

Iwona Filipczak-Bryniarska¹, Krzysztof Bryniarski²¹Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie²Katedra Immunologii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Co wiadomo o wpływie opioidów na układ immunologiczny?

What do we know about influence of opioids on immune system?

Streszczenie

Działanie opioidów na układ immunologiczny jest zjawiskiem złożonym i zależy od następujących zmiennych: typu leku opioidowego, charakteru odpowiedzi (humoralna czy komórkowa) oraz typu komórek zaangażowanych w ich przebieg. Makrofagi wydają się pełnić znaczącą rolę w modulowaniu sygnału opioidowego. Potwierdzają to wyniki badań prowadzonych przez grupę krakowską, która oceniała wpływ terapii z użyciem różnych opioidów na parametry odporności humoralnej i komórkowej. Badania z zastosowaniem morfiny, fentanylu, metadonu zostały zakończone, a nadal prowadzone są badania z użyciem oksykodonu i buprenorfiny. W pracy został przedstawiony obecny stan wiedzy z poszerzeniem o wyniki badań własnych dotyczących oddziaływania opioidów na układ immunologiczny.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 2: 59–65

Słowa kluczowe: opioidy, układ immunologiczny, odporność humoralna i komórkowa

Abstract

Opioid effects on the immune system is a complex phenomenon which depends on the following variables: type of the opioid drug, the nature of the response (humoral or cellular), and the type of cells involved in its course. Macrophages appear to play an important role in modulating the signal of the opioid.

This is confirmed by the results of research conducted by a group of researchers from Krakow, which evaluated the effect of treatment with different opioids on the parameters of humoral and cellular immunity. While studies with morphine, fentanyl, and methadone has been completed, research on oxycodone and buprenorphine are still conducted. The work will be covered by the so far obtained results of experimental usage of these opioids.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 2: 59–65

Key words: opioids, immune system, humoral and cellular immunity

Zarys funkcjonowania układu immunologicznego

Komórki układu immunologicznego człowieka, podobnie jak zwierząt, zapewniają ochronę organizmu przed chorobotwórczymi drobnoustrojami, określanymi jako patogeny. Należą do nich wirusy, bakterie, niektóre gatunki grzybów i pierwotniaków,

wielokomórkowe pasożyty (np. nicienie). Patogeny wnikają wrotami zakażenia poprzez układ oddechowcy, pokarmowy, przez uszkodzoną skórę lub drogą krwi do organizmu, a następnie rozprzestrzeniają się w ustroju zewnątrz- lub wewnątrzkomórkowo.

Potencjalny atak patogenów natrafia zarówno na naturalne fizyczne bariery ochronne organizmu gospodarza, jak również na skórę i błony śluzowe.

Adres do korespondencji: dr n med. Iwona Filipczak-Bryniarska

Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
ul. Śniadeckich 10, 31–351 Kraków

e-mail: inusia_bryniarska@yahoo.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 2, 59–65

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Ich uszkodzenie umożliwia wnikanie patogenów przez wrota zakażenia. Te nieswoiste mechanizmy barier ochronnych uzupełniane są poprzez odruchy fizjologiczne o działaniu obronnym (kichanie i kaszel — z układu oddechowego, wymioty i biegunka z przewodu pokarmowego).

Odporność organizmu można podzielić na nieswoistą (wrodzoną) i swoistą nabytą [1]. Odpowiedź nieswoista stanowi pierwszą linię obrony przed patogenami. Tworzą ją, poza barierami anatomicznymi i fizjologicznymi, także komórki układu immunologicznego, w tym fagocytyjące granulocyty (obojętno-, zasado- i kwasochłonne) i cytotoksyczne komórki szeregu limfocytnego o działaniu bójczym zwane komórkami NK (*natural killers*). Odporność nieswoistą (wrodzoną) z odpornością nabytą (swoistą), skierowaną na antygeny, funkcjonalnie łączą monocyty/makrofagi i komórki dendrytyczne (np. komórki Langerhansa) oraz limfocyty B, czyli komórki prezentujące antygen (APC, *antigen presenting cell*). Komórki te są odpowiedzialne za przygotowanie antygenów do procesu ich prezentacji względem głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*), nazywanego ludzkim antygenem leukocytnym (HLA, *human leukocyte antigens*). Stanowi on czynnik rozpoznawczy komórek ustroju i umożliwia limfocytom rozpoczęcie procesu odpowiedzi immunologicznej celem wyeliminowania konkretnych antygenów.

