

## Opioide: Keine Wirkung ohne Nebenwirkung

**Pharmakologen des Universitätsklinikums Jena konnten durch genetische Veränderungen am Opioid-Rezeptor in Mäusen die Entwicklung einer Toleranz gegen Opioide fast komplett unterdrücken. Die schmerzmindernde Wirkung verbesserte sich sogar und hielt auch bei längerer Gabe an, Nebenwirkungen wie Atemdepression und Obstipation sowie Abhängigkeits- und Entzugssymptome blieben jedoch unverändert. Die jetzt in Nature Communications veröffentlichte Studie legt nahe, dass die Toleranzentwicklung von Opioiden über Phosphorylierung und Desensibilisierung des Opioid-Rezeptors vermittelt wird. Diese Erkenntnisse können zur Entwicklung verbesserter Opioide genutzt werden.**

*Jena (UKJ/vdG).* Mehr als zwei Drittel der über 70.000 Drogentoten des Jahres 2017 in den USA starben an einer Überdosis Opioiden. Der rasant gestiegene Missbrauch der starken Schmerzmittel in den vergangenen 20 Jahren wird sogar als Opioid-Krise bezeichnet, die den US-Präsidenten Donald Trump 2017 dazu bewegte, den Notstand in der öffentlichen Gesundheitspflege auszurufen. Zum Verhängnis wurde den Opioid-Opfern in fast allen Fällen eine Atemlähmung.

Eine Verflachung der Atmung und die Neigung zur Verstopfung sind häufige Nebenwirkungen der hochwirksamen Medikamente, die für die Behandlung starker Schmerzen, zum Beispiel nach Operationen oder bei Krebserkrankungen, eingesetzt werden. Dazu kommt ein großes Suchtpotential, das vor allem bei den vor gut 20 Jahren auf den Markt gekommenen synthetischen Opioiden sträflich unterschätzt wurde. Vergrößert wird die Gefahr der Nebenwirkungen noch durch einen Gewöhnungseffekt, der bei der wiederholten Gabe von Opioiden eintritt: Immer höhere Dosierungen müssen verwendet werden, um die gleiche Schmerzlinderung zu erzielen. Während durch diese Toleranzentwicklung der schmerzlindernde Effekt abnimmt, bleiben die Nebenwirkungen beinahe gleich. Forscher und Pharmaunternehmen suchen mit Hochdruck nach neuen Substanzen, die am Opioid-Rezeptor angreifen und effektiv auch bei längerer Gabe Schmerzen lindern, aber keine gefährlichen Nebenwirkungen hervorrufen.

### **Auf der Suche nach dem Mechanismus zur Toleranzentwicklung**

Doch die molekularen Regulationsmechanismen der Opioid-Rezeptoren, der spezifischen Andockstellen für Opioide auf der Oberfläche von Nervenzellen, sind noch längst nicht bis ins Detail verstanden. „Prinzipiell unterscheiden wir zwei wesentliche Signalwege am Opioid-Rezeptor: Über G-Proteine wird die schmerzlindernde Wirkung vermittelt, über die Anbindung von Phosphatgruppen und des Gerüstproteins Arrestin an einen anderen Rezeptorabschnitt die Desensibilisierung“, erklärt Professor Stefan Schulz vom Universitätsklinikum Jena. Die Desensibilisierung der Rezeptoren, eine Art Schutzmechanismus der Zelle vor einer Überreizung, der sie bei einem Überangebot von Botenstoffen weniger empfindlich macht, hat die Arbeitsgruppe von Stefan Schulz schon länger im Blick bei ihrer Suche nach dem Mechanismus, der die Wirkung der eigentlich effektiven Schmerzmittel immer mehr abschwächt.

Im Rahmen des von der DFG geförderten Transregio „ReceptorLight“ konnten die Jenaer Wissenschaftler jetzt gemeinsam mit Kollegen aus Sydney, London und Gainesville in Florida in einer Studie mit genetisch veränderten Mäusen ihre Vermutung bestätigen. Sie veränderten den Rezeptor in den Tieren so, dass er über keine Bindungsstellen für die Phosphatgruppen mehr verfügte. An den veränderten Rezeptoren konnte keine Desensibilisierung mehr stattfinden und die

Rezeptoren wurden nicht mehr in der Nervenzelle abgebaut, sondern verblieben in der Zellmembran.

### **Verbesserte Wirkung kaum Toleranz**

Die Wissenschaftler testeten nun bei den genetisch veränderten Tieren die Wirkung des natürlichen Wirkstoffs Morphin und der synthetischen, hoch wirksamen Substanz Fentanyl. „Im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen genügte bei der einmaligen Gabe eine viel geringere Dosis, um die gleiche Schmerzlinderung zu erreichen, knapp 60 Prozent bei Fentanyl, bei Morphin sogar weniger als die Hälfte. Diese Wirkung hielt auch länger an“, so Dr. Andrea Kliewer, die Erstautorin der Studie.

Um den Gewöhnungseffekt zu testen, erhielten die Tiere die Schmerzmittel kontinuierlich sieben Tage lang. Danach war verglichen mit dem ersten Tag die dreizehnfache Dosis Fentanyl notwendig, um bei den Wildtyp-Tieren dieselbe schmerzstillende Wirkung zu erreichen. Bei den anderen Mäusen genügte deutlich weniger als das Doppelte. Andrea Kliewer: „Die Tiere mit Opioid-Rezeptoren ohne Phosphorylierungsstellen entwickelten nahezu keine Gewöhnung an die Wirkstoffe. Das bestätigt unsere Vermutung, dass Toleranz und Desensibilisierung über die gleichen molekularen Mechanismen erfolgen.“

### **Verstärkte Nebenwirkungen**

Sehr genau untersuchten die Forscher die Versuchstiere auch auf Nebenwirkungen wie Atemlähmung und Verstopfungen sowie Abhängigkeit und Entzugerscheinungen. Dafür erfassten sie Lungenfunktion und Kotmengen, in Verhaltenstests beobachteten sie die Tiere auf Suchtzeichen und verabreichten ihnen den Opioid-Gegenspieler Naloxon, um einen Entzug zu simulieren. Das überraschende Ergebnis: All die unerwünschten Effekte waren weiterhin vorhanden, die Atemdepression bei den genetisch veränderten Tieren sogar stärker ausgeprägt als bei den Wildtyp-Mäusen. Bei der Variation der Opioiddosis zeigte sich bei allen Tieren, dass sich Schmerzminderung und Nebenwirkungen im gleichen Maße verändern. „Unser Ergebnis weist sehr deutlich darauf hin, dass der Arrestin-Signalweg des Opioid-Rezeptors nur die Desensibilisierung und die Toleranzentwicklung reguliert, die Nebenwirkungen und die Abhängigkeit aber ebenso wie die erwünschte Analgesie über die G-Proteine vermittelt werden. Das ist von großer Bedeutung für die Weiterentwicklung opioidbasierter Schmerzmittel“, betont Stefan Schulz.

### **Originalliteratur:**

Kliewer A, et al. [Phosphorylation-deficient G-protein-biased  \$\mu\$ -opioid receptors improve analgesia and diminish tolerance but worsen opioid side effects](#). Nat. Comm. 2019, DOI: 10.1038/s41467-018-08162-1