale jest to raczej bezpośrednio toksyczne działanie na ich błony komórkowe [96, 97]. U chorych przyjmujących stabilne dawki metadonu z powodu uzależnień stężenia i rytm dobowy β -endorfin, ACTH i kortyzolu są prawidłowe [98]. Wszystkie te obserwacje wskazują, że niektóre zaburzenia immunologiczne u osób uzależnionych od heroiny mogą się normalizować w czasie długotrwałej terapii metadonem.

W praktyce klinicznej obserwuje się progresję zakażenia HIV u narkomanów stosujących dożylnie heroinę, natomiast przebieg zakażenia u pacjentów leczonych metadonem jest podobny jak u pacjentów niebędących narkomanami [99]. Rezultaty niektórych badań są kontrowersyjne. W jednym z nich wykazano, że u pacjentów leczonych metadonem z powodu uzależnienia, bez względu na to, czy byli zakażeni wirusem HIV, obserwowano zmniejszenie odsetka komórek posiadających antygen powierzchniowy CD4 (choć całkowita ich liczba nie zmieniała się znacząco), zmniejszenie współczynnika CD4/CD8 oraz wzrost całkowitej liczby i odsetka komórek CD8 [100]. Jest to o tyle istotna obserwacja, że komórki CD4 są głównym celem ataku dla wirusa HIV, a zmniejszenie ich liczby w tym wypadku świadczy o stopniu zaburzeń w układzie immunologicznym [101]. Niemniej wyniki te należy interpretować z dużą ostrożnością, ponieważ nie uwzględniono w nich danych na temat dawki, skuteczności czy czasu sto-

ne-maintained patients but this appeared to be a direct nonspecific toxic effect on the NK cell membrane [96, 97]. In stabilised long-term methadone-maintained patients levels of β -endorphin, ACTH and cortisol were normal and followed a normal circadian rhythm [98]. This evidence supports the hypothesis that some abnormalities of immunity in parenteral heroin abusers can be normalised by successful long-term methadone treatment.

Clinically, HIV disease progression has been hastened among intravenous heroin users but has remained unchanged among methadone users compared to nondrug-using controls [99]. Other studies have given more conflicting results. One of them was conducted among methadone and non-methadone users and the data indicated that methadone treatment, while not significantly affecting absolute CD4 lymphocyte count, was associated with a lower CD4 percentage and CD4/CD8 cell ratio and with a higher CD8 absolute count and percentage, regardless of HIV status [100]. CD4 cells are a primary target for HIV and their decline in number is a reliable marker of the extent of immunopathology [101]. However, these findings should also be interpreted with caution given the limitations of the study, including lack of information about dosage, length or consistency of methadone treatment. In another study the respiratory-burst activity of peripheral mononuclear cells from patients receiving methadone treatment for heroin addiction was significantly impaired [102]. Theoretically, this may have clinical relevance owing to the compromised antimicrobial defence against intracellular pathogens, but no compelling clinical evidence supports such a consideration.

Comparison of the effects of morphine and methadone on respiratory-burst activity has also brought conflicting results. In some studies no difference between these opioids was noticed [102]. In another animal study, methadone was not as deleterious to immune function as was morphine and did not exacerbate *C. albicans* infections or inhibit phagocytosis of macrophages [103]. These results were also confirmed by human studies, in which controlled methadone administration was shown to produce an immunodepressive effect, but one markedly less evident than with morphine [73]. Thus, compared to morphine, methadone appears to have a lower toxic potentiality [103]. Recent findings from animal models have provided the first evidence that NMDA antagonism may reduce the vulnerability of the immune system to stress after chronic morphine [104]. This would be a very elegant explanation of the hypothetical lower immune toxicity of methadone, which serves both as a strong opioid and NMDA

sowania metadonu. W innym badaniu, obejmującym pacjentów leczonych metadonem z powodu uzależnienia od heroiny, stwierdzono znaczące zaburzenia funkcji obwodowych komórek mononuklearnych (w zakresie tzw. *respiratory-burst activity*) [102]. Teoretycznie taka obserwacja sugeruje gorszą eliminację wewnątrzkomórkowych patogenów, jednak nie ma dowodów klinicznych świadczących o takiej zależności.

Porównanie wpływu morfiny i metadonu na *respiratory-burst activity* również przyniosło kontrowersyjne rezultaty. W niektórych badaniach nie obserwowano żadnych różnic w tym zakresie między wspomnianymi opioidami [102]. W innym badaniu przeprowadzonym na zwierzętach metadon wykazywał o wiele słabsze działanie niż morfina, dlatego też nie nasilał zakażenia *C. albicans* ani nie hamował fagocytozy makrofagów [103]. Potwierdziły to również kontrolowane badania u ludzi, w których metadon powodował o wiele mniejszą immunosupresję niż morfina [73]. Zatem w porównaniu z morfina metadon prawdopodobnie ma mniej toksyczny wpływ na układ immunologiczny [103]. Niedawno wykazano, że stosowanie antagonisty receptora NMDA u myszy oddziałuje na wielkość zaburzeń w zakresie odpowiedzi immunologicznej na stres, będących konsekwencją przewlekłego stosowania morfiny [104]. Byłoby to bardzo eleganckie wytłumaczenie, dlatego metadon, będący silnym opioidem i antagonistą NMDA, w mniejszym stopniu wywołuje immunosupresję. Powyższe dane pochodzące z badań eksperymentalnych potwierdzono w obserwacjach klinicznych. Dotyczy to różnic w częstości występowania gruźlicy u narkomanów przyjmujących heroinę (3,74%), u osób leczonych metadonem z powodu uzależnienia (1,37%) oraz w grupie kontrolnej (0,58%) [105]. Niestety, większość z danych epidemiologicznych nie uwzględnia zakażenia wirusem HIV jako prawdopodobnie niezależnego i istotnego czynnika wpływającego na podatność na choroby infekcyjne.

Wpływ morfiny na rozsiew nowotworowy po leczeniu operacyjnym

Oprócz problemu immunosupresji występującej po stosowaniu opioidów należy pamiętać, że u ludzi sam zabieg operacyjny i związany z nim ból również prowadzi do obniżenia parametrów odporności [106]. Uszkodzenie tkanek może prowokować pojawienie się bodźców aferentnych o dużej intensywności, które na drodze neurogennej wywołują immunosupresję pooperacyjną [107]. Po aktywacji współczulnej neuromediatory uwalniane zarówno w synapsach, jak i parakrynnie działają na receptory

antagonist. There is some clinical relevance of the above observations, such as differences in the frequency of tuberculosis depending on the drug administered: 3.74% in heroin addicts, 1.37% in people treated with methadone and 0.58% in the control group [105]. Unfortunately, most of the epidemiological evidence available did not consider HIV status as a possible independent and critical factor in modifying susceptibility to infectious diseases.

The role of morphine in post-surgery induced increase in metastases

Although opioids may have deleterious effects on the immune function, surgical trauma leading to pain is also linked with suppressed immune competence in humans [106]. Evidence suggests that postoperative immunosuppression may be induced neurogenically by the high intensity afferent input generated by injury [107]. After activation of the sympathetic nervous system, neurotransmitters are available as both paracrine secretions and synaptic mediators and interact with receptors on immune cells. Another hypothesis connects marked immunosuppression in patients after major trauma (or surgery) with hypersecretion of catecholamines. Elevated epinephrine levels have a net suppressive effects on NK activity *in vivo*:

- stress-induced elevated levels of adrenal epinephrine reduce lung clearance and increase metastatic colonisation;
- the effect of epinephrine on lung clearance is mediated through its suppressive effect on NK cell activity *in vivo*, no such effect having been evident in NK-depleted rats;
- the elevated epinephrine levels do not affect the number of NK cells/ml in the blood, suggesting suppression of NK activity per cell [108].

This is especially noteworthy in the light of the fact that NK cells are a subpopulation of lymphocytes that spontaneously recognise and selectively kill certain tumour cells and seem to be particularly involved in immune surveillance against neoplastic disease. Surgery-induced suppression of NK cell activity has been shown to persist for several days in humans, and longer, up to two or more weeks, in individuals undergoing surgery for cancer [106]. In humans with cancer there is evidence from some studies that suboptimal NK cell activity is associated with a higher incidence of metastasis or risk of recurrence of colorectal cancer, melanomas, breast cancer, head and neck cancers, hepatocellular carcinoma, and other tumours [109–113]. Thus painful stress such as surgery has been shown to suppress some immune functions in humans and animals and

komórek immunologicznych. Inna hipoteza wiąże występowanie znacznej immunosupresji u chorych po dużych urazach lub zabiegach operacyjnych ze wzmożoną sekrecją katecholamin. Podwyższone stężenia epinefryny w wieloraki sposób prowadzą do obniżenia aktywności komórek NK *in vivo*:

- wywołany stresem wzrost stężeń nadnerczowej epinefryny zmniejsza klirens płucny oraz zwiększa kolonizację komórek nowotworowych;
- wpływ epinefryny na klirens płucny zależy od jej działania hamującego na aktywność komórek NK *in vivo*, ponieważ nie obserwuje się tego efektu u szczurów pozbawionych komórek NK;
- podwyższone stężenia epinefryny nie wpływają na liczbę komórek NK we krwi, co wskazuje na hamowanie przez nią samej ich aktywności [108].