Wśród mechanizmów obrony wrodzonej zidentyfikowano także szereg nieswoiście działających białek o funkcji przeciwważnej — definiowanych jako białka układu dopełniacza aktywujące proces fagocytozy i działające litycznie na drobnoustroje, pojawiające się we krwi lub chłonce. Naturalnymi białkami obronnymi są także produkowane przez nabłonek defenzyny, pełniące funkcje naturalnych antybiotyków, lub obecna we łzach i ślinie laktoferyna i lizozym wykazujące własności bakteriostatyczne. Warto dodać, że odpowiedź wrodzona jest zwykle nieswoista lub niskoswoista i służy ogólnemu działaniu przeciwważnemu bez rozpoznania struktury antygeny, a jej celem nie są zazwyczaj własne struktury organizmu.

Mechanizmy odporności nieswoistej mogą działać niemal natychmiast po kontakcie z patogenem (kilka minut) i często skutecznie go eliminują, niekiedy zapobiegając wystąpieniu objawów klinicznych. Odporność ta nie pozostawia trwałej pamięci immunologicznej, ale wedle obecnej wiedzy przyczynia się istotnie do aktywacji odporności swoistej, na przykład poprzez neutralizację patogenu przez fagocytyjące neutrofile i przygotowanie go do procesu prezentacji przez komórki APC [1].

Limfocyty T i B, które są podstawowymi komórkami układu immunologicznego zaangażowanymi

w mechanizmy odporności swoistej, dojrzewają w centralnych narządach limfatycznych, odpowiednio w grasicy i szpiku kostnym czerwonym. Szpik ten dodatkowo stanowi narząd krwiotwórczy, w którym powstają erytrocyty, płytki krwi i inne leukocyty szeregu mieloidalnego (granulocyty i monocyty). Z narządów centralnych, w których limfocyty dojrzewają, przedostają się do krwi i są rozprowadzane do obwodowych narządów limfatycznych (między innymi do węzłów i grudek chłonnych, migdałków, śledziony), gdzie podlegają procesom indukcji odpowiedzi immunologicznej.

Odpowiedź immunologiczna swoista w swojej pierwotnej formie, przy pierwszym kontakcie z danym antygenem, rozwija się wolno. Do wytworzenia pierwszych czynników efektorowych pierwotnej odpowiedzi, przeciwciał w odpowiedzi humoralnej lub efektorowych uczulonych antygenem limfocytów T potrzeba zwykle 3–6 dni, z uwagi na złożony i precyzyjny mechanizm przebiegu pierwotnej odpowiedzi. W jej skład wchodzi procesy prezentacji antygeny, różnicowania się i dojrzewania populacji limfocytów wymagające udziału różnorodnych molekularnych i cytokinowych sygnałów, prowadzących do aktywacji procesów wewnątrzkomórkowych, zakończonych antygenowo-swoistą próbą neutralizacji i eliminacji patogenego antygeny. Pierwotna odpowiedź immunologiczna indukowana antygenami T-zależnymi (wymagającymi udziału limfocytów T pomocniczych do ich rozpoznania), pozostawia w konsekwencji trwałą pamięć immunologiczną zarówno humoralną (limfocyty B pamięci), jak i komórkową (swoiste dla antygenów limfocyty T pamięci). Warto zaznaczyć, że swoista odporność komórkowa pozostaje pod ścisłą kontrolą różnorodnych limfocytnych układów regulacyjnych. Dodatkowo należy wspomnieć, że działanie układu immunologicznego jest modulowane aktywacją układu nerwowego i układu gruczołów wydzielania wewnętrznego (endokrynnego), które wspólnie zapewniają prawidłowe funkcjonowanie i utrzymanie homeostazy i dobrostanu organizmu [2, 3].

Za swoistą obronę organizmu typu komórkowego odpowiedzialne są 3 populacje limfocytów T dojrzewających w grasicy:

- stara filogenetycznie populacja limfocytów cytotoksycznych T z receptorami antygenowymi TCR1 $\gamma\delta$,
- populacja cytotoksycznych limfocytów TCD8⁺ z receptorami antygenowymi TCR2 — obie populacje mediują klasyczną odporność komórkową,
- populacja limfocytów TCD4⁺ Th1, która wraz z makrofagami aktywuje mechanizmy komórkowej odporności alergicznej [4].

Limfocyty T CD4⁺ pomocnicze (Th1, Th2) uczestniczą w zależnej od cytokin wzajemnej regulacji pro-

cesów odpowiedzi immunologicznej, zwanej polaryzacją odpowiedzi immunologicznej. Subpopulacja Th2 bierze udział w aktywacji pierwotnej odpowiedzi humoralnej na antygeny T-zależne z udziałem limfocytów B2 [1].

Swoistą dla antygenów odporność humoralną mediują limfocyty B (subpopulacje B1 i B2). Subpopulacja limfocytów B1 zlokalizowana w przestrzeniach surowicznych jest indukowana antygenami T-niezależnymi, o charakterze polisacharydów lub polilipidów, które w swej polimerycznej budowie indukują szybką odpowiedź humoralną limfocytów B1 w postaci produkowanych przez nie niskoswoistych przeciwciał klasy IgM. Limfocyty B1 nie tworzą komórek pamięci, stąd też po każdorazowej indukcji antygenem ich odpowiedź ma zawsze charakter pierwotny.

