

اثر متقابل بالقوه بین اپیوئیدها و گیرنده TLR-4

نسرین زارع^{۱،۲*} (Ph.D)، گلناز وثاقتی^۳ (Ph.D)، مرجان پورهادی^۴ (M.D)، شقایق حق جوی جوانمرد^{۵،۴} (Ph.D, M.D)

۱- دانشکده پزشکی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

۲- مرکز توسعه تحقیقات بالینی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

۳- مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نسرین زارع: zarenasrin@gmail.com

چکیده

هدف: مصرف اپیوئیدها با دوز بالا می تواند منجر به تحمل فیزیولوژیک، پردردی، بی حرکتی دستگاه گوارش، اعتیاد، تضعیف تنفسی، پیشرفت تومور و مهار سیستم ایمنی شود. به نظر می رسد برخی از این اثرات نامطلوب اپیوئیدها ممکن است توسط سیگنالینگ TLR-4 ایجاد شود. TLRs، خانواده ای از گیرنده های تشخیص الگو، شامل ۱۰ عضو در انسان است. TLR-4 روی سلول های ارائه دهنده آنتی ژن و همچنین انواع دیگر سلول ها مانند سلول های اندوتلیال، سلول های مزانشیال، فیبروبلاست ها، سیستم عصبی مرکزی و ... وجود دارد. با اتصال لیگاند ها به TLRs، این ریسپتورها مسیرهای سیگنالینگ را راه اندازی و NF- κ B، IRFs یا MAP کینازها را فعال و التهاب را القاء می کنند. هدف از انجام این مطالعه بررسی تداخل بالقوه بین اپیوئیدها و TLR-4 در CNS، دستگاه گوارش، سرطان و سیستم ایمنی است.

روش جستجو: جستجوی PubMed، Embase، Scopus، web of Sciences و Google scholar برای تمامی مطالعات مرتبط منتشر شده انجام شد. در مجموع ۵۱۳ مقاله به دست آمده از جستجوی اولیه پایگاه داده که شامل مطالعات in vitro، in vivo می باشند برای نوشتن این مقاله مروری انتخاب شدند.

یافته ها: بررسی جامع مطالعات نشان داد که استفاده از اپیوئیدها برای کاهش درد ممکن است اثرات نامطلوبی مانند تحمل آنالژزیک، پردردی یا هایپرآلژزی، پیشرفت سرطان و سرکوب سیستم ایمنی را القاء کنند. برخی از مطالعات نشان داده اند که این اثرات ممکن است به دلیل تغییر در سطح بیان و مسیر سیگنالینگ TLR-4 باشد. تعمیم پذیری نتایج به دلیل ناهمبستگی یافته ها محدود بود.

نتیجه گیری: مطالعات بیشتری برای روشن شدن اثرات اپیوئیدها با واسطه TLR-4 بر بیولوژی یا مراحل بیماری و همچنین نقش انواع مختلف اپیوئیدها، دوز مناسب و مواجهه در زمینه های مختلف مورد نیاز است. طراحی داروی کاندید و انجام بسیاری از مطالعات فرمولاسیون برای بیماری های مختلف و مراحل مختلف بیماری می تواند با درمان مؤثر و مدیریت درد همراه باشد.

واژه های کلیدی: اپیوئیدها، گیرنده های اپیوئید، عوارض جانبی مرتبط با اپیوئیدها، TLR-4



The potential interplay between Opioid and the Toll-Like Receptor 4 (TLR-4)

Nasrin Zare (Ph.D)^{1,2*}, Golnaz Vaseghi (Ph.D)³, Marjan Pourhadi (M.D)⁴, Shaghayegh Haghjooy Javanmard (M.D, Ph.D)^{4, 5}

1- School of Medicine, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- Clinical Research Development Centre, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

3- Isfahan Cardiovascular Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Applied Physiology Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Nasrin Zare: zarenasrin@gmail.com

Introduction: Use of high-dose opioids could lead to physiologic tolerance, hyperalgesia, gastrointestinal immobility, addiction, respiratory depression, tumor progression, and inhibition of the immune system. It seems some of these adverse effects of opioids might be induced by TLR-4 signaling. Toll-like receptors (TLRs), a family of pattern recognition receptors, contain 10 members in human. TLR-4 is present on antigen-presenting cells (APC) and also other types of cells such as endothelial cells, mesangial cells, fibroblasts, central nervous system, etc. Upon binding of ligands to TLRs, they trigger signaling pathways and activate NF- κ B, IRFs, or MAP kinases and induce inflammation. The review aims to investigate the potential interplay between opioids and TLR-4 in CNS, gastrointestinal, cancer, and immune system.

Search Method: The search of PubMed, Embase, Scopus, web of sciences, and Google scholar was performed for all relevant studies published. From a total of 513 papers obtained at the initial database search, publications including in silico, in vitro, and in vivo studies were selected for the review.

Results: A comprehensive review of studies indicated that using opioids for the reduction of pain might induce adverse effects such as analgesic tolerance, hyperalgesia, cancer progression, and suppression of the immune system. Some studies have indicated these effects may be due to a change in the level of expression and signaling pathway of TLR-4. The generalizability of the results was limited due to the inconsistency of findings.

Conclusions: More studies are needed to clarify TLR-4-mediated opioid effects on the biology or stages of the disease as well as the role of different types of opioids, appropriate dosage, and exposure in various contexts. Designing the drug candidate and doing many formulation studies for different diseases and various stages of disease could be associated with effective treatment and pain management.

Keywords: Opioids, Opioid receptors, Opioids-related side effects, Toll like receptor 4 (TLR-4)