Jest to o tyle ważne, że komórki NK stanowią populację limfocytów, które spontanicznie rozpoznają i selektywnie zabijają pewne komórki guza, a także są szczególnie zaangażowane w nadzór immunologiczny, chroniący przez rozwojem choroby nowotworowej. Zmniejszona aktywność komórek NK jako efekt zabiegu chirurgicznego utrzymuje się u ludzi zazwyczaj przez kilka dni, a w przypadku pacjentów operowanych z powodu choroby nowotworowej nawet powyżej 2 tygodni [106]. U osób z chorobami nowotworowymi obniżenie aktywności komórek NK wiąże się z częstszym występowaniem rozsiewu nowotworowego lub z ryzykiem nawrotu raka jelita grubego i odbytu, czerniaka, raka piersi, głowy i szyi, pierwotnego raka wątroby oraz innych guzów [109–113]. Wykazano, że stres połączony z bólem, jaki wiąże się z zabiegiem operacyjnym, prowadzi do hamowania czynności komórek immunologicznych u ludzi i zwierząt i ułatwia rozsiew nowotworowy u zwierząt [114]. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zabieg chirurgiczny zwiększał częstość powstawania przerzutów, zarówno w zakresie powstawania odległych przerzutów w płucach z pierwotnego guza wrażliwego na komórki NK, jak i kolonizacji komórek nowotworowych, podanych dożylnie [115]. Warto podkreślić, że komórki NK hamowały powstawanie przerzutów jedynie podczas pierwszych 24 godzin po iniekcji dożylniej komórek nowotworowych, czyli w czasie, kiedy guzy są szczególnie wrażliwe na oddziaływanie komórek NK [114]. W tym okresie zmiany w podatności organizmu na rozsiew nowotworowy zależą przede wszystkim od zmian w aktywności komórek NK [115]. Morfina sama w sobie może prowadzić do zmniejszenia cytotoksyczności komórek NK, a podana w dużych dawkach skraca okres przeżycia zwierząt po podaniu komórek nowotworowych z guza gruczołu piersiowego [116]. Dlatego też dowody wskazują-

promote metastases in animals [114]. In animal studies surgery has promoted metastatic outcomes, including the development of spontaneous metastases in the lungs from a remote NK-sensitive primary tumour and colonisation of IV injected tumor cells [115]. It is important to stress that NK cells have been shown to control the metastasis of this model of tumour only during the first 24 hours after the injection of tumour cells, when the tumour is known to be sensitive to NK cell control [114]. This 24-hour window defines the critical period during which changes in NK activity could explain changes in host susceptibility to metastasis [115]. Morphine as such has been shown to decrease NK cell cytotoxicity and shorten survival time when administered in high doses after tumour injection in animal models of a mammary ascites tumour [116]. Thus the evidence that morphine analgesia attenuates surgery-induced enhancement of metastases suggests that the negative immunomodulatory effects of postoperative pain may outweigh those of morphine alone [107]. In this study surgery resulted in a twofold increase in the number of lung tumour colonies of NK-sensitive tumour and a more than fivefold increase in the lung retention of radio-labelled tumour cells [107]. Morphine administration reduced the tumour-enhancing effects of surgery by more than 75% and 55% in metastatic colonisation and lung clearance assays respectively.

The pre and post-operative administration of an analgesic dose of morphine significantly attenuates the observed tumour-enhancing effects of the surgery. A pre-operative dose of morphine may optimise its beneficial effects on surgery-induced increases in the metastatic process. In keeping with observations that psychological stress causes immunosuppression and decreases NK activity, studies in humans have shown increased NK cell activity after premedication compared with the activity measured on the day prior to surgery [106].

In animal study there was a significant decrease in the hepatic tumour burden from colon cancer when morphine was given subcutaneously before and after the operation [92]. Intrathecal catheter placement procedure, however, caused such significant immunosuppression for up to 2 weeks following surgical procedure that the inoculation of cancer cells during this vulnerable period overwhelmed any potential beneficial effect that intrathecal analgesia with morphine might have provided. Nevertheless, the study supported the hypothesis that analgesia with morphine may decrease tumour cells that gain access to the circulation during a surgical procedure and that tumour cells entering the circu-

ce, że analgezja za pomocą morfiny hamuje nasilenie rozsiewu nowotworowego pod wpływem zabiegu operacyjnego, pozwalają przypuszczać, że immunosupresja wywołana bólem pooperacyjnym ma bardziej istotny wpływ na proces przerzutowania niż ta, która może być spowodowana samą morfiną [107]. W tym badaniu zabieg chirurgiczny przyczyniał się do 2-krotnego zwiększenia liczby powstających w płucach kolonii komórek guza wrażliwego na komórki NK oraz do ponad 5-krotnego nasilenia zatrzymywania w płucach znakowanych izotopem komórek nowotworowych [107]. Podanie morfiny zmniejszało powstawanie ognisk przerzutowych o ponad 75% i osadzanie komórek nowotworowych w płucach o 55%.

Pooperacyjne podanie analgetycznej dawki morfiny znacząco łagodzi skutki nasilania rozsiewu nowotworowego pod wpływem zabiegu operacyjnego. Dawka przedoperacyjna morfiny może jeszcze bardziej poprawiać te rezultaty. Wiąże się to z obserwacjami, że stres psychologiczny prowadzi do immunosupresji i obniżenia aktywności komórek NK. U ludzi wykazano wzmożenie aktywności komórek NK po premedykacji w porównaniu z aktywnością oznaczaną w dniu poprzedzającym zabieg chirurgiczny [106].

W badaniu przeprowadzonym na zwierzętach obserwowano istotne zmniejszenie osadzania komórek raka okrężnicy w wątrobie po zastosowaniu podskórnie morfiny przed i po zabiegu operacyjnym [92]. Natomiast procedura zakładania cewnika podpajęczynówkowo powodowała tak znaczną immunosupresję trwającą do 2 tygodni po zabiegu, że niwelowało to jakiegokolwiek ewentualne korzyści z analgezji wywołanej podpajęczynówkowo podaną morfiną. Niemniej badanie potwierdziło hipotezę, że analgezja za pomocą morfiny zmniejsza rozsiew komórek pochodzących z usuwanego guza oraz że jeśli te komórki przenikną do krwi w okresie pooperacyjnej immunosupresji, to mogą stanowić początek ognisk przerzutowych [92]. Jeśli uda się potwierdzić istnienie podobnej zależności między bólem a rozsiewem nowotworowym u ludzi, wtedy leczenie bólu będzie wreszcie traktowane jako niezbędny składnik właściwego postępowania pooperacyjnego [107].

Wpływ opioidów na choroby infekcyjne

Częstsze występowanie chorób infekcyjnych u narkomanów rodzi pytanie, czy leczenie opioidami zmniejsza odporność organizmu na patogeny oraz czy opioidy mogą odgrywać rolę kofaktora w patogeniezie zakażeń oportunistycznych.

W badaniu przeprowadzonym na zwierzętach podawanie morfiny oraz selektywnych agonistów receptora μ , κ , i δ w sposób zależny od stężenia

lution during the vulnerable period of postoperative immunosuppression are more likely to survive as a metastatic tumour [92]. If a similar relationship between pain and metastasis occur in humans, then pain control must be considered a vital component of post-operative care [107].

Opioids and infection

An increased incidence of infectious diseases among drug addicts has raised the question as to the degree to which the therapy will reduce host resistance against invading microbes and also whether opioids may play a role as a co-factor in the pathogenesis of opportunistic infections.

In one animal study treatment with morphine and μ , κ , and δ selective agonists resulted in a concentration-dependent suppression of both the percentage of peritoneal phagocytic macrophages and the capacity of macrophages to ingest *Candida albicans* [41]. In another animal model of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis, an opportunistic fungal infection frequently seen in AIDS, morphine inhibited phagocytosis of fungi by microglia via a mechanism involving μ opioid receptors in extremely low (fentomolar) concentrations, although sufficient for the activation of μ opioid receptors on microglial cells [117]. Thus, the observation that morphine can alter microglial cell function at concentrations in the fentomolar range suggests a physiological role for endogenous morphine within the brain during immunologic responses to infectious disease [117].

In sharp contrast to the previous findings, the phagocytosis *in vitro* of nonopsonised *Mycobacterium tuberculosis* by human microglia was shown to be enhanced by morphine and only by concentrations in the nanomolar range [118]. This effect was mediated via μ receptors and completely abrogated by naloxone or a selective μ antagonist. The clinical relevance of this *in vitro* finding that morphine stimulates phagocytosis of nonopsonised *M. tuberculosis* is unknown. The macrophage appears to be the only cell type in which tubercle bacilli grow *in vivo*. Thus, if morphine facilitates entry of nonopsonised *M. tuberculosis* into microglia *in vivo*, this could promote infection within the brain [118]. To answer the question as to whether opioids promote tuberculous meningitis, an appropriate animal model *in vivo* and with opsonised *M. tuberculosis* should be used.

The next important parameter is the dose of opioids. Morphine exerted dose-dependent biphasic effects on *Plasmodium berghei* in mice by altering the numerical strength and the functional capabilities

powodowało zmniejszenie odsetka fagocytujących makrofagów otrzewnej oraz ich zdolności do niszczenia *Candida albicans* [41]. W modelu zwierzęcym zapalenia opon mózgowych i mózgu wywołanego przez *Cryptococcus neoformans*, często spotykanej w AIDS grzybiczej infekcji oportunistycznej, podanie morfiny wywoływało hamowanie fagocytozy grzyba przez komórki mikrogleju w bardzo małych stężeniach (fentomolarnych), niemniej wystarczających do aktywacji receptorów μ znajdujących się w mikrogleju [117]. Fakt, że morfina może wpływać na czynność komórek mikrogleju już w stężeniach fentomolarnych, wskazuje na fizjologiczną rolę endogennej morfiny w mózgu podczas reakcji immunologicznych na choroby infekcyjne [117].

Z kolei w innym badaniu, przeprowadzonym *in vitro*, wykryto, że nanomolarne stężenia morfiny nasilają fagocytozę przez ludzkie komórki mikrogleju nieuczulonych opsoninami prątków gruźlicy [118]. Efekt ten zależał od pobudzenia receptorów μ i był całkowicie niwelowany po podaniu naloksonu lub selektywnych antagonistów receptora μ . Trudno określić kliniczne znaczenie tego zjawiska obserwowanego w badaniu *in vitro*. Makrofagi są jedynymi komórkami, w których *in vivo* namnażają się prątki gruźlicy. Zatem, jeśli morfina nasila wchodzenie nieuczulonych opsoninami *M. tuberculosis* do mikrogleju *in vivo*, może w ten sposób ułatwiać rozprzestrzenianie się zapalenia w mózgu [118]. Aby odpowiedzieć na pytanie, czy opioidy ułatwiają rozwój gruźliczego zapalenia opon mózgowych, należałoby zastosować odpowiedni model zwierzęcy *in vivo* oraz użyć uczulonych opsoninami prątków.

Przy ocenie wpływu opioidów na infekcje ważnym parametrem jest dawka leku. Morfina działa dwufazowo na *Plasmodium berghei* u myszy i w sposób zależny od dawki zmienia czynność makrofagów [119]. Pojedyncza mała dawka morfiny podanej podskórnie silnie hamuje (a czasami zupełnie eliminuje) parazytemię, podczas gdy duża dawka działa immunosupresyjnie. Zjawisko to może zależeć od pobudzenia różnych receptorów opioidowych, co prowadzi do przeciwstawnych efektów biologicznych, niemniej mechanizm takiej reakcji nie jest znany. Warto jednak pokusić się o wyjaśnienie przeciwmalarycznego działania morfiny.

Jeszcze inną kwestią jest wpływ opioidów na naturalny przebieg chorób infekcyjnych. Tubaro i wsp. oraz Bryant i wsp. wykazali, stosując dwa różne patogeny wewnątrzkomórkowe (*C. albicans* i *L. monocytogenes*), że morfina może zwiększać śmiertelność myszy poprzez wzmożenie immunosupresji [120, 121]. W innym badaniu przeprowadzonym na zwierzętach w ostrym zakażeniu *Toxoplasma*

of the macrophages [119]. A single low subcutaneous dose of morphine strongly suppressed (sometimes completely eliminated) the parasitaemia, whereas a high dose exerted an immunosuppressive effect. This phenomenon may be explained by the involvement of multiple opioid receptors which transduce bidirectional paradoxical signals translating into an opposite biological effect, but the mechanism is still unclear. Nevertheless, there is a need for morphine-induced protection against malaria to be explored.