Na powierzchni limfocytów B znajdują się receptory identyfikujące antygeny określane jako BCR (*B-cell receptors*), będące formą przeciwciał klasy IgM lub IgD rozpoznających antygeny natywne. O potencjalnej zdolności receptorowego rozpoznawania antygeny przez limfocyty T i B decyduje różnorodność i swoistość budowy receptorów TCR i BCR. Różnorodność ta jest wynikiem procesu rekombinacji genów segmentowych (V, D, J; kodujących części zmienne tych receptorów), przebiegającego w okresie dojrzewania limfocytów T w grasicy i limfocytów B w szpiku kostnym. Limfocyty B2 aktywowane są przy udziale limfocytów Th2 antygenami T-zależnymi, które docierają do określonego lokalnego narządu limfatycznego w formie rozpuszczalnej, z limfą do węzłów chłonnych oraz z krwią do śledziony [1].

O ile limfocyty B swymi receptorami BCR rozpoznają antygeny w ich formie natywnej, to limfocyty T rozpoznają antygeny, które wcześniej podlegają obróbce w wyspecjalizowanych komórkach APC. Do APC należą komórki dendrytyczne, ale także populacja monocytów/makrofagów, a w odporności humoralnej często limfocyty B. Komórki APC zasiedlają miejsca potencjalnego zakażenia i aktywacji układu immunologicznego (wrota zakażenia), jak również są obecne w obwodowych narządach limfatycznych. W narządach tych dochodzi do aktywacji pierwotnej odpowiedzi komórkowej i humoralnej.

Produkowane przez limfocyty Th1 i Th2 cytokiny (interleukiny), pobudzają limfocyty B2 do podziałów i różnicowania się [z udziałem mechanizmów mutacji punktowych genów kodujących części zmienne przeciwciał (V, D, J), a także cytokinozależnego procesu przełączania klas immunoglobulin (z IgM do IgG, IgA lub IgE)] do dojrzałych limfocytów B efektorowych, produkujących w układzie krążenia klasy przeciwciał IgG; wysokiej swoistości wydzielnicze IgA2 (sIgA) na śluzówkach czy IgE w podśluzówkach. Komórkami

efektorowymi produkującymi, ale też wydzielającymi przeciwciała do płynów tkankowych, są plazmocyty, powstające z dojrzałych limfocytów B. Plazmocyty uczestniczą w aktywnej eliminacji antygenów poprzez ich neutralizację w kompleksach immunologicznych, które mogą indukować klasyczną drogę aktywacji dopełniacza, prowadząc do perforacji błony komórek docelowych, często patologicznych, na których kompleksy się znajdują i w konsekwencji mogą być fagocytowane przez komórki żerne. Pozostałe dojrzałe limfocyty B nieuczestniczące w bieżącej odpowiedzi humoralnej stanowią limfocyty B pamięci (*memory B-cells*) zdolne do ponownej aktywacji i do tworzenia dojrzałych, swoistych przeciwciał w przypadku kolejnego procesu zakażenia analogicznym antygenem.

Limfocyty T wykazują ekspresję antygenowo-swoistych receptorów TCR (*T-cell receptors*), które rozpoznają peptydowe determinanty antygeny powstałe ze zdegradowanych wewnątrzkomórkowo w procesie przetwarzania (*processingu*) dużych patogennych antygenów białkowych. Powyższe determinanty antygeny, o charakterze kilku-, kilkunasto-aminokwasowych odcinków peptydowych, prezentowane są na powierzchni MHC klasy I (w klasycznej odporności cytotoksycznej z udziałem limfocytów Tc CD8⁺) lub MHC klasy II w przypadku odporności komórkowej alergicznej lub odpowiedzi humoralnej z udziałem limfocytów Th CD4⁺. W zakresie populacji limfocytów pomocniczych można wyróżnić limfocyty T regulatorowe (*regulatory T cells*) i Th17. Pierwsze wykazują działanie modulujące aktywację immunologiczną i są zwykle konieczne do tłumienia cytotoksycznej odpowiedzi skierowanej przeciwko antygenom własnym organizmu, a także antygenom niechorobotwórczym. Limfocyty Th17 są istotną populacją aktywnie walczącą z przetrwałymi ciężkimi zakażeniami bakteryjnymi (np. krętkowice) i grzybiczymi (np. aspergiloza). Chroniczność tych zakażeń często prowadzi do powikłań autoimmunizacyjnych, w których główną rolę pełni populacja limfocytów Th17 aktywowana autoantygenami, uwalnianymi z tkanek niszczonej przez patogeny w procesie przewlekłego zakażenia. Patogeny aktywujące pobudzenie limfocytów Th17 bezwzględnie wymagają zastosowania skutecznej farmakoterapii w celu zahamowania procesów zapalnych fazy przewlekłego zapalenia. Zaniechanie tych działań może prowadzić do autoimmunizacji, a czasem do alergizacji [1].

