

Michael Schäfer, Shaaban A. Mousa

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Charité w Berlinie

Opioidy a progresja nowotworowa

Przedrukowano za zgodą z: *Advances in Palliative Medicine* 2009; 8, 2: 53–56

Streszczenie

Od dawna powszechnie wiadomo, że opioidy pomagają organizmowi w zmaganiach z niekorzystnymi czynnikami środowiska, uszkodzeniem tkanek, zakażeniem patogenami, zapaleniem i rozrostem nowotworowym. Opioidy wywierają działanie immunosupresyjne, które może być dobrodziejstwem w kontekście przewlekłego procesu zapalnego, jednak w odniesieniu do naprawy tkanek może być niekorzystne. Bezpośredni wpływ immunosupresyjny opioidów prawdopodobnie może ułatwiać wzrost nowotworu, jednak jeśli chodzi o ból i cierpienie, które jak wiadomo, mogą się przyczyniać do szybszego wzrostu guza poprzez zmniejszenie cytotoksyczności komórek NK, opioidy są bardzo skuteczne w zapobieganiu lokalnemu wzrostowi nowotworu, a także rozwojowi przerzutów nowotworowych. W ostatnim czasie wzrasta liczba dowodów na to, że komórki nowotworowe mają zarówno receptory opioidowe, jak i ich ligandy, czyli peptydy opioidowe, dzięki czemu opioidy prawdopodobnie mogą bezpośrednio wpływać na progresję nowotworu. Met-enkefalina zdaje się odgrywać istotną rolę, działając poprzez receptory inne niż klasyczny receptor opioidowy. Jednak konieczne są dalsze badania potwierdzające tę tezę.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2009; 3, 4: 166–169

Słowa kluczowe: ból nowotworowy, morfina, proliferacja nowotworu, komórki NK, opioidy

Wstęp

Chorzy na raka są często leczeni dużymi dawkami opioidów, na przykład morfiny, w celu uśmierzzenia bólu. Opioidowe środki przeciwbólowe działają przez ich swoiste receptory, głównie receptor opioidowy μ , wzdłuż drogi przewodzenia bólu, czyli obwodowych neuronów czuciowych, rdzenia kręgowego i mózgu [1]. Hamują one wydzielanie pobudzających neurohormonów i zmniejszają pobudliwość neuronów czuciowych, dzięki czemu ból ustępuje. Układ opioidowy składający się z receptorów i endogennych ligandów opioidowych występuje u kręgowców od ponad 400–500 milionów lat [2, 3]. Dlatego można sobie wyobrazić, że opioidy wpływają nie tylko na odczuwanie bólu, ale także na wiele innych funkcji fizjologicznych. W istocie re-

ceptory opioidowe występują także poza układem nerwowym [4]; wcześniejsze badania podkreślają rolę opioidów w zmaganiach z niekorzystnymi czynnikami środowiska (m. in. mechanicznymi, termicznymi, chemicznymi), uszkodzeniem tkanek, zakażeniu patogenami, stanie zapalnym i wzroście nowotworu [1]. Niniejsze opracowanie skupia się na immunomodulujących działaniach opioidów, a zwłaszcza ich wpływie na wzrost nowotworu i rozsiew przerzutów nowotworowych.

Wpływ opioidów na układ immunologiczny

Dyskusja dotycząca wpływu opioidów na układ immunologiczny nie jest nowa. Już w latach 80. XX wieku opublikowano wiele kontrowersyjnych wyni-

Adres do korespondencji: Michael Schäfer, MD, PhD

Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, MD, PhD, Charité University, Berlin, Germany