Another question is whether or not opioids alter the natural history of relevant infectious disease. The studies of Tubaro et al. and Bryant et al. with two intracellular organisms, *C. albicans* and *L. monocytogenes*, indicated that morphine can raise lethality in mice by immunosuppressive mechanisms [120, 121]. In another animal study on acute infection with *Toxoplasma gondii*, a single injection of high dose of morphine induced mortality only during a critical period after the initiation of infection (between days 9 and 18), which suggested that acute infection resulted in a state of increased susceptibility to death after morphine administration [122]. Moreover, morphine-induced mortality in infected mice was prevented by prior chronic exposure to low doses of morphine, suggesting the development of tolerance. This study was the first report of this type of drug-infection interaction in which the infection-activated immune system participated in the phenomenon of morphine-induced mortality. The relevance of the findings in the murine toxoplasmosis model to humans is unknown, but it is conceivable that administration of morphine during a similar critical period of *Toxoplasma gondii* infection could result in major untoward effects in humans. According to results obtained by Starec et al. in an animal model of the Friend virus infection, a single dose of morphine, which was large but not lethal in non-infected mice, markedly increased mortality (up to 100%) in infected mice when administered between day 14 and day 21 following infection [123]. Repeated injections of low doses of morphine were not lethal and did not lower host resistance to viral infection. The increase in morphine toxicity in this model was due to a lower LD₅₀. It is probable that the effect of infectious disease on immunity could potentiate the central activity of morphine or sensitise to central morphine toxicity. This hypothesis can be supported by the extremely interesting observation that the re-establishment of immunocompetence in irradiated rats by the adoptive transfer of splenic mononuclear cells has been shown to restore morphine withdrawal signs indu-

gondii pojedyncza iniekcja dużej dawki morfiny przyczyniała się do zwiększenia śmiertelności tylko wtedy, gdy była podana w krytycznym przedziale czasowym — między 9. a 18. dobą po zakażeniu, co sugeruje, że ostre infekcje mogą prowadzić do stanu zwiększonego ryzyka śmierci po zastosowaniu morfiny [122]. Ponadto zwiększenia śmiertelności po morfinie u zakażonych myszy można było uniknąć, stosując uprzednio małe dawki morfiny, co wskazuje na rozwój tolerancji. To badanie było pierwszym doniesieniem o istnieniu tego typu interakcji „lek-zakażenie”, w której reakcja pobudzonego w przebiegu infekcji układu immunologicznego miała wpływ na powstanie zjawiska śmiertelności wywołanej morfiną. Nie wiadomo, jakie znaczenie kliniczne będą miały niniejsze obserwacje. Jednak nie można wykluczyć, że podanie morfiny u pacjentów w podobnym krytycznym okresie ostrej infekcji *Toxoplasma gondii* wiąże się z wystąpieniem poważnych objawów ubocznych. Podobne obserwacje poczyniono także w kolejnym doświadczeniu przeprowadzonym na zwierzętach zakażonych wirusem Frenda, u których pojedyncza, duża (ale nieletalna u niezakażonych myszy) dawka morfiny wpływała na znaczące zwiększenie śmiertelności u zakażonych osobników, jeśli podawano ją między 14. a 21. dniem po rozpoczęciu zapalenia [123]. Powtarzalne iniekcje małych dawek morfiny nie były natomiast letalne, ani też nie obniżały oporności gospodarza na infekcje wirusowe. W tym modelu wzrost toksyczności morfiny wiązał się z obniżeniem LD₅₀. Prawdopodobnie wpływ infekcji na układ immunologiczny może nasilać centralne działanie morfiny lub uwrażliwiać na jej toksyczność ośrodkową. Może o tym świadczyć fakt, że normalizowanie układu immunologicznego u napromieniowanych szczurów, uzależnionych od morfiny, poprzez przetoczenie mononuklearnych komórek śledziony przywracało objawy abstynencyjne wywołane przez nalokson [124]. Wykazano także, że morfina może uwrażliwiać myszy na wstrząs endotoksyczny pod wpływem otoczki lipopolisacharydowej (LPS), co sugeruje, że może być ona kofaktorem w posocznicach gram-ujemnych [125]. Efekt synergistyczny morfiny i LPS przejawia się w różnych parametrach odpowiedzi immunologicznej, a także w zwiększonej przepuszczalności komórek śródbłonna naczyń (VEC) [126]. Oprócz działania na VEC przewlekle podawana morfina zwiększała także przechodzenie mikroorganizmów przez nabłonek przewodu pokarmowego [127].

Wpływ opioidów na zakażenie HIV

Już od 1909 roku wielokrotnie opisywano pogorszenie funkcji układu immunologicznego u nar-

ced by naloxone [124]. Morphine was also found to sensitise mice to LPS-induced endotoxic shock, suggesting that morphine may act as a co-factor in gram-negative sepsis [125]. The synergistic effects of morphine and LPS have been observed for various parameters of immune response and also for the increased permeability of the vascular endothelial cells (VEC) [126]. Apart from VEC, chronic morphine exposure may increase the penetration of microorganisms across the epithelial lining of the gastrointestinal tract [127].

Opioids and HIV infections

From as early as 1909 it has been known that opioid addiction leads to depressed immune function such as a lower level of total T-cells, depressed lymphocyte mitogenic responsiveness and elevated levels of immunoglobulin production [128]. Even in the absence of HIV infection, opioid addicts exhibit signs of immunodepression such as decreased NK activity [95]. Unfortunately, information documenting immunodepression in HIV-negative opioid addicts does not prove that this state is directly induced by opioids. Apart from this, the etiology may be due to the lifestyle of the addicts involving, for example, antigenic overload, other infections, polydrug effects, nutritional factors, reversed diurnal cycles and other changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis caused by abuse of short-acting opioid heroin [72]. Heroin addicts without depression of CD4/CD8 experience a rise in the percentage of circulating CD4 cells as a function of the duration of their heroin abuse. This phenomenon could exacerbate the susceptibility of addicts to HIV infection, because CD4 cells serve as the main target for HIV to infect. One report has shown that the likelihood of progress of HIV infection is less in subjects who have stopped drug injections than in those who continue [99]. There may, of course, be many other explanations of this observation, such as the risks of multiple exposure to HIV due to needle-sharing, but still there is an unanswered question as to whether chronic exposure to opioids may predispose to HIV infections and exacerbate the complications of AIDS [72].

Human studies with mononuclear cells

Morphine has been shown to promote *in vitro* the growth of HIV in human peripheral blood mononuclear cells and reactivate HIV reproduction in human Kupffer cells [129, 130]. Morphine may have an effect on cell viability and therefore allow the cells to produce viruses for a longer period. *In vitro* morphine, through binding at the opioid receptors, protected lymphocytes from apoptotic lysis initia-

komanów, objawiające się obniżoną całkowitą liczbą komórek T, zmniejszoną odpowiedzią limfocytów na mitogeny czy hipergammaglobulinemią [128]. Nawet przy braku zakażenia HIV u narkomanów występują takie parametry immunosupresji, jak zmniejszona aktywność komórek NK [95]. Niestety, nawet u narkomanów niezakażonych HIV trudno udowodnić, że immunosupresja wywołana jest bezpośrednio przez opioidy. Oprócz tego czynnika etiologia może bowiem zależeć od stylu życia, np. narażenia na wiele antygenów, inne infekcje, stosowanie wielu leków, niedożywienie, odwrócony cykl dobowy i inne zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, spowodowane nadużywaniem krótko-działającej heroiny [72]. U osób uzależnionych od heroiny, u których współczynnik CD4/CD8 jest obniżony, często stwierdza się zwiększenie odsetka krążących komórek CD4, jako parametr zależny od długości czasu nadużywania heroiny. Zjawisko to może zwiększać podatność na infekcje HIV, ponieważ to właśnie komórki z antygenem powierzchniowym CD4 są komórkami docelowymi dla tego wirusa. W jednym z badań wykazano, że prawdopodobieństwo rozwoju zakażenia HIV jest mniejsze u narkomanów, którzy zaprzestali stosowania narkotyków w iniekcjach, niż u tych, którzy nadal zażywają narkotyki [99]. Oczywiście wiele czynników może składać się na taką zależność, np. wielokrotne ryzyko narażenia na ekspozycję HIV poprzez stosowanie tej samej igły, niemniej nadal nie ma jasnej odpowiedzi na pytanie, czy przewlekłe podawanie opioidów predysponuje do rozwoju zakażenia HIV i zwiększa powikłania w przebiegu AIDS [72].

Badania na ludzkich komórkach jednojądrzastych

In vitro morfina ułatwia namnażanie HIV w ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz reaktywuje reprodukcję wirusa w ludzkich komórkach Kupffera [129, 130]. Morfina może poprawiać żywotność zakażonej komórki, a przez to umożliwiać namnażanie się wirusa przez dłuższy czas. *In vitro* morfina poprzez swoje receptory opioidowe ochrania limfocyty przed apoptozą wywołaną przez HIV [131]. Ponadto powoduje ona zmniejszenie zdolności fagocytarnej makrofagów oraz zwiększenie ekspresji genomu wirusa [132]. Inny proponowany mechanizm jej wpływu na zakażenie HIV wiąże się z bardziej efektywnym dojrzewaniem i uwalnianiem wirusa z zakażonych komórek [130]. Niedawno udowodniono, że morfina zmniejsza mobilność chemo-taktyczną leukocytów do miejsca zapalenia oraz wzmacnia ekspresję receptora dla chemokiny (CCR5) na limfocytach [133]. Jest to o tyle ważne, że CCR5 jest koreceptorem umożliwiającym wejście wirusa

ted by HIV [131]. The phagocytic capacity of macrophages may also be decreased by morphine. In addition, morphine may cause an increase in the expression of the viral genome [132]. Another proposed mechanism would be the more efficient maturation or release of viruses from infected cells [130]. Recently morphine has been found to compromise the chemotactic mobility of leukocytes towards inflammatory sites as well as to induce the expression of chemokine receptor CCR5 on lymphocytes, serving as a coreceptor for HIV entry [133]. All these mechanisms increase the host's susceptibility to HIV infection. Morphine appears to exert its effect on activated peripheral mononuclear blood cells via opioid receptors. The first laboratory study suggested that methylnaltrexone has the ability to block opioid-induced CCR5 expression and HIV replication at clinically relevant doses [134]. This peripherally acting opioid antagonist would be a very usual option for opioid abusers with HIV infection or patients with AIDS pain when receiving opioids.