Gdy czynnik chorobotwórczy przełamuje bariery ochronne i wnika do organizmu doprowadza do reakcji zapalnej w miejscu jego działania z towarzyszącymi objawami miejscowymi, takimi jak: ból, zaczerwienienie, obrzęk, ocieplenie i upośledzenie funkcji danego narządu. Mechanizmy powstające w przebiegu reakcji odpornościowej umożliwiają prawidłowe rozpozna-

nie i rozróżnienie czynników infekcyjnych i komórek obcych od czynników nieszkodliwych i komórek własnych organizmu. Te ostatnie aktywują fizjologiczny stan tolerancji. Warto nadmienić, że jako obce rozpoznawane są także komórki własne, które uległy transformacji nowotworowej oraz nieprawidłowo dobrane przeszczepy, niezgodne pod względem antygenów MHC. W każdy z tych procesów zaangażowane są odmienne typy komórek, spełniające swoje funkcje za pośrednictwem wyspecjalizowanych dróg aktywacji, rozwoju i dojrzewania reakcji odporności i wydajnej reakcji efektorowej eliminującej stan zapalny. Po wykształceniu swoistej odporności na patogen i po jego wyeliminowaniu dochodzi do stopniowego wygaszenia odpowiedzi immunologicznej, w czym biorą udział populacje limfocytów regulacyjnych i inne mechanizmy regulacyjne skojarzonych układów odporności, hormonalnego i nerwowego [1, 2].

Opioidy a układ immunologiczny

Celem niniejszej pracy jest analiza obecnego stanu wiedzy na temat oddziaływania opioidów na parametry układu immunologicznego, ze szczególnym uwzględnieniem ich bezpośredniego działania na receptory opioidowe komórek immunologicznych (immunocytów). Makrofagi, wykazujące ekspresję receptorów dla opioidów na błonie komórkowej, stanowią istotną populację immunocytów, których funkcja immunologiczna modulowana jest w terapii opioidami zarówno w odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej [5]. Funkcje immunologiczne makrofagów, podlegające modyfikacji w obecności opioidów, stały się celem badań grupy krakowskiej.

Nie ma jednolitego modelu badania odpowiedzi układu immunologicznego regulowanej działaniem opioidów. Prowadzone wcześniej badania były zwykle cząstkowe i dotyczyły modelu *in vitro*, a to wiązało się z niepełną oceną odpowiedzi immunologicznej. Właściwy obraz oddziaływania leku na odpowiedź odpornościową, przebiegającą w żywym organizmie, możliwy jest przy współdziałaniu systemów regulacyjnych tworzonych przez 3 układy: nerwowy, hormonalny i immunologiczny [2, 3, 6]. W dotychczasowych badaniach *in vitro* dopuszczano stosowanie oddziałujących na komórki dawek leków, które wydawały się odpowiednie dla poziomu sygnalizacji komórkowej, wielokrotnie wyższych od stosowanych terapeutycznie w żywym organizmie. W praktyce badawczej *in vitro* stosowane wysokie dawki leków, oddziałujące na znaną określoną liczbę komórek, były znacznie większe w stosunku do dawek podawanych *in vivo*, koniecznych do fizjologicznej aktywacji komórek w organizmie. W badaniach przeprowadzonych przez

krakowski zespół populacje komórek układu immunologicznego stymulowano opioidami w żywych organizmach zwierząt doświadczalnych, a sygnał aktywacyjny pochodzący od tych leków badano funkcjonalnie testami *in vitro*. Na izolowanych od zwierząt leczonych opioidami komórkach nie stosowano ponownie opioidów w testach immunologicznych, a sygnalizacja opioidowa przekazywana była receptorowo. Wpływ tych leków miał charakter pobudzenia, któremu badane populacje podlegały w żywych organizmach dawców poprzez ich swoiste receptorowe oddziaływania [2, 3, 7]. Dzięki tym zabiegom prezentowane modele testów odnoszą się do faktycznych dawek stosowanych *in vivo*, porównywanych z terapeutycznie stosowanymi dawkami leków. Z uwagi na podobieństwo układu odpornościowego człowieka i myszy badania wpływu opioidów na parametry owego układu były prowadzone na modelu mysim.

Szczegółowa analiza doniesień z piśmiennictwa dotyczących wpływu opioidów na parametry układu immunologicznego wykazała wybiórczość wiedzy w tym temacie i skłoniła autorów do przeprowadzenia szeregu badań eksperymentalnych, na przykład oddziaływania opioidów na makrofagi, jako komórek układu immunologicznego zaangażowanych w różnorodne formy odpowiedzi immunologicznej (APC w odporności humoralnej na antygeny korpuskularne, APC i komórki efektorowe w alergicznej odporności komórkowej, a także fagocyty biorące udział w nieswoistej odporności komórkowej).