e-mail: micha.schaefer@charite.de

Tłumaczenie: lek. Joanna Jassem-Bobkowska



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2009, 3, 4, 166–169

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

ków badań *in vitro* [5]. Wyniki ostatnich prac prowadzonych na myszach pozbawionych genu kodującego dany receptor opioidowy przemawiają jednak za działaniem immunosupresyjnym opioidów. Ponadto długotrwałe stosowanie opioidów wiąże się z większą częstością występowania chorób zakaźnych, takich jak HIV czy gruźlica [6–8]. Wczesne doniesienia Liebeskinda i wsp. wskazywały na immunosupresyjne działanie morfiny, zależne od aktywacji ośrodkowych receptorów opioidowych i osi podwzgórze–przysadka [9]. Stwierdzono, że substancja szara okołowodociągowa mózgu zawiera szczególnie dużo receptorów opioidowych, które odpowiadają za działanie immunosupresyjne obserwowane po wstrzyknięciu opioidów [10]. Z drugiej strony opioidy wywierają także działanie immunosupresyjne poprzez receptory opioidowe zlokalizowane na różnych komórkach układu immunologicznego, takich jak granulocyty, monocyty/makrofagi i limfocyty. Po połączeniu z ligandem receptory opioidowe (typu μ , δ , κ) wiążą się z białkiem $G_{\alpha i/o}$, co w efekcie prowadzi do zmian w zakresie funkcji komórek immunologicznych [11, 12]. Ponadto obecność wszystkich peptydów opioidowych — β -endorfiny, enkefaliny i dynorfin — ich prekursorów i enzymów potrzebnych do ich przetwarzania, stwierdzana w aktywowanych granulocytach, monocytach i limfocytach sugeruje ich autoregulującą rolę [13]. Działanie immunosupresyjne jest bardziej widoczne przy długotrwałym stosowaniu opioidów i wiąże się z zanikiem grasicy oraz zahamowaniem aktywności komórek NK [14]. Zatem myszy genetycznie pozbawione (*knockout*) receptora μ w porównaniu z myszami z receptorem typu dzikiego nie wykazywały zaniku narządów limfoidalnych (grasicy, śledziony) oraz zahamowania aktywności komórek NK [15]. Spektakularnym przykładem immunosupresyjnego działania opioidów było wykazanie, że zastosowanie agonistów receptora opioidowego μ i α miało znaczący wpływ na zmniejszenie makroskopowych i mikroskopowych oznak stanu zapalnego, prawie całkowite ustąpienie nacieków z komórek układu immunologicznego oraz, co najważniejsze, znaczny spadek umieralności [16]. Działania te są częściowo efektem miejscowego wpływu opioidów na komórki układu immunologicznego, co udowodniono, stosując działające wyłącznie obwodowo opioidy, które w znaczący sposób zmniejszały objawy zapalenia stawów [17, 18]. To, czy immunosupresyjne działanie opioidów jest korzystne dla organizmu, zależy od sytuacji, w której zachodzi interakcja między opioidami a układem immunologicznym [19]. Na przykład w zapaleniu stawów i chorobach autoimmunologicznych działanie immunosupresyjne opioidów może być ko-

rzystne, natomiast w chorobach takich jak zakażenie HIV czy uzależnienie od narkotyków immunosupresyjne działanie opioidów może prowadzić do dalszych niepożądanych stanów, takich jak zakażenia czy utrudnione gojenie ran [20].

Opioidy, komórki NK a postęp choroby nowotworowej

Wyniki badań nad bezpośrednim działaniem egzogennych opioidów na wzrost nowotworu i rozsiew przerzutów nadal są sprzeczne, głównie ze względu na fakt, że większość badań prowadzono na hodowlach komórek w warunkach *in vitro*. Z jednej strony stwierdzono, że morfina ułatwia proliferację komórek nabłonka najmniejszych naczyń i angiogenezę w komórkach raka piersi [21], z drugiej strony natomiast opisywano, że morfina hamuje adhezję, nacieczenie i tworzenie przerzutów w komórkach raka jelita grubego [22]. Nie można jednak brać pod uwagę jedynie bezpośredniego działania opioidów na komórki nowotworowe, ponieważ takie podejście może nie uwzględniać do końca znacznie bardziej złożonego procesu, jakim jest wzrost guza u chorych na nowotwory.