Morphine significantly enhanced HIV infection of neonatal monocyte-derived macrophages, most likely through alteration of the β -chemokines and CCR5 receptor expression [135]. It seems morphine may have a co-factor role in perinatal HIV transmission and infection.

Recently, the first demonstration of the suppression of genes involved in antigen presentation by systemic morphine administration has suggested a novel mechanism for increased susceptibility to HIV (and other) infection in both drug abusers and patients receiving morphine [136]. On the other hand, the endogenous opioids may belong to the defence system against HIV-infection. Continuous administration of met-enkephalin over a 4-month period to HIV-infected patients improved some immunological parameters including NK activity and the percentages of T-cell subset populations [137].

HIV — neuroinfection

Opioid receptors on microglial cells may play a role in the involvement of the CNS in HIV-disease. It has been suggested that infected monocytes serve as the trojan horse and are the principal vehicle by which HIV gains access to the CNS [138]. Virus replication in neighbouring microglial cells often leads to their death, which may be a key factor in the pathogenesis of AIDS encephalitis and myelopathy. The findings suggest that neurotoxins, including viral proteins and cytokines like TNF- α produced from infected microglia, may induce the mechanisms of cell death, such as apoptosis of non-infected cells,

do komórki. Wszystkie powyższe mechanizmy zwiększają podatność gospodarza na zakażenie HIV. Morfina wpływa na aktywowane komórki jednojądrzaste krwi obwodowej poprzez działanie na swoje receptory. W pierwszym badaniu laboratoryjnym z metylnaltreksonem w dawkach stosowanych klinicznie wykazano, że hamuje on wywołaną opioidami ekspresję CCR5 oraz replikację HIV [134]. Stosowanie tego obwodowo działającego antagonisty receptorów opioidowych byłoby bardzo wskazane szczególnie u narkomanów z zakażeniem HIV oraz pacjentów z AIDS, leczonych opioidami z powodu bólu.

Morfina znacząco nasila zakażenie HIV w makrofagach noworodków, najprawdopodobniej poprzez wpływ na β -chemokiny oraz ekspresję receptora CCR5 [135]. Zatem morfina może odgrywać rolę kofaktora w transmisji i zakażeniu HIV w okresie okołoporodowym.

Niedawno po raz pierwszy udało się wykazać, że systemowo podana morfina powodowała supresję genów odpowiedzialnych za prezentację antygenów, co sugeruje kolejny nowy mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną podatność na HIV i inne infekcje, zarówno u narkomanów, jak i (być może) u pacjentów leczonych morfiną [136]. W przeciwieństwie do egzogennej morfiny endogenne opioidy należą do systemu chroniącego organizm przed zakażeniem HIV. Przewlekłe ponad 4-miesięczne podawanie met-enkefalin chorej z zakażeniem HIV prowadziło do poprawy parametrów immunologicznych, takich jak aktywność komórek NK i zawartość procentowa populacji komórek T [137].

Uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV

Wydaje się, że w powstawaniu uszkodzeń w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu zakażenia HIV ważną rolę odgrywają receptory opioidowe zlokalizowane w komórkach mikrogleju. Zakażone monocyty działają jak koń trojański, ponieważ jako pierwsze wprowadzają HIV do ośrodkowego układu nerwowego [138]. Replikacja wirusa w otaczających komórkach mikrogleju często prowadzi do ich śmierci, co jest kluczowym czynnikiem w patogenezie mielopatii czy też zapalenia mózgu w AIDS. Neurotoksyny, takie jak białko wirusa czy też cytokiny typu TNF- α , produkowane przez zakażony mikroglej, mogą wywołać śmierć komórek, między innymi apoptozę komórek niezakażonych, a przez to powodują uszkodzenie neuronów i rozwój widocznych klinicznie deficytów neuropsychiatrycznych [139, 140]. Z badań wynika, że receptory opioidowe na komórkach immunologicznych mogą uczestniczyć w powstawaniu uszkodzeń neurologicz-

leading to damage to the neurons and development of clinical neuropsychiatric deficits [139, 140]. The results of studies suggest that opioid receptors in immune cells may modulate the neuroimmunopathogenesis of HIV-1 infection [141]. Morphine amplified HIV-1 expression in chronically infected promonocytic cells when cocultured with lipopolysaccharide-stimulated human brain cells [141]. This mechanism appears to involve enhanced production of TNF- α by microglial cells. In an animal model of brain infection *in vitro* morphine also primed microglial cells to release an increased amount of TNF- α in response to the immune stimulus LPS. Although TNF- α production by microglial cells plays an important role in the host defence function of these cells against certain microorganisms, TNF- α released from microglia has also been shown to enhance HIV-1 expression in the latently infected promonocytic clone. It has been suggested that morphine may enhance the susceptibility of the CNS to HIV-1 infection and subsequent encephalopathy by inhibiting local production of HIV-1 protective chemokines, such as IL-8, and enhancing expression of HIV-1 entry coreceptor genes, such as CCR5, within the CNS [142]. Another interesting observation from previous studies is that, in addition to a high affinity μ opioid receptor which is stimulatory for morphine amplifying effects on microglia, there may be low affinity δ and κ opioid receptors that down-regulate HIV-1 expression and morphine in a high concentration may have an inhibitory effect [141, 143]. By using human brain and chronically HIV-1 infected promonocytes, dynorphin was found to induce upregulation of HIV expression via a κ opioid receptor mechanism. This was the first evidence that an endogenous opioid can have a stimulatory effect on HIV-1 replication in chronically infected monocytes cultured in the presence of human brain cells [144]. Dynorphin stimulated TNF- α and IL-6 in the brain cells cultures, suggesting the involvement of these cytokines in opioid-induced HIV-1 expression. These findings suggest that endogenous opioids may have an immunomodulatory function in the CNS and could act as a co-factor in the neuropathogenesis of HIV-1. Among opioid receptors on human microglial cells, the role of κ opioid receptors appears to be especially interesting. Treatment of acutely infected microglial cell cultures with κ agonists resulted in a dose-dependent inhibition of expression of the monocytoprotic HIV-1 strain [145]. Previous studies have indicated that both morphine and κ agonists potentiate expression of HIV-1 in chronically infected promonocytes. The mechanism of the indirect proviral effect of these opioids appears to involve

nych w zakażeniu HIV [141]. Morfina nasila ekspresję HIV-1 w przewlekle zakażonych promonocytach, hodowanych równolegle z ludzkimi komórkami mózgu, aktywowanymi przez LPS [141]. Wydaje się, że mechanizm ten jest powiązany z nasiloną produkcją TNF- α przez komórki mikrogleju. W zwierzęcym modelu zapalenia mózgu *in vitro* morfina również stymulowała komórki mikrogleju do uwalniania zwiększonej ilości TNF- α w odpowiedzi na stymulację za pomocą LPS. Chociaż produkcja TNF- α przez komórki mikrogleju ma istotną rolę w funkcji obronnej tych komórek przed różnymi mikroorganizmami, to jednak uwalnianie TNF- α z mikrogleju nasila ekspresję HIV-1 w klonach promonocytów z utajonym zakażeniem. Morfina może także zwiększać podatność ośrodkowego układu nerwowego na zakażenie HIV-1 i rozwój encefalopatii poprzez hamowanie w mózgu miejscowej syntezy chemokin działających ochronnie, takich jak IL-8, oraz zwiększanie ekspresji genów koreceptora dla wnikania HIV do komórki, jakim jest CCR5 [142]. Morfina wiąże się z dużym powinowactwem do receptora μ , co prowadzi do pobudzenia mikrogleju, ale może także działać poprzez receptory κ i δ , do których ma niskie powinowactwo, a których pobudzenie może prowadzić do obniżenia ekspresji HIV-1 [141, 143]. Morfina w dużych dawkach mogłaby więc działać hamująco na przebieg zakażenia. *In vitro* w modelu tkanki mózgowej człowieka i promonocytów przewlekle zakażonych HIV-1 dynorfina powodowała zwiększenie ekspresji wirusa poprzez działanie na receptory κ . Było to pierwsze doniesienie na temat nasilania przez endogenne opioidy replikacji HIV-1 w hodowli przewlekle zakażonych monocytołów, inkubowanych razem z komórkami ludzkiego mózgu [144]. Dynorfina stymulowała uwalnianie TNF- α i IL-6 w hodowli komórek mózgu człowieka, co sugerowało rolę tych cytokin w ekspresji HIV-1 pod wpływem opioidów. Endogenne opioidy są zaangażowane w immunomodulację w ośrodkowym układzie nerwowym i mogą być nawet kofaktorem w patogenezie uszkodzeń układu nerwowego w zakażeniu HIV. Wśród receptorów opioidowych w mikrogleju szczególnie interesująca wydaje się rola receptorów κ . Stosowanie κ agonisty w hodowli komórek mikrogleju z ostrym zakażeniem HIV prowadziło, w sposób zależny od dawki, do hamowania ekspresji wirusa [145]. Jest to sprzeczne z uprzednio cytowanymi wynikami badań, w których wykazano, że zarówno morfina, jak i κ agonista nasilały ekspresję HIV-1 w hodowli przewlekle zakażonych promonocytów. Mechanizm ich pośredniego działania pro-wirusowego obejmował stymulację receptorów opioidowych i wzmożoną syntezę cytokin, które zwiększają

an opioid receptor and an enhanced production of cytokines known to upregulate the expression of HIV-1 in promonocytes. The mechanism underlying the antiviral effects of κ agonists in acutely infected microglial cell cultures in the present study is unknown.

The question remaining to be addressed is which infection model, the chronic or the acute, has more relevance to human HIV-1 encephalopathy and AIDS dementia. It has been suggested that acutely infected microglial cells are important in the neuropathogenesis of HIV-1. If so, the finding in the present study that κ agonists inhibited HIV-1 expression may have therapeutic implications for HIV-1 associated encephalopathy and AIDS dementia [145]. Recently it has been shown *in vitro* that morphine reduced the viability of VEC and increased the permeability of the VEC barrier models in a manner similar to LPS [126]. In addition, morphine was shown to enhance LPS-triggered VEC permeability and apoptosis. Taken together, these data suggest that in drug abusers morphine may initiate the apoptotic process in VEC, resulting in an increase in VEC permeability and heightened susceptibility to infection and inflammation [126].

In conclusion, the question is raised as to whether, if morphine really exerts immunocompromising effects on HIV-infected patients and a direct stimulatory effect on HIV growth, we need to search for more safe drugs in pain control in this group of patients.