Według pracy Pergolizzi i wsp. oraz ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w dotychczasowych badaniach wykazano supresyjny wpływ morfiny oraz fentanylu na układ immunologiczny, co obserwowano w modelu zwierzęcym i praktyce klinicznej [8]. Wyniki innych badań nie potwierdziły supresyjnego działania buprenorfiny, hydromorfonu i oksykodonu na parametry odporności u zwierząt [9–13]. Wyniki badań dotyczące wpływu metadonu na parametry układu immunologicznego u zwierząt były niespójne i rozbieżne, a w piśmiennictwie nie ma danych na temat oddziaływania metadonu na odporność w praktyce klinicznej [14, 15].

W ostatnich latach pojawiają się informacje wskazujące na możliwość działania opioidów na układ immunologiczny nie tylko immunosupresyjnie, ale i immunostymulująco. Badacze wskazują na możliwość zróżnicowanego efektu działania tych leków u pacjentów z bólem przewlekłym. Warto jednak zaznaczyć, że dotychczasowe badania nie były prowadzone wielokierunkowo, oceniano w nich tylko wybrane parametry odpowiedzi immunologicznej, głównie sekrecji cytokinowej [16]. Badania przeprowadzone przez grupę krakowską początkowo dotyczyły analizy trzech

opiodów stosowanych w praktyce klinicznej (morfiny, fentanylu, metadonu), a wyniki zostały opublikowane w 2012 roku w piśmie „Pharmacological Reports” [3]. Efekty dalszych prac badawczych, dotyczących wpływu dwóch kolejnych opioidów (oksykodonu i buprenorfiny) na parametry układu immunologicznego będą opublikowane po ich zakończeniu. Wstępne wnioski w oparciu o wyniki badań prezentowanych w postaci doniesienia zjazdowego zostały ujęte w niniejszej pracy.

W badaniach grupy krakowskiej określano wpływ opioidów na regulację odporności przez makrofagi, poddane działaniu opioidów u dawców tych komórek. Badania dotyczyły oceny komórkowej odpowiedzi nieswoistej, swoistej odpowiedzi humoralnej z udziałem makrofagów prezentujących antygen korpuskularny krwinki czerwonej barana, a także swoistej alergicznej odpowiedzi komórkowej (w modelu nadwrażliwości kontaktowej na chlorek pikrylu) [3].

Wpływ opioidów na odporność nieswoistą

W badaniach *in vivo* wykazano, że poddawanie makrofagów działaniu opioidów istotnie pobudza proces tworzenia rodników tlenowych, co najsilniej wyraża się w obecności sygnału buprenorfiny, jako wyraz aktywacji neutralizacji antygenów, w porównaniu z grupą kontrolną, w której makrofagi pozyskiwano od zwierząt nieleczonych opioidami. Ekspresja markerów powierzchniowych komórek odpowiedzialnych za proces fagocytozy była upośledzona (w grupach, w których stosowano morfinę czy metadon) lub pozostawała niezmienną (w grupie, w której makrofagi poddawano działaniu fentanylu lub oksykodonu). Jedynie w przypadku oddziaływania buprenorfiny na makrofagi wykazano nasilenie ekspresji markerów odpowiedzialnych za proces fagocytozy ułatwionej ($Fc\gamma RIII$, C_3R).

Aktywność sekrecyjną makrofagów poddawanych działaniu opioidów mierzono jako stężenie cytokin prozapalnych (IL-6, IL-12 i $TNF-\alpha$) lub przeciwzapalnych ($TGF-\beta$ i IL-10) w nadsączach z hodowli bez ich stymulacji lub w obecności zastosowanego *in vitro* lipopolisacharydu (LPS) jako stymulatora receptorów toll-podobnych (TLR, *toll-like receptor*). W badaniach *in vivo* wykazano, że poddawanie makrofagów działaniu leków opioidowych nie nasila produkcji cytokin prozapalnych, co odzwierciedla terapeutyczne zastosowanie opioidów. Zastosowanie stymulacji prozapalnej z użyciem LPS do aktywacji wydzielania cytokin prozapalnych istotnie wzmacnia ów proces, jednak obecność sygnałów opioidowych nasila istotnie zwrotny sygnał hamowania pochodzący od wydzielanych w konsekwencji sygnału prozapalnego cytokin przeciwzapalnych IL-10 lub i $TGF-\beta$. Można to wiązać z działaniem przeciwzapalnym opioidów w obecności stanu zapalnego (schorzenia nowotworowe, metabo-

liczne, zakaźne, depresja) [1, 6, 15, 17].