Wzrost guza, zwłaszcza w początkowym okresie, jest nadzorowany przez układ odpornościowy. Komórki nowotworowe prezentujące zmieniony antygen powierzchniowy mogą się stać celem dla cytotoksycznych komórek NK. Proces ten zapoczątkowuje „ewolucyjny” proces selekcji złośliwych komórek przez układ odpornościowy [23]. Niektóre guzy są prawdopodobnie wrażliwe na cytotoksyczne działanie komórek NK (np. czerniaki i raki piersi) inne natomiast mniej (np. raki jelita grubego). Ból i związany z nim stres, na przykład po operacji, znacząco upośledzają aktywność komórek NK, co u ssaków silnie wpływa na wzmożone gromadzenie komórek gruczolakoraka piersi w obrębie płuc [24]. U zwierząt pozbawionych komórek NK nie udało się stwierdzić wzmożonego gromadzenia komórek nowotworowych w płucach, co wskazuje na istotny udział cytotoksycznych komórek NK w tym procesie. Ponadto liczba i aktywność komórek NK u chorych poddanych dużym zabiegom chirurgicznym była znacznie obniżona [25]. U chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka żołądka upośledzona czynność komórek NK po operacji była czynnikiem predykcyjnym wzmożonej progresji nowotworowej i rozsiewu choroby [26, 27]. Mimo że w kilku badaniach na zdrowych zwierzętach stwierdzono, że opioidy zmniejszają aktywność komórek NK [28], to wtedy, gdy powtarzano eksperymenty w warunkach operacji, występowania bólu i cierpienia, oka-

zywało się, że opioidy poprawiały upośledzoną czynność komórek NK [24, 29]. Dzięki temu rozswiergu guza był mniejszy i lepsze było przeżycie [24, 30]. W bardzo ciekawym badaniu nad komórkami czerniaka wszczepionymi myszom w okolice kończyn stwierdzono, że miejscowy wzrost nowotworu w zależności od czasu oraz przerzuty do płuc zmniejszały się istotnie po podaniu morfiny w sposób zależny od dawki i efekt ten można było odwrócić przez zastosowanie naloksonu [31]. Dlatego podobnie do immunosupresyjnego działania opioidów, które może być korzystne w odniesieniu do przewlekłego zapalenia stawów, a przynosić szkody w przypadku gojenia ran, opioidy w sytuacji braku lub pojawienia się bólu mogą pogarszać bądź wspomagać aktywność komórek NK, w tym drugim przypadku hamując wzrost nowotworu.

Ekspresja receptorów opioidowych i peptydów w tkance nowotworowej

Od niedawna istnieje coraz więcej dowodów na obecność receptorów opioidowych i ich endogennych ligandów, peptydów opioidowych, w różnych komórkach nowotworowych. Dzięki zastosowaniu badań immunohistochemicznych w linii komórkowej ludzkiego raka jelita grubego, jak również w tkance raka jelita grubego u chorych znaleziono receptory opioidowe μ , co sugeruje że opioidy mogą wpływać na rozwój nowotworu [32]. Ponadto w linii komórkowej raka piersi i w większości tkanek nowotworowych pochodzących od chorych na raka piersi stwierdzono występowanie opioidowych peptydów (głównie β -endorfiny i met-enkefaliny) oraz ich prekursorów [33, 34]. Także w liniach ludzkich komórek raka płuca znaleziono dowody na występowanie miejsc wiązania się β -endorfiny z receptorem opioidowym [35, 36]. W systematycznym badaniu różnych peptydów opioidowych i ich hamującego działania na proliferację mysich komórek nerwiaka niedojrzałego stwierdzono, że met-enkefalina była najsilniejszym peptydem opioidowym [37]. Co ciekawe, w tym samym badaniu peptydy będące pochodnymi prodynorfiny i proopiomelanokortyny nie miały istotnego wpływu na hodowane komórki. Dlatego podejrzewano, że to nie klasyczny receptor opioidowy był odpowiedzialny za właściwości antyproliferacyjne, ale receptor nowy, jeszcze niezidentyfikowany [37]. Receptor ten sklonowano i zsekwencjonowano u ludzi, szczurów i myszy i prawdopodobnie w ogóle nie jest on podobny do tradycyjnego receptora opioidowego ani żadnego innego poznanego

receptora [37]. Met-enkefalinę, dzięki jej nowo poznanej właściwości, innym niż działanie przeciwbólowe nazwano „opioidowym czynnikiem wzrostu” (OGF, *opioid growth factor*), a jej receptor — „receptorem dla opioidowego czynnika wzrostu”. W ostatnim czasie stwierdzono występowanie receptora dla OGF w kilku ludzkich tkankach nowotworowych [38, 39], a chorzy na nieoperacyjnego raka trzustki leczeni OGF nie mieli większych powikłań w pierwszej fazie badania klinicznego [40]. Mimo że wyniki tych badań są bardzo obiecujące, należy je potwierdzić także w innych grupach chorych. Podsumowując, endogenne opioidy uwalniane z komórek nowotworowych mogą w sposób autokryny oddziaływać na receptory opioidowe obecne na tych komórkach i w ten sposób wpływać na regulację wzrostu nowotworu.