Opioids and cancer

Tumour growth may be modified by opioids through 2 mechanisms: indirectly by the modulation of immune surveillance systems and directly via opioid receptors on tumour cells. Recently, there has been a great interest in the field of the endogenous opioid system as a mechanism for the control of tumourigenesis. Zagon et al. first demonstrated that opioid receptors and endogenous opioids were associated with a wide variety of benign and malignant tumours in humans which are representative of ectodermal, mesodermal, and endodermal origin [146]. If tumour cells have opioid receptors as a ubiquitous component, and also produce opioids, a negative autocrine loop or tumour-suppressing system may be involved. Endogenous opioid systems explored with opioid antagonist paradigms indicate that both naloxone and naltrexone alter the course of neoplasia [147]. The duration of the opioid receptor blockade was extremely important in determining the course of carcinogenesis. Thus chronic administration of opioid antagonists at dosages that prevent

szają ekspresję HIV-1 w promonocytach. Natomiast prezentowany tu mechanizm antywirusowego działania κ agonisty w hodowli komórek mikrogleju z ostrym zakażeniem HIV pozostaje niewyjaśniony.

Należy odpowiedzieć na pytanie, który model — czy zapalenia przewlekłego, czy też ostrego — w sposób bardziej adekwatny obrazuje rozwój encefalopatii i demencji w AIDS. Prawdopodobnie model ostrego zakażenia komórek mikrogleju jest ważniejszy w patogenezie tych zaburzeń. Jeśli tak, sugerowałoby to rolę κ agonistów w hamowaniu rozwoju encefalopatii czy demencji w AIDS [145]. Niedawno w badaniu *in vitro* wykazano, że morfina zmniejsza żywotność komórek VEC oraz zwiększa przepuszczalność VEC w podobny sposób jak LPS [126]. Ponadto nasila ona apoptozę VEC i zwiększenie przepuszczalności śródbłonna pod wpływem LPS. U narkomanów morfina może inicjować procesy apoptozy VEC, prowadząc do wzrostu przepuszczalności śródbłonna i zwiększonej podatności na infekcje i rozwój zakażeń [126].

Podsumowując, czy jeśli morfina rzeczywiście niekorzystnie wpływa na przebieg infekcji u chorych zakażonych HIV, to należy szukać bezpieczniejszego leku w terapii bólu w tej grupie pacjentów?

Wpływ opioidów na przebieg choroby nowotworowej

Opioidy mogą wpływać na wzrost guza poprzez dwa mechanizmy: pośrednio, modulując czynność układu immunologicznego, oraz bezpośrednio, działając na receptory opioidowe w komórkach guza. Ostatnio często dyskutowanym problemem jest rola endogennego układu opioidergicznego w rozwoju choroby nowotworowej. Zagon i wsp. jako pierwsi zwrócili uwagę na znaczenie receptorów opioidowych i endogennych opioidów w różnego typu guzach pochodzenia ektodermalnego, mezodermalnego i endodermalnego [146]. Jeśli komórki guza zawierają receptory opioidowe oraz produkują opioidy, to istnieje możliwość wstecznego ich oddziaływania na drodze autokrynej lub też wpływu na układ hamowania guza. O znaczeniu endogennych opioidów świadczy fakt, że podawanie antagonistów opioidowych — naloksonu i naltreksonu — zmieniało przebieg rozwoju guza [147]. W ocenie wpływu na proces karcinogenezy ważny był czas blokowania receptorów opioidowych. Przewlekłe stosowanie antagonisty opioidowego przez 24 godziny na dobę w dawkach, które uniemożliwiały działanie endogennych opioidów na swoje receptory, prowadziło do przyspieszenia rozwoju guza oraz skracało czas przeżycia myszy, którym podawano komórki neuroblastoma. Przeciwnie, blokowanie re-

endogenous opioids from interacting with receptors for 24 hours per day, stimulated tumorigenesis and shortened survival time in mice inoculated with neuroblastoma. The blockade of opioid receptors for a short period of time each day (4–6 hours) inhibited tumour response and extended survival time. Results from *in vitro* and *in vivo* studies showed that opioids exerted in most cases a growth inhibitory effect on tumours like breast cancer, melanoma, leukemia, glioma and neuroblastoma and lung cancer [148–150].

There are also some reports of opposite observations. Kappa agonist dynorphin-A increased the growth of the prostatic carcinoma cell significantly and this effect was blocked by naloxone [151]. To explain the contradictory effects of opioids on tumour growth, it may be necessary to consider relevant factors such as the administration regimen, the kind of opioid, the dose and the time after injection. In cases where morphine does not have any direct effect on the growth of certain kinds of cell lines *in vitro*, the indirect effects of morphine by immunosuppression may be more enhanced, such as in experimental animal models of the growth promotion of leukemia, sarcoma, mastocytoma and fibrosarcoma by daily administration of subcutaneous morphine [152]. This also suggests that we still know very little about the impact of exogenous opioids on the tumour suppression system and immune state. It has been hypothesised that in cancer the phenomenon of "tumour suppression" by opioids may be inactivated. In a model of human lung cancer Maneckjee and Minna have shown that nicotine reversed the inhibitory effect of opioids on tumour growth [148]. It has been shown that morphine and methadone may induce apoptosis in human lung cancer cells [153]. Methadone in particular seems to be of great interest as a proposed regulator of tumour cell growth. It has a significant growth inhibitory effect on lung cancer cells *in vitro* and *in vivo* in low concentrations, mediated by a specific, non-conventional type of opioid binding sites distinct from methadone receptors found in the brain or normal lungs [154]. What is more interesting is fact that, in contrast to the direct antitumour effect of morphine, nicotine was unable to reverse the methadone effect in the lung cancer cells, indicating the use of methadone instead of morphine in smokers for potential prevention the development of lung cancer during its very early stages [149]. In summary, it is clear that the inhibitory effects on cell growth of opioids that are widely used clinically need to be further studied to see whether such effects are of therapeutic value.

ceptorów opioidowych przez krótki czas w ciągu każdej doby (4–6 godzin) hamowało rozwój guza i wydłużało czas przeżycia. Rezultaty badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że w większości przypadków opioidy działają hamująco na rozwój takich nowotworów, jak rak piersi, czerniak, białaczka, glejak, neuroblastoma, rak płuca i inne [148–150].

Istnieją również doniesienia o odwrotnym wpływie opioidów. Kappa agonista — dynorfina A — powodował istotny wzrost komórek raka prostaty, a efekt ten był blokowany przez nalokson [151]. Aby wytłumaczyć te wszystkie rozbieżności, należy zwrócić uwagę na znaczenie innych czynników, takich jak sposób podawania leku, rodzaj opioidu, dawka i czas po iniekcji. W sytuacjach, kiedy morfina w sposób bezpośredni nie hamuje wzrostu pewnych linii komórkowych, może przeważać pośredni, hamujący wpływ na układ immunologiczny. Może to tłumaczyć obserwowane w modelach zwierzęcych przyspieszenie wzrostu mięsaków, białaczki, włóknakomięsaków czy mastocytoma pod wpływem codziennej podskórnie podawanej morfiny [152]. Oznacza to, że w rzeczywistości bardzo mało wiadomo na temat wpływu egzogennych opioidów na układ hamowania rozwoju guza (*tumor suppression system*) oraz system immunologiczny. Postawiono hipotezę, że w chorobie nowotworowej system hamowania guza przez układ opioidergiczny może być inaktywowany. Maneckjee i Minna wykazali, że w przypadku raka płuca u ludzi nikotyna odwraca hamujący wpływ opioidów na wzrost komórek guza [148]. Zaobserwowano także zjawisko wywoływania apoptozy komórek raka płuca u ludzi pod wpływem morfiny i metadonu [153]. Szczególnie metadon wydaje się interesującym czynnikiem, regulującym wzrost komórek guza. *In vitro* oraz *in vivo* w małych stężeniach silnie hamuje on wzrost komórek raka płuca poprzez działanie na specyficzne niekonwencjonalne miejsca wiązania opioidu, które różnią się od receptorów dla metadonu występujących w tkance mózgowej lub w zdrowym płucu [154]. Co ciekawe, w przeciwieństwie do wpływu na morfinę nikotyna nie była w stanie odwrócić hamującego działania metadonu na komórki raka płuca, co sugeruje, że u osób palących tytoń metadon potencjalnie mógłby być skuteczniejszy niż morfina w zapobieganiu rozwojowi raka płuca [149].

Podsumowując, niewątpliwie należy wyjaśnić, czy działanie hamujące wzrost komórek guza, obserwowane w przypadku opioidów szeroko stosowanych z różnych wskazań, może być wykorzystane w praktyce.

Conclusions

There has not yet been any clear statement regarding the clinical relevance of opioid-induced immunosuppression, because the clinical data are still inconclusive. Therefore, further clinical studies are mandatory to assess the impact of opioid treatment on the immune system in different clinical settings. Nevertheless, clinicians should be aware that opioids have a profound influence on the immune system. Among the unwarranted side effects of constipation, respiratory depression, and physical dependence are the immunosuppressive qualities, particularly those which affect cell-mediated immunity. It has been suggested that the deleterious effects of effective analgesia may be magnified in patient populations that have prior impairment of immune competency. On the other hand, pain is itself also linked to immunosuppression, which emphasises the need for aggressive control of pain states, especially pain after surgery in carcinoma patients. Currently, the different opioid peptides and alkaloids are under evaluation both for their efficient analgesia and for their beneficial profile in immunomodulation, especially needed in AIDS and cancer. There is still an open question about the potential role of morphine as a co-factor in HIV-1 disease progression through its immunosuppression and viral promotion properties. It would be advantageous to identify compounds which may be clinically more relevant for opioid drug abusers. Whether methadone may be seen as preventive strategy for the spread of HIV-1 in opioid drug abusers remains a controversial question. The hypothesis that opioids have an inhibitory effect on cell growth also seems to warrant further study.

Piśmiennictwo

1. Paulshock B.Z. William Heberden and opium — some relief to all. *NEJM* 1983; 308: 53–56.
2. Eddy N.B. Action on the blood. W: *The pharmacology of the opium alkaloids* (Public Health Reports Suppl. No 165). H. Kruger, NB Eddy, and M. Sumwalt (red). US Government Printing Office, Waszyngton D.C. 1941: 415.
3. Binz C. Über die Einwirkung des Chinin auf Protoplasma-Bewegungen. *Arch. F. Mikr. Ana.* 1867; 3: 383.
4. Wybran J., Appelboom T., Famaey J.P., Govaerts A. Suggestive evidence for receptors for morphine and methionine-enkephalin on normal human blood T lymphocytes. *J. Immunol.* 1979; 123: 1068–1070.
5. Chuang T.K., Killam K.F. Jr, Chuang L.F. i wsp. Mu opioid receptor gene expression in immune cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 216: 922–930.
6. Chuang L.F., Chuang T.K., Killam K.F. Jr i wsp. Expression of kappa opioid receptors in human and monkey lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 209: 1003–1010.
7. Chuang L.F., Chuang T.K., Killam K.F. Jr i wsp. Delta opioid receptor gene expression in lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 202: 1291–1299.