Działanie przeciwzapalne uwidacznia się także zahamowaniem ekspresji markerów powierzchniowych odpowiedzialnych za prezentację antygeny (w tym MHC klasy II, CD14, CD80 i CD 86) na powierzchni makrofagów pochodzących od dawców, którym podawano morfinę, metadon lub fentanyl. W badaniach pilotażowych nie wykazano takiej tendencji w oddziaływaniu buprenorfiny. W przypadku oksykodonu ekspresja opisywanych markerów jest wprawdzie niższa, ale jednak zbliżona do wartości kontrolnych makrofagów niepoddawanych terapii opioidami, co może różnicować oddziaływanie tych leków na parametry odporności.

Wpływ opioidów na pierwotną odpowiedź komórkową (nadwrażliwość kontaktowa)

W wynikach badań własnych wykazano, że zastosowanie morfiny w aktywnym uczuleniu haptentem nie wykazuje istotnego wpływu na proces indukcji uczulenia, natomiast stymuluje fazę efektorową nadwrażliwości kontaktowej [3]. Podobne obserwacje poczynili Nelson i Lysle [18] oraz Sacerdote [19]. Fentanyl nie wpływa na proces indukcji, ani nie wzmacnia uczulenia, czyli nie ma znaczącego wpływu na fazę efektorową. Metadon wzmacnia mechanizmy fazy uczulenia — aktywuje wczesną fazę indukcji w reakcji nadwrażliwości kontaktowej, zwiększając uczulenie na haptenty (pierwszy kontakt z alergenem) oraz hamuje reakcję efektorową w CHS. W biernym transferze komórek efektorowych CHS metadon znacząco hamuje proces aktywacji CHS w porównaniu z morfiną. Co więcej, działanie metadonu na makrofagi manifestuje się wyraźnym zahamowaniem rozwoju objawów reakcji CHS u biorców tych komórek znakowanych haptentem [3].

Wpływ opioidów na pierwotną odpowiedź humoralną

Długotrwałe stosowanie morfiny, fentanylu i metadonu u zwierząt laboratoryjnych aktywuje istotną supresję pierwotnej odpowiedzi humoralnej z zaznaczonym ograniczeniem jej dojrzewania (zahamowanie przełączania klas przeciwciał IgM do IgG) [3, 7]. W prowadzonych w przeszłości przez Lefkowitz i Chianga [20] badaniach na zwierzętach poddawanych terapii jedynie morfiną wykazano podobne wyniki bez analizy mechanizmu tej supresji. Wstępne wyniki badań prowadzonych przez grupę krakowską nad buprenorfiną i oksykodonem wykazały zdolność buprenorfiny do wzmożenia odpowiedzi humoralnej badanej testem łysinek oraz nieznamienną statystycznie tendencję aktywacji odpowiedzi humoralnej wyrażonej oceną miana swoistych przeciwciał. Natomiast oksykodon nieznacznie wzmacnia wczesną odpowiedź humoralną, co jest spójne z wynikami innych autorów [21,

22]. Warto jednak zaznaczyć, że zastosowany model badawczy różnił się od przedstawionego powyżej i dotyczył oceny wpływu oksykodonu na parametry poszczepiennej odpowiedzi humoralnej u ludzi.

Wyniki wcześniejszych badań Delgado-Valeza i wsp. [23] oraz Yahya i Watsona [25] dowodzą wpływu opioidów na zahamowanie procesu fagocytozy nierozpuszczalnego antygeny, co wiąże się z obniżeniem aktywności jego prezentacji [3, 7]. Terapia z użyciem morfiny, fentanylu lub metadonu prowadzi zwykle do zaburzeń dojrzewania pierwotnej odpowiedzi humoralnej [3, 7, 24, 25]. Zastosowanie oksykodonu lub buprenorfiny nie wykazuje takich zmian w odpowiedzi humoralnej [21].

Bardzo ważna jest ocena wpływu opioidów na funkcję immunologiczną, ponieważ układ odpornościowy odgrywa istotną rolę zarówno w procesach fizjologicznych, jak i chorobowych.

Liang i wsp. [16] przytaczają pierwszy przegląd badań farmakologicznych opisanych przez Sibinga i Goldsteina w 1988 roku dotyczący trzech klasycznych receptorów opioidowych (μ , δ i κ), należących do białek receptorowych G (protein G), których ekspresję wykazano zarówno w centralnym układzie nerwowym, jak i na obwodzie, w tym w komórkach układu immunologicznego. Dotychczas sugerowano, że leki opioidowe działają supresyjnie na układ odpornościowy, ale przegląd przeprowadzonych badań dowodzi, że mogą one działać dwukierunkowo. Mechanizm tego oddziaływania nie jest znany. Liang i wsp. analizując dostępne piśmiennictwo wykazali, że różne opioidy i odmienne sposoby ich podania mogą wykazywać zróżnicowane działanie na układ immunologiczny w tym działanie immunosupresyjne, immunostymulujące lub oba efekty jednocześnie [16, 21, 26].