Podsumowanie

Opioidy są obecne w organizmach kręgowców od ponad 500 milionów lat, pomagając w walce z niekorzystnymi czynnikami środowiska, uszkodzeniem tkanek, stanem zapalnym i wzrostem nowotworów. Istnieją przekonujące dowody na immunosupresyjne działanie opioidów, które mogą być korzystne w stanach przewlekłego stanu zapalnego, a niekorzystne — w stanach wymagających naprawy tkanek. Immunosupresyjne działanie opioidów mogłoby sprzyjać wzrostowi nowotworu, jednak w odniesieniu do bólu i cierpienia, które przyspieszają wzrost nowotworu poprzez hamowanie cytotoksyczności komórek NK, opioidy działają zdecydowanie korzystnie, spowalniając zarówno miejscowy wzrost nowotworu, jak i powstawanie przerzutów. W ostatnim czasie coraz więcej faktów przemawia za obecnością receptorów opioidowych i endogennych ligandów, peptydów opioidowych, w komórkach nowotworowych, co sugeruje wpływ opioidów na progresję nowotworową. Istotną rolę zdaje się odgrywać met-enkefalina, działając przez receptor inny niż klasyczny receptor opioidowy. Niewątpliwie potrzebne są dalsze badania potwierdzające dotychczasowe obiecujące prace.

Piśmiennictwo

1. Bodnar R.J. Endogenous opiates and behavior: 2006. *Peptides* 2007; 28: 2435–2513.
2. Dreborg S., Sundström G., Larsson T.A., Larhammar D. Evolution of vertebrate opioid receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008; 105: 15487–15492.
3. Dores R.M., Lecaude S., Bauer D., Danielson P.B. Analyzing the evolution of the opioid/orphanin gene family. *Mass. Spectrom. Rev.* 2002; 21: 220–243.