Wnioski

Dotychczas nie określono znaczenia praktycznego występowania immunosupresji po opioidach, przede wszystkim z powodu braku wiarygodnych badań klinicznych. Dlatego też konieczne jest zaplanowanie i przeprowadzenie takich badań, oceniających wpływ opioidów na układ immunologiczny w różnych sytuacjach klinicznych. Lekarze powinni zdawać sobie sprawę, że leki opioidowe istotnie zmieniają funkcje odpornościowe. Należałoby więc do listy niekorzystnych objawów ubocznych opioidów, takich jak zaparcia, depresja oddechu czy uzależnienie fizyczne, dopisać immunosupresję, zwłaszcza w zakresie odporności komórkowej. Wydaje się, że ten niekorzystny wpływ opioidów może być jeszcze bardziej widoczny u pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami immunologicznymi. Z kolei należy pamiętać, że ból sam w sobie powoduje immunosupresję, co wskazuje na konieczność skutecznego leczenia bólu, w szczególności po operacjach usunięcia guza nowotworowego. Obecnie trwają badania dotyczące różnych peptydów i alkaloidów opioidowych, mające na celu nie tylko poszukiwanie najlepszej analgezji, ale także dobrego profilu immunomodulacyjnego, korzystnego zwłaszcza u chorych z AIDS lub nowotworami. Ciągłe nie wiadomo, jaka jest potencjalna rola morfiny jako kofaktora w rozwoju zakażenia HIV-1. Należałoby znaleźć bezpieczniejszy opioid w celu leczenia bólu u narkomanów. Nadal nie wiadomo, czy metadon jest lekiem, który mógłby zapobiegać rozprzestrzenianiu się HIV-1 u pacjentów uzależnionych od opioidów. I wreszcie, bardzo interesującym zagadnieniem wymagającym wyjaśnienia jest bezpośredni hamujący wpływ opioidów na rozwój guza nowotworowego.

8. Mehrishi J.N., Mills I.H. Opiate receptors on lymphocytes and platelets in man. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1983; 27: 240–249.
9. Sibinga N.E., Goldstein A. Opioid peptides and opioid receptors in cells of the immune system. *Ann. Rev. Immunol.* 1988; 6: 219–249.
10. Hassan A.H., Pzewlocki R., Herz A., Stein C. Dynorphin, a preferential ligand for kappa-opioid receptors, is present in nerve fibers and immune cells within inflamed tissue of the rat. *Neurosci. Lett.* 1992; 140: 85–88.
11. Sedqi M., Roy S., Ramakrishnan S., Elde R., Loh H.H. Complementary DNA cloning of a mu-opioid receptor from rat peritoneal macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 209: 563–574.
12. Belkowski S.M., Zhu J., Liu-Chen L.Y., Eisenstein T.K., Adler M.W., Rogers T.J. Detection of kappa-opioid receptor mRNA in immature T cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995; 373: 11–16.

13. Stefano G.B., Scharrer B. Endogenous morphine and related opiates, a new class of chemical messengers. *Adv. Neuroimmunol.* 1994; 4: 57–67.
14. Cardinale G.J., Donnerer J., Finck A.D., Kantrowitz J.D., Oka K., Spector S. Morphine and codeine are endogenous components of human cerebrospinal fluid. *Life Sci.* 1987; 40: 301–306.
15. Cadet P., Mantione K.J., Stefano G.B. Molecular identification and functional expression of mu-3, a novel alternatively spliced variant of the human mu opiate receptor gene. *J. Immunol.* 2003; 170: 5118–5123.
16. Stefano G.B., Digenis A., Spector S. i wsp. Opiate-like substances in an invertebrate, an opiate receptor on invertebrate and human immunocytes, and a role in immunosuppression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 11099–11103.
17. Makman M.H. Morphine receptors in immunocytes and neurons. *Adv. Neuroimmunol.* 1994; 4: 69–82.
18. Makman M.H., Bilfinger T.V., Stefano G.B. Human granulocytes contain an opiate alkaloid-selective receptor mediating inhibition of cytokine-induced activation and chemotaxis. *J. Immunol.* 1995; 154: 1323–1330.
19. Dobrenis K., Makman M.H., Stefano G.B. Occurrence of the opiate alkaloid-selective μ_3 receptor in mammalian microglia, astrocytes and Kupffer cells. *Brain Res.* 1995; 686: 239–248.
20. Laurent V., Salzet B., Verger-Bocquet M., Bernet F., Salzet M. Morphine-like substance in leech ganglia. Evidence and immune modulation. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267: 2354–2361.
21. Wick M.J., Minnerath S.R., Roy S., Ramakrishnan S., Loh H.H. Expression of alternate forms of brain opioid „orphan” receptor mRNA in activated human peripheral blood lymphocytes and lymphocytic cell lines. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1995; 32: 342–347.
22. Halford W.P., Gebhardt B.M., Carr D.J. Functional role and sequence analysis of a lymphocyte orphan opioid receptor. *J. Neuroimmunol.* 1995; 59: 91–101.
23. Waits P.S., Purcell W.M., Fulford A.J., McLeod J.D. Nociceptin/orphanin FQ modulates human T cell function in vitro. *J. Neuroimmunol.* 2004; 149: 110–120.
24. Przewlocki R., Hassan A.H., Lason W., Epplen C., Herz A., Stein C. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue: functional role in antinociception. *Neuroscience* 1992; 48: 491–500.
25. Carr D.J., Serou M. Exogenous and endogenous opioids as biological response modifiers. *Immunopharmacology* 1995; 31: 59–71.
26. Shi Y., Devadas S., Greenelch K.M., Yin D., Allan Mufson R., Zhou J.N. Stressed to death: implication of lymphocyte apoptosis for psychoneuroimmunology. *Brain Behav. Immun.* 2003; 17 (supl. 1): S18–S26.
27. Smith E.M. and Blalock J.E. Human lymphocyte production of corticotropin and endorphin-like substances: association with leukocyte interferon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981; 78: 7530–7534.
28. Cabot P.J., Carter L., Gaiddon C. i wsp. Immune cell-derived beta-endorphin. Production, release, and control of inflammatory pain in rats. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 142–148.
29. Johnson H.M., Smith E.M., Torres B.A., Blalock J.E. Regulation of the in vitro antibody response by neuroendocrine hormones. *Proc. Natl. Acad. USA* 1982; 79: 4171–4174.
30. Lolait S.J., Clements J.A., Markwick A.J., Cheng C., McNally M., Smith A.I., Funder J.W.. Pro-opiomelanocortin messenger ribonucleic acid and posttranslational processing of beta endorphin in spleen macrophages. *J. Clin. Invest.* 1986; 77: 1776–1779.

31. Taub D.D., Eisenstein T.K., Geller E.B., Adler M.W., Rogers T.J. Immunomodulatory activity of mu- and kappa-selective opioid agonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 360–364.
32. Grimm M.C., Ben-Baruch A., Taub D.D., Howard O.M.Z., Wang J.M., Oppenheim J.J. Opiate inhibition of chemokine-induced chemotaxis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1998; 840: 9–20.
33. Magazine H.I., Liu Y., Bilfinger T.V., Fricchione G.L., Stefano G.B. Morphine-induced conformational changes in human monocytes, granulocytes and endothelial cells and in invertebrate immunocytes and microglia are mediated by nitric oxide. *J. Immunology* 1996; 156: 4845–4850.
34. Zhang N., Hodge D., Rogers T.J., Oppenheim J.J. Ca²⁺-independent Protein Kinase C mediate heterologous desensitisation of leukocyte chemokine receptors by opioid receptors. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 12729–12736.
35. Stein C., Hassan A.H.S., Lehrberger K., Giefing J., Yassouridis A. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet* 1993; 342: 321–324.
36. Janson W., Stein C. Peripheral opioid analgesia. *Polska Medycyna Paliatywna* 2004; 3: 119–130.
37. Pellis N.R., Harper C., Dafny N. Suppression of the induction of delayed hypersensitivity in rats by repetitive morphine treatments. *Exp. Neurol.* 1986; 93: 92–97.
38. Weber R.J., Pert A. The periaqueductal gray matter mediates opiate-induced immunosuppression. *Science* 1989; 245: 188–190.
39. Peterson P.K., Sharp B., Gekker G., Brummitt C., Keane W.F. Opioid-mediated suppression of interferon-gamma production by cultured peripheral blood mononuclear cells. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 824–831.
40. Belkowski S.M., Alicea C., Eisenstein T.K., Adler M.W., Rogers T.J. Inhibition of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha synthesis following treatment of macrophages with the kappa opioid agonist U50, 488H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 273: 1491–1496.
41. Szabo I., Rojavin M., Bussiere J.L., Eisenstein T.K., Adler M.W., Rogers T.J. Suppression of peritoneal macrophage phagocytosis of *Candida albicans* by opioids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 267: 703–706.
42. Rojavin M., Szabo I., Bussiere J.L., Rogers T.J., Adler M.W., Eisenstein T.K. Morphine treatment in vitro or in vivo decreases phagocytic functions of murine macrophages. *Life Sci.* 1993; 53: 997–1006.
43. Tomassini N., Renaud F.L., Roy S., Loh H.H. Mu and delta receptors mediate morphine effects on phagocytosis by murine peritoneal macrophages. *J. Neuroimmunol.* 2003; 136: 9–16.
44. Welters I.D., Menzebach A., Goumon Y. i wsp. Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and μ_3 opiate receptor-dependent mechanism. *J. Neuroimmunology* 2000; 111: 139–145.
45. Carr D.J., Gebhardt B.M., Paul D. Alpha adrenergic and μ_2 opioid receptors are involved in morphine-induced suppression of splenocyte natural killer activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 264: 1179–1186.
46. Baddley J., Paul D., Carr D.J. Acute morphine administration alters the expression of beta-adrenergic receptors on splenic lymphocytes. *Adv. Bioscience* 1993; 86: 593–597.
47. Hernandez M.C., Flores L.R., Bayer B.M. Immunosuppression by morphine is mediated by central pathways. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 267: 1336–1341.
48. Fecho K., Maslonek K.A., Dykstra L.A., Lysle D.T. Evidence for sympathetic and adrenal involvement in the immunomodulatory effects of acute morphine treatment in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 277: 633–645.
49. Lysle D.T., Hoffman K.E., Dykstra L.A. Evidence for the involvement of the caudal region of the periaqueductal gray in a subset of morphine-induced alterations of immune status. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 277: 1533–1540. Errata w: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 279: 1589.
50. Fecho K., Dykstra L.A., Lysle D.T. Evidence for beta adrenergic receptor involvement in the immunomodulatory effects of morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 265: 1079–1087.
51. Hamra J.G., Yaksh T.L. Equianalgesic doses of subcutaneous but not intrathecal morphine alter phenotypic expression of cell surface markers and mitogen-induced proliferation in rat lymphocytes. *Anesthesiology* 1996; 85: 355–365.
52. Smith E.M., Hughes T.K. Jr, Hashemi F., Stefano G.B. Immunosuppressive effects of corticotropin and melanotropin and their possible significance in human immunodeficiency virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89: 782–786.
53. Liang-Suo J., Gomez-Flores R., Weber R.J. Immunosuppression induced by central action of morphine is not blocked by mifepristone. *Life Sci.* 2002; 71: 2595–2602.
54. Bryant H.U., Bernton E.W., Kenner J.R., Holaday J.W. Role of adrenal cortical activation in the immunosuppressive effects of chronic morphine treatment. *Endocrinology* 1991; 128: 3253–3258.
55. Fuchs B.A., Pruett S.B. Morphine induces apoptosis in murine thymocytes in vivo but not in vitro: involvement of both opiate and glucocorticoid receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 266: 417–423.
56. Freier D.O., Fuchs B.A. A mechanism of action for morphine-induced immunosuppression: corticosterone mediates morphine-induced suppression of natural killer cell activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 270: 1127–1133.
57. Sei Y., Yoshimoto K., McIntyre T., Skolnick P., Arora P.K. Morphine-induced thymic hypoplasia is glucocorticoid-dependent. *J. Immunol.* 1991; 146: 194–198.
58. Shavit Y., Depaulis A., Martin F.C. i wsp. Involvement of brain opiate receptors in the immune suppressive effects of morphine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986; 83: 7114–7117.
59. Tubaro E., Borelli G., Croce C., Cavallo G., Santiangeli C. Effect of morphine on resistance to infection. *J. Infect. Dis.* 1983; 148: 656–666.
60. Lorenzo P., Portoles A. Jr, Beneit J.V., Ronda E., Portoles A. Physical dependence to morphine diminishes the interferon response in mice. *Immunopharmacology* 1987; 14: 93–99.
61. Carpenter G.W., Garza H.H. Jr, Gebhardt B.M., Carr D.J. Chronic morphine treatment suppresses CTL-mediated cytotoxicity, granulation, and cAMP responses to alloantigen. *Brain Behav. Immun.* 1994; 8: 185–203.
62. Arora P.K., Frider E., Pettito J., Waggie K., Skolnick P. Morphine-induced immune alterations in vivo. *Cell. Immunol.* 1990; 126: 343–353.
63. Bryant H.U., Bernton E.W., Holaday J.W. Immunosuppressive effects of chronic morphine treatment in mice. *Life Sci.* 1987; 41: 1731–1738.
64. Bryant H.U., Bernton E.W., Holaday J.W. Morphine pellet-induced immunomodulation in mice: temporal relationships. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 245: 913–920.
65. Weber R.J., Ikejiri B., Rice K.C., Pert A., Hagan A.A. Opiate receptor mediated regulation of the immune response in vivo. *NIDA Res. Monogr.* 1987; 76: 341–348.
66. Pruett S.B., Han Y.C., Fuchs B.A. Morphine suppresses primary humoral immune responses by a predominantly indirect mechanism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 262: 923–928.