Niektóre opioidy, w tym fentanyl, metadon, lo-peramid czy endorfiny, mogą aktywować efekt przeciwzapalny z udziałem IL-4 na limfocyty T. Natomiast morfina i buprenorfina wykazują jednokierunkowe efekty aktywacji receptorów opioidowych μ , w tym również na komórkach układu immunologicznego w leczeniu bólu o przewlekłym charakterze [16, 26]. Badania prowadzone z udziałem pacjentów leczonych opioidami z powodu silnych, przewlekłych dolegliwości bólowych wykazują proporcjonalny do długości terapii wzrost ekspresji receptorów opioidowych na limfocytach T i B [26]. Metenkefalina w badaniach farmakologicznych działa wybiórczo poprzez receptor opioidowy δ , czasem jednak łącząc swą aktywność z równoległą stymulacją cytokin prozapalnych IL-2 lub IFN- γ , prowadząc do aktywacji limfocytów T pomocniczych wykazujących ekspresję receptorów CD4 [26].

Metadon wykazuje wielokierunkowe działanie: jest silnym agonistą receptora opioidowego μ , niekom-

petycyjnym antagonistą receptora NMDA, agonistą receptora opioidowego δ (analgeza rdzeniowa) oraz inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny w synapsach. Złożony mechanizm prowadzi do zróżnicowania obserwowanych efektów immunologicznych ze względu na ich wzajemne powiązanie regulacyjne z działaniem układów nerwowego i endokrynnego [3].

Podsumowując warto zauważyć, że opioidowy efekt przeciwbólowy może być również skutkiem zahamowania aktywacji prozapalnej sygnalizacji opioidowej w komórkach układu odporności, w tym w makrofagach [2].

Wnioski

Wpływ opioidów na układ immunologiczny jest zjawiskiem złożonym i nie można go wyjaśnić pojedynczym mechanizmem. Dotyczy różnych populacji komórek immunokompetentnych, charakteryzujących się ekspresją receptorów opioidowych. Przedstawione w pracy krakowskiej grupy badaczy eksperymenty oceniały wpływ opioidów na makrofagi, które pełnią ważną rolę w modulacji procesu indukcji odpowiedzi immunologicznej. Warto zauważyć, że na końcowy efekt terapii opioidami i na stan układu odpornościowego wpływają także różnice własności fizykochemicznych i aktywności farmakokinetycznej pomiędzy opioidami. Zgodnie z zasadami medycyny translacyjnej dokonano oceny możliwych efektów klinicznych wynikających z oddziaływania poszczególnych opioidów na układ immunologiczny u pacjentów.

Wyniki badań grupy krakowskiej wykazały, że długotrwałe podawanie zwierzętom morfiny, fentanylu oraz metadonu prowadzi do istotnej supresji pierwotnej odpowiedzi humoralnej i moduluje odporność komórkową. Morfina działa supresyjnie na układ immunologiczny, aktywuje nadwrażliwość kontaktową, ale wynika to z jej struktury jako czynnika uczulającego, a nie mechanizmu zależnego od ekspresji receptorów opioidowych na komórkach układu immunologicznego.

Metadon wykazuje umiarkowane działanie supresyjne, a fentanyl silne. We wstępnych wynikach badań zasugerowano, że buprenorfina i oksykodon wykazują słabszą aktywność immunoregulacyjną, nie powodują zahamowania odpowiedzi jak fentanyl i morfina, powodują mniej zaburzeń w zakresie odporności. Leki te, szczególnie buprenorfina, wzmagają odpowiedź humoralną. Ma to odzwierciedlenie w praktyce klinicznej. Pacjent przyjmujący powyższe opioidy będzie sobie lepiej radził z zakażeniami pozakomórkowymi, lepiej odpowiadał na szczepienia, a profilaktyka będzie u niego korzystniejsza. Wyniki wstępnych badań nad oksykodonem i buprenorfiną prowadzonych przez

grupę krakowską na modelu zwierzęcym są obiecujące. Wykazano w nich potencjalną rolę tych opioidów jako leków o własnościach immunomodulujących.