4. Wittert G., Hope P., Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 218: 877–881.
5. Bryant H.U., Bernton E.W., Holaday J.W. Immunomodulatory effects of chronic morphine treatment: pharmacologic and mechanistic studies. *NIDA Res. Monogr.* 1990; 96: 131–149.
6. Nath A., Hauser K.F., Wojna V. i wsp. Molecular basis for interactions of HIV and drugs of abuse. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2002; 31: S62–S69.
7. Chaisson R.E., Keruly J.C., Moore R.D. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 751–756.
8. Selwyn P.A., Feingold A.R., Iezza A. i wsp. Primary care for patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection in a methadone maintenance treatment program. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 761–763.
9. Shavit Y., Depaulis A., Martin F.C. i wsp. Involvement of brain opiate receptors in the immune-suppressive effect of morphine. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1986; 83: 7114–7117.
10. Hall N.R., O'Grady M.P. Menzies neuroimmunopharmacologic effects of drugs of abuse. *RA. Adv. Exp. Med. Biol.* 1991; 288: 13–23.
11. Sibinga N.E., Goldstein A. Opioid peptides and opioid receptors in cells of the immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 1988; 6: 219–249.
12. Bidlack J.M., Khimich M., Parkhill A.L., Sumagin S., Sun B., Tipton C.M. Opioid receptors and signaling on cells from the immune system. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2006; 1: 260–269.
13. Mousa S.A., Shakibaie M., Sitte N., Schäfer M., Stein C. Subcellular pathways of beta-endorphin synthesis, processing, and release from immunocytes in inflammatory pain. *Endocrinology* 2004; 145: 1331–1341.
14. 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.
15. Gavériaux-Ruff C., Matthes H.W., Peluso J., Kieffer B.L. Abolition of morphine-immunosuppression in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998; 95: 6326–6330.
16. Philippe D., Dubuquoy L., Groux H. i wsp. Anti-inflammatory properties of the mu opioid receptor supports its use in the treatment of colon inflammation. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1329–1338.
17. Binder W., Machelska H., Mousa S. i wsp. Analgesic and antiinflammatory effects of two novel kappa-opioid peptides. *Anesthesiology* 2001; 94: 1034–1044.
18. Mousa S.A., Straub R.H., Schäfer M., Stein C. Beta-endorphin, met-enkephalin and corresponding opioid receptors within synovium of patients with joint trauma, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 871–879.
19. Sharp B.M., Roy S., Bidlack J.M. Evidence for opioid receptors on cells involved in host defense and the immune system. *J. Neuroimmunol.* 1998; 83: 45–56.
20. Rook J.M., Hasan W., McCarson K.E. Morphine-induced early delays in wound closure: involvement of sensory neuropeptides and modification of neurokinin receptor expression. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 77: 1747–1755.
21. Gupta K., Kshirsagar S., Chang L. i wsp. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res.* 2002; 62: 4491–4498.
22. Harimaya Y., Koizumi K., Andoh T., Nojima H., Kuraishi Y., Saiki I. Potential ability of morphine to inhibit the adhesion, invasion and metastasis of metastatic colon 26–L5 carcinoma cells. *Cancer Lett.* 2002; 187: 121–127.
23. Ben-Eliyahu S., Page G.G., Schleifer S.J. Stress, NK cells, and cancer: still a promissory note. *Brain Behav. Immun.* 2007; 21: 881–887.
24. Page G.G., Ben-Eliyahu S. A role for NK cells in greater susceptibility of young rats to metastatic formation. *Dev. Comp. Immunol.* 1999; 23: 87–96.
25. Greenfeld K., Avraham R., Benish M. i wsp. Immune suppression while awaiting surgery and following it: dissociations between plasma cytokine levels, their induced production, and NK cell cytotoxicity. *Brain Behav. Immun.* 2007; 21: 503–513.
26. Takeuchi H., Maehara Y., Tokunaga E., Koga T., Kakeji Y., Sugimachi K. Prognostic significance of natural killer cell activity in patients with gastric carcinoma: a multivariate analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 574–578.
27. Taketomi A., Shimada M., Shirabe K., Kajiyama K., Gion T., Sugimachi K. Natural killer cell activity in patients with hepatocellular carcinoma: a new prognostic indicator after hepatectomy. *Cancer* 1998; 83: 58–63.
28. Shavit Y., Martin F.C., Yirmiya R. i wsp. Effects of a single administration of morphine or footshock stress on natural killer cell cytotoxicity. *Brain Behav. Immun.* 1987; 1: 318–328.
29. Page G.G. Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management. *AACN Clin. Issues.* 2005; 16: 302–309.
30. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat. Med.* 2006; 20: 9–15.
31. Sasamura T., Nakamura S., Iida Y. i wsp. Morphine analgesia suppresses tumor growth and metastasis in a mouse model of cancer pain produced by orthotopic tumor inoculation. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 441: 185–191.
32. Nylund G., Pettersson A., Bengtsson C., Khorram-Manesh A., Nordgren S., Delbro D.S. Functional expression of mu-opioid receptors in the human colon cancer cell line, HT-29, and their localization in human colon. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 461–466.
33. Chatikhine V.A., Chevrier A., Chauzy C. i wsp. Expression of opioid peptides in cells and stroma of human breast cancer and adenofibromas. *Cancer Lett.* 1994; 77: 51–56.
34. Brar B.K., Lowry P.J. The differential processing of proenkephalin A in mouse and human breast tumour cell lines. *J. Endocrinol.* 1999; 161: 475–484.
35. Maneckjee R., Biswas R., Vonderhaar B.K. Binding of opioids to human MCF-7 breast cancer cells and their effects on growth. *Cancer Res.* 1990; 50: 2234–2238.
36. Roth K.A., Barchas J.D. Small cell carcinoma cell lines contain opioid peptides and receptors. *Cancer* 1986; 57: 769–773.
37. Zagon I.S., Verderame M.F., McLaughlin P.J. The biology of the opioid growth factor receptor (OGFr). *Brain Res. Rev.* 2002; 38: 351–376.
38. Zagon I.S., Verderame M.F., Hankins J., McLaughlin P.J. Overexpression of the opioid growth factor receptor potentiates growth inhibition in human pancreatic cancer cells. *Int. J. Oncol.* 2007; 30: 775–783.
39. Goldenberg D., Zagon I.S., Fedok F., Crist H.S., McLaughlin P.J. Expression of opioid growth factor (OGF)-OGF receptor (OGFr) axis in human nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2008; 18: 1165–1170.
40. Smith J.P., Conter R.L., Bingaman S.I. i wsp. Treatment of advanced pancreatic cancer with opioid growth factor: phase I. *Anticancer Drugs* 2004; 15: 203–209.