67. Kimes A.S., Smith W.J., Winchell C.J., London E.D. Effects of morphine on the phenotypic expression of cell surface markers on murine lymphocytes. *Life Sci.* 1992; 51: 807–815.
68. Roy S., Ramakrishnan S., Loh H.H., Lee N.M. Chronic morphine treatment selectively suppresses macrophage colony formation in bone marrow. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 195: 359–363.
69. Freier D.O., Fuchs B.A. Morphine-induced alterations in thymocyte subpopulations of B6C3F1 mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 265: 81–88.
70. Scott M., Carr D.J. Morphine suppresses the alloantigen-driven CTL response in a dose-dependent and naltrixone reversible manner. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 278: 980–988.
71. Bryant H.U., Roudebush R.E. Suppressive effects of morphine pellet implants on in vivo parameters of immune function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 255: 410–414.
72. Donahoe R. Opiates as immunocompromising drugs: the evidence and possible mechanisms. *NIDA Res. Monogr.* 1988; 90: 105–114.
73. Tubaro E., Avico U., Santiangeli C. i wsp. Morphine and methadone impact on human phagocytic physiology. *Int. J. Immunopharmacol.* 1985; 7: 865–874.
74. Yeager M.P., Yu C.T., Campbell A.S., Moschella M., Guyre P.M. Effect of morphine and beta-endorphine on human Fc receptor dependent and natural killer cell functions. *Clin. Immunol. Immunopath.* 1992; 63: 336–343.
75. Yeager M.P., Colacchio T.A., Yu C.T. i wsp. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83: 500–508.
76. Palm S., Lehzen S., Mignat C., Steinmann J., Leimenstoll G., Maier C. Does prolonged oral treatment with sustained-released morphine tablets influence immune function? *Anesth. Analg.* 1998; 86: 166–172.
77. Lissoni P., Mandala M., Brivio F. Abrogation of the negative influence of opioids on IL-2 immunotherapy of renal cell cancer by melatonin. *Eur. Urol.* 2000; 38: 115–118.
78. Freier D.O., Fuchs B.A. Morphine-induced alterations in thymocyte subpopulations of B6C3F1 mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 265: 81–88.
79. Bryant H.U., Bernton E.W., Holaday J.W. Immunosuppressive effects of chronic morphine treatment in mice. *Life Sci.* 1987; 41: 1731–1738.
80. Sacerdote P. Effects of in vitro and in vivo opioids on the production of IL-12 and IL-10 by murine macrophages. *Ann. NY Acad. Sci.* 2003; 992: 129–140.
81. Sacerdote P., Bianchi M., Manfredi B., Panerai A.E. Effects of tramadol on immune responses and nociceptive threshold in mice. *Pain* 1997; 72: 325–330.
82. Sacerdote P., Bianchi M., Gaspani L. i wsp. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 1411–1414.
83. Sacerdote P., Manfredi B., Mantegazza P., Panerai A.E. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure related activity study. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 121: 834–840.
84. Carr D.J., Baker M.L., Holmes C., Brockunier L.L., Bagley J.R., France C.P. OHM3295: a fentanyl-related 4-heteroanilido piperidine with analgesic effects but not suppressive effects on splenic NK activity in mice. *Int. J. Immunopharmacol.* 1994; 16: 835–844.
85. Baker M.L., Brockunier L.L., Bagley J.R., France C.P., Carr D.J. Fentanyl-related 4-heteroanilido piperidine OHM3295 augments splenic natural killer activity and induces analgesia through opioid receptor pathways. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 274: 1285–1292.
86. Yeager M.P., Procopio M.A., DeLeo J.A., Arruda J.L., Hildebrandt L., Howell A.L. Intravenous fentanyl increases natural killer cytotoxicity and circulating CD16 lymphocytes in humans. *Anesth. Analg.* 2002; 94: 94–99.
87. Sacerdote P., Martucci C., Panerai A.E. Characterization of immune responses in mice following chronic subcutaneous infusion with buprenorphine or fentanyl. 4th Congress of EFIC — The European Federation of the International Association for the Study of Pain Chapters. *Pain in Europe IV*, Peaga, 2–6 sierpnia, 2003 — Book of Abstracts, 2003: 159 (streszczenie).
88. D'Elia M., Patenaude J., Hamelin C., Garrel D.R., Bernier J. No detrimental effects from chronic exposure to buprenorphine on corticosteroid-binding globulin and corticosterone sensitive immune parameters. *Clin. Immunology* 2003; 109: 179–187.
89. Carr D.J., Mayo S., Gebhardt B.M., Porter J. Central alpha-adrenergic involvement in morphine-mediated suppression of splenic natural killer cell activity. *J. Neuroimmunol.* 1994; 53: 53–63.
90. Madden J.J., Ketelsen D., Whaley W.L. Morphine binding sites on human T lymphocytes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993; 335: 61–66.
91. Beilin B., Martin F.C., Shavit Y., Gale R.P., Liebeskind J.C. Suppression of natural killer cell activity by high-dose narcotic anesthesia in rats. *Brain Behav. Immun.* 1989; 3: 129–137.
92. Yeager M.P., Colacchio T.A. Effect of morphine on growth of metastatic colon cancer in vivo. *Arch. Surg.* 1991; 126: 454–456.
93. Pacifici R., Patrini G., Venier I., Parolaro D., Zuccaro P., Gori E. Effect of morphine and methadone acute treatment on immunological activity in mice: pharmacokinetic and pharmacodynamic correlates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 269: 1112–1116.
94. Mazzone A., Mazzucchelli I., Fossati G., Gritti D., Fea M., Ricevuti G. Granulocyte defects and opioid receptors in chronic exposure to heroin or methadone in humans. *Int. J. Immunopharmacol.* 1994; 16: 959–967.
95. Novick D.M., Ochshorn M., Ghali V. i wsp. Natural killer cell activity and lymphocyte subsets in parenteral heroin abusers and long-term methadone maintenance patients. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 250: 606–610.
96. Ochshorn M., Novick D.M., Kreek M.J. In vitro studies of the effect of methadone on natural killer cell activity. *Isr. J. Med. Sci.* 1990; 26: 421–425.
97. Ochshorn M., Bodner G., Novick D.M., Kreek M.J. The effect of methadone in vitro on natural killer (NK) activity. *NIDA Res. Monogr.* 1989; 95: 522–523.
98. Kreek M.J., Wardlaw S.L., Hartman N. i wsp. 1983. Circadian rhythms and levels of beta-endorphin, ACTH, and cortisol during chronic methadone maintenance treatment in humans. *Life Sci.* 1983; 33 (supl. 1): 409–411.
99. Weber R., Ledergerber B., Opravil M., Siegenthaler W., Luthy R. Progression of HIV infection in misusers of injected drugs who stop injecting or follow a programme of maintenance treatment with methadone. *BMJ* 1990; 301: 1362–1365.
100. Carballo-Dieguez A., Sahs J., Goetz R., el Sadr W., Sorell S., Gorman J. The effect of methadone on immunological parameters among HIV-positive and HIV-negative drug users. *Am. J. Drug Alcohol. Abuse.* 1994; 20: 317–329.
101. Fauci A.S. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 239: 617–622.
102. Peterson P.K., Gekker G., Brummitt C. i wsp. Suppression of human peripheral blood mononuclear cell function by methadone and morphine. *J. Infect. Dis.* 1989; 159: 480–487.