Patrząc z perspektywy klinicysty optymalnym wydaje się potwierdzenie tej roli leków opioidowych w randomizowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów przyjmujących leki opioidowe w korelacji wyników z odpowiednimi kontrolnymi grupami pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Immunologia. Funkcje i zaburzenia układu immunologicznego. Wydawnictwo Edra Urban & Partner, Wrocław 2015.
2. Filipczak-Bryniarska I., Bryniarski K., Woron J., Wordliczek J. Mechanizmy przewodzenia bólu. Rola układu odpornościowego w regulacji odczuwania bólu. *Anestezjol. Ratown.* 2010; 4: 99–108.
3. Filipczak-Bryniarska I., Nowak B., Sikora E. i wsp. The influence of opioids on the humoral and cell-mediated immune responses. The role of macrophages. *Pharmacol. Rep.* 2012; 64: 1200–1215.
4. Kaplan D.H., Igyarto B.Z., Gaspari A.A. Early immune events induction in the induction of allergic contact dermatitis. *Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12: 114–124.
5. Nazimek K., Bryniarski K. Aktywność biologiczna makrofagów w zdrowiu i w chorobie. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2012; 66: 507–520.
6. Nazimek K., Filipczak-Bryniarska I., Bryniarski K. Rola leków, egzosomów i cząsteczek miRNA w modulacji aktywacji immunologicznej makrofagów *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2015; 69: 1114–1129.
7. Filipczak-Bryniarska I. Badania wpływu opioidów na aktywację nadwrażliwości kontaktowej i odpowiedź humoralną u myszy. Rola makrofagów. Praca doktorska. Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Wydział Lekarski, Kraków 2013.
8. Pergolizzi J., Boger R.H., Budd K. i wsp. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel; with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008; 8: 287–313.
9. Coaccioli S., Cato L., Panaccione A., Crapa M.E., Paladini A., Marinangeli F. Hydromorphone does not influence the immune response in patients affected by chronic pain. *Clin. Ter.* 2013; 164: e97–99.
10. Guttler K., Sabatowski R. Differenzialtherapeutische Aspekte in der Schmerztherapie mit retardierten, oralen, stark wirksamen Opioiden. Applikationsintervalle, Metabolismus und Immunosuppression. *Schmerz* 2008; 22: 562–570.
11. LeVier D.G., Brown R.D., Musgrove D.L. i wsp. The effect of methadone on the immune status of B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1995; 24: 275–284.
12. Limirol E., Gaspari L., Panerai A.E., Sacerdote P. Differential morphine tolerance development in the modulation of macrophage cytokine production in mice. *J. Leukoc. Biol.* 2002; 72: 43–48.
13. Meserve J.R., Kaye A.D., Prabhakar A., Urman R.D. The role of analgesics in cancer propagation. *Best Pract. Res. Clin. Anaest.* 2014; 28: 139–151.
14. Boland J.W., Foulds G.A., Ahmedzai S.H., Pockley A.G. A preliminary evaluation of the effects of opioids on innate and adaptive human *in vitro* immune function. *BMJ Support. & Palliat. Care* 2014; 4: 357–367.
15. Boland J.W., McWilliams K., Ahmedzai S.H., Pockley A.G. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review. *Br. J. Cancer* 2014; 111: 866–873.
16. Liang X., Liu R., Chen C., Ji F., Li T. Opioid system modulates the immune function: a review. *Transl Perioper Pain Med.* 2016; 1: 5–13.
17. Nazimek K., Kozłowski M., Bryniarski P. i wsp. Repeatedly administered antidepressant drugs modulate humoral and cellular immune response in mice through action on macrophages. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016; 241: 1540–1550.
18. Nelson C.J., Lysle D.T. Morphine modulation of contact hypersensitivity response: characterization of immunological changes. *Clin. Immunol.* 2001; 115: 101–110.
19. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* 2008; 2: 14–18.
20. Lefkowitz S.S., Chiang C.Y. Effects of certain abused drugs on hemolysin forming cells. *Life Sci.* 1975; 17:1763–1768.
21. Filipczak-Bryniarska I., Nazimek K., Nowak B., Woron J., Wordliczek J., Bryniarski K. Buprenorphine, but not oxycodone, enhances humoral immune response in mice by activation of macrophages. Abstracts of the 4th European Congress of Immunology — ECI 2015. Vienna, Austria: 386–387 (P.D.18.12.).
22. Laudenbach M., Baruffaldi F., Vervacke J.S. i wsp. The frequency of naïve and early-activated hapten-specific B cell subsets dictates the efficacy of a therapeutic vaccine against prescription opioid abuse. *J. Immunol.* 2015; 194: 5926–5936.
23. Delgado-Valez M., Lugo-Chinchilla A., Lizardo L. i wsp. Chronic exposure of human macrophages *in vitro* to morphine and methadone induces a putative tolerant/dependent state. *J. Neuroimmunol.* 2008; 196: 94–100.
24. Vassou D., Bakogeorgou E., Kampa M., Dimitriou H., Hatzoglou A., Castanas E. Opioids modulate constitutive B-lymphocyte secretion. *Int. Immunopharmacol.* 2008; 8: 634–644.
25. Yahya M.D., Watson R.R. Immunomodulation by morphine and marijuana. *Life Sci.* 1987; 41:250–2510.
26. Tahamtan A., Tavakoli-Yaraki M., Mokhtari-Azad T. i wsp. Opioids and viral infections: A double edged sword. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 970.