103. Tubaro E., Santiangeli C., Belogi L. i wsp. Methadone vs morphine: comparison of their effect on phagocytic functions. *Int. J. Immunopharmacol.* 1987; 9: 79–88.
104. Alonzo N.C., Bayer B.M. Antagonism of N-Methyl-D-Aspartate receptors reduces the vulnerability of the immune system to stress after chronic morphine. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 2003; 307: 793–800.
105. Reichman L.B., Felton C.P., Edsall J.R. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch. Intern. Med.* 1979; 139: 337–339.
106. Tonnesen E. Immunological aspects of anaesthesia and surgery. *Danish Medical Bulletin* 1989; 36: 263–281.
107. Page G.G., Ben-Eliyahu S., Yirmiya R., Liebeskind J.C. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain* 1993; 54: 21–28.
108. Ben-Eliyahu S., Yirmiya R., Liebeskind J.C., Taylor A.N., Gale R.P. Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system. *Brain Behav. Immun.* 1991; 5: 193–205.
109. Tartter P.I., Steinberg B., Barron D.M., Martinelli G. The prognostic significance of natural killer cytotoxicity in patients with colorectal cancer. *Arch. Surg.* 1987; 122: 1264–1268.
110. Hersey P., Edwards A.E., Murray E., McCarthy W.H., Milton G.W. Sequential studies of melanoma leukocyte-dependent antibody activity in melanoma patients. *Eur. J. Cancer* 1978; 14: 629–637.
111. Levy S.M., Herberman R.B., Maluish A.M., Schlien B., Lippman M. Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavioral and immunological parameters. *Health Psychol.* 1985; 4: 99–113.
112. Schantz S.P., Peters L.J. Patterns of recurrence from head and neck cancer. An immunologic perspective. *Am. J. Clin. Oncol.* 1987; 10: 469–474.
113. Pross H.F., Lotzova E. Role of natural killer cells in cancer. *Nat. Immun.* 1993; 12: 279–292.
114. Ben-Eliyahu S., Yirmiya R., Liebeskind J.C., Taylor A.N., Gale R.P. Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system. *Brain Behav. Immun.* 1991; 5 (2): 193–205.
115. Page G.G., McDonald J.S., Ben-Eliyahu S. Pre-operative versus postoperative administration of morphine: impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. *Br. J. Anaesth.* 1998; 81: 216–223.
116. Lewis J.W., Shavit Y., Terman G.W., Gale R.P., Liebeskind J.C. Stress and morphine affect survival of rats challenged with a mammary ascites tumor (MAT 13762B). *Nat. Immun. Cell Growth Regul.* 1983; 84 (3): 43–50.
117. Sowa G., Gekker G., Lipovsky M.M. i wsp. Inhibition of swine microglial cell phagocytosis of *Cryptococcus neoformans* by femtomolar concentrations of morphine. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 53: 823–828.
118. Peterson P.K., Gekker G., Hu S., Sheng W.S., Molitor T.W., Chao C.C. Morphine stimulates phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* by human microglial cells: involvement of a G protein-coupled opiate receptor. *Adv. Neuroimmunol.* 1995; 5: 299–309.
119. Singh S., Singh P.P. Morphine modulation of plasmodial-antigens-induced colony-stimulating factors production by macrophages. *Life Sci.* 2000; 67: 1035–1045.
120. Tubaro E., Borelli G., Croce C., Cavallo G., Santiangeli C. Effect of morphine on resistance to infection. *J. Infect. Dis.* 1983; 148: 656–666.
121. Bryant H.U., Bernton E., Kenner J.R., Shakarjian T.H., Holaday J.W. Suppression of macrophage function and increased lethality to bacterial infection. *Fed. Am. Soc. Exp. Biol. J.* 1988; 2: A1260.
122. Chao C.C., Sharp B.M., Pomeroy C., Filice G.A., Peterson P.K. Lethality of morphine in mice infected with *Toxoplasma gondii*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 252: 605–609.
123. Starec M., Rouveix B., Sinet M. i wsp. Immune status and survival of opiate- and cocaine-treated mice infected with Friend virus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991; 259: 745–750.
124. Dougherty P.M., Pellis N.R., Dafny N. The brain and the immune system: an intact immune system is essential for the manifestation of withdrawal in opiate addicted rats. *Neuroscience* 1990; 36: 285–289.
125. Ocasio F.M., Jiang Y., House S.D., Chang S.L. Chronic morphine accelerates the progression of lipopolysaccharide-induced sepsis to septic shock. *J. Neuroimmunol.* 2004; 149: 90–100.
126. Liu H.C., Anday J.K., House S.D., Chang S.L. Dual effects of morphine on permeability and apoptosis of vascular endothelial cells: morphine potentiates lipopolysaccharide-induced permeability and apoptosis of vascular endothelial cells. *J. Neuroimmunol.* 2004; 146: 13–21.
127. MacFarlane A.S., Peng X., Meissler Jr J.J. i wsp. Morphine increases susceptibility to oral *Salmonella typhimurium* infection. *J. Infect. Dis.* 2000; 181: 1350–1358.
128. Atchard C., Benard H., Gagneux C. Action de la morphine sur les propriétés leucocytaires: leuka-diagnostic du morphinisme. *Bull. Mem. Soc. Med. Hosp. Paris* 1909; 28: 958–966.
129. Peterson P.K., Sharp B.M., Gekker G., Portoghese P.S., Sannerud K., Balfour Jr H.H. Morphine promotes the growth of HIV-1 in human peripheral blood mononuclear cell cocultures. *AIDS* 1990; 4: 869–873.
130. Schweitzer C., Keller F., Schmitt M.P. i wsp. Morphine stimulates HIV replication in primary cultures of human Kupffer cells. *Res. Virol.* 1991; 142: 189–195.
131. Suzuki S., Chuang L.F., Doi R.H., Chuang R.Y. Morphine suppress lymphocyte apoptosis by blocking p-53-mediated death signal. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 308: 802–808.
132. Squinto S.P., Braquet P., Block A.L., Bazan N.G. Platelet-activating factor activates HIV promoter in transfected SH-SY5Y neuroblastoma cells and MOLT-4 T lymphocytes. *J. Mol. Neurosci.* 1990; 2: 79–84.
133. Suzuki S., Chuang L.F., Doi R.H., Chuang R. Identification of opioid-regulated genes in human lymphocytic cells by differential display: upregulation of Kruppel-like factor 7 by morphine. *Exper. Cell. Res.* 2004; 291: 340–351.
134. Ho W.Z., Guo C.J., Yuan C.S., Douglas S.D., Moss J. Methylalntrexone antagonizes opioid-mediated enhancement of HIV infection of human blood mononuclear phagocytes. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 2003; 307: 1158–1162.
135. Li Y., Merrill J.D., Mooney K. i wsp. Morphine enhanced HIV infection of neonatal macrophages. *Pediatric Research* 2003; 54: 282–288.
136. Beagles K., Wellstein A., Bayer B. Systemic morphine administration suppress genes involved in antigen presentation. *Mol. Pharmacol.* 2004; 65: 437–442.
137. Plotnikoff N., Wybran J. Methionine-enkephalin shows promise in reducing HIV in blood. *Am. Fam. Physician* 1989; 40: 234.
138. Peudenier S., Hery C., Ng K.H., Tardieu M. HIV receptors within the brain: a study of CD4 and MHC-II on human neurons, astrocytes and microglial cells. *Res. Virol.* 1991; 142: 145–149.
139. Gendelman H.E., Tardieu. Macrophages/microglia and the pathophysiology of CNS injuries in AIDS. *J. Leukoc. Biol.* 1994; 56: 387–388.

140. Yoshioka M., Bradley W.G., Shapshak P. i wsp. Role of immune activation and cytokine expression in HIV-1-associated neurologic diseases. *Adv. Neuroimmunol.* 1995; 5: 335–358.
141. Peterson P.K., Gekker G., Hu S. i wsp. Morphine amplifies HIV-1 expression in chronically infected promonocytes cocultured with human brain cells. *J. Neuroimmunol.* 1994; 50: 167–175.
142. Mahajan S.D., Schwartz S.A., Shanahan T.C., Chawda R.P., Nair M.P.N. Morphine regulates gene expression of α - and β -chemokines and their receptors on astroglial cells via the opioid m receptor. *J. Immunol.* 2002; 169: 3589–3599.
143. Chao C.C., Gekkre G., Sheng W.S., Hu S., Tsang M., Peterson P.K. Priming effect of morphine on the production of tumor necrosis factor-alpha by microglia: implications in respiratory burst activity and human immunodeficiency virus-1 expression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 269: 198–203.
144. Chao C.C., Gekkre G., Sheng W.S., Hu S., Portoghese P.S., Peterson P.K. Endogenous opioid peptides suppress cytokine-mediated upregulation of HIV-1 expression in the chronically infected promonocyte clone U1. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995; 373: 65–72.
145. Chao C.C., Gekkre G., Hu S. i wsp. Kappa opioid receptors in human microglia downregulate human immunodeficiency virus 1 expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 8051–8056.
146. Zagon I.S., McLaughlin P.J., Goodman S.R., Rhodes R.E. Opioid receptors and endogenous opioids in diverse human and animal cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987; 79: 1059–1065.
147. Zagon I.S., McLaughlin P.J. Modulation of murine neuroblastoma in nude mice by opioid antagonists. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987; 78: 141–147. Errata w: *J. Natl. Cancer Inst.* 1987; 78: 593.
148. Maneckjee R., Minna J.D. Opioid and nicotine receptors affect growth regulation of human lung cancer cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 3294–3298.
149. Scholar E.M., Violi L., Hexum T.D. The antimetastatic activity of enkephalin-like peptides. *Cancer Lett.* 1987; 35: 133–138.
150. Plotnikoff N.P., Miller G.C., Nimeh N., Faith R.E., Murgio A.J., Wybran J. Enkephalins and T-cell enhancement in normal volunteers and cancer patients. *Ann. NY Acad. Sci.* 1987; 496: 608–619.
151. Moon T.D. The effect of opiates upon prostatic carcinoma cell growth. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 153: 722–727.
152. Ishikawa M., Tanno K., Kamo A., Takayanagi Y., Sasaki K. Enhancement of tumor growth by morphine and its possible mechanism in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 1993; 16: 762–766.
153. Maneckjee R., Minna J.D. Opioids induce while nicotine suppresses apoptosis in human lung cancer cells. *Cell Growth Differ.* 1994; 5: 1033–1040.
154. Maneckjee R., Minna J.D. Characterization of methadone receptor subtypes present in human brain and lung tissues. *Life Sci.* 1997; 61: PL 333–338.