

Opioidni receptori i razvoj ovisnosti

Golja, Karla

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:020982>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-10**

Repository / Repozitorij:

BIotech

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET BIOTEHNOLOGIJE I RAZVOJA LIJEKOVA
Preddiplomski sveučilišni studij
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Karla Golja
Opioidni receptori i razvoj ovisnosti
Završni rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET BIOTEHNOLOGIJE I RAZVOJA LIJEKOVA
Preddiplomski sveučilišni studij
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Karla Golja
OPIOIDNI RECEPTORI I RAZVOJ OVISNOSTI
Završni rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: *doc. dr. sc. Željka Minić*

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULCY OF BIOTECHNOLOGY AND DRUG DEVELOPMENT
Undergraduate university programme
Biotechnology and Drug Research

Karla Golja
OPIOID RECEPTORS AND DEVELOPMENT OF ADDICTION
Final thesis

Rijeka, 2024.

Mentor: *doc. dr. sc. Željka Minić*

Završni rad obranjen je dana 10.9.2024.

pred povjerenstvom:

1. izv. prof. dr. sc. Jelena Ban (predsjednica povjerenstva)

2. izv. prof. dr. sc. Ivana Ratkaj (članica povjerenstva)

3. doc. dr. sc. Željka Minić (mentorica i članica povjerenstva)

Rad ima 38 stranice, 4 slika, 1 tablice i 32 literaturnih navoda.

SAŽETAK

Ovisnost o opioidima problem je koji postoji dugi niz godina širom svijeta, a nastaje zlouporabom opioidnih analgetika koji se koriste za liječenje boli. Bol smatramo jednim od važnijih osjeta koji tijelu omogućuju brzu reakciju na bolne podražaje i zaštitu od opasnosti. Osjet boli prenosi se pomoću A δ i C vlakana od izvora boli koje registriraju nociceptori na slobodnim aksonima neurona te kroz leđnu moždinu prenose signale do područja mozga bogatih opioidnih receptorima. Najefektivniji lijekovi za liječenje boli su opioidni analgetici poput morfina, kodeina i fentanila. U tijelu djeluju kao ligandi za opioidne receptore. To su vrsta G proteinom spregnutih receptora, široko rasprostranjenih po tijelu, građenih od 7 transmembranskih uzvojnica koji prilikom vezanja endogenih liganda ili opioidnih lijekova potiču nastajanje analgezije i ugone u organizmu. Za razvoj ovisnosti najznačajnije su tri skupine opioidnih receptora: μ -receptori, κ -receptori i δ -receptori koji se razlikuju po endogenim ligandima koji na njih djeluju te po ulogama koje imaju prilikom razvoja ovisnosti ili otežavanja liječenja iste. Pa se tako μ -receptori povezuju sa sustavom nagrađivanja, κ -receptori s motivacijom i δ -receptori s promjenama raspoloženja. Aktivacijom opioidnih receptora pokreću se signalne kaskade preko podjedinica G proteina, ali i signalni put povezan s β -arestinom, te se putevi razlikuju u posljedicama koje uzrokuju. Dugotrajna izloženost opioidnim lijekovima ima negativan utjecaj na sustav nagrađivanja te puteve neurotransmitera dopamina, što posljedično dovodi do razvoja ovisnosti, tolerancije te sindroma ustezanja prilikom naglog prestanka uzimanja opioidnih lijekova.

KLJUČNE RIJEČI: opioidni receptori, razvoj ovisnosti, bol, opioidi

SUMMARY

Opioid addiction has been a problem for many years worldwide, arising from the misuse of opioid analgesics used for pain treatment. Pain is considered one of the essential sensations that allow the body to quickly react to painful stimuli and protect itself from danger. The sensation of pain is transmitted through A δ and C fibers from the pain source registered by nociceptors on the free axons of neurons and transmitted through the spinal cord to areas of the brain rich in opioid receptors. The most effective drugs for pain treatment are opioid analgesics such as morphine, codeine, and fentanyl. In the body, they act as ligands for opioid receptors. These receptors are a type of G-protein-coupled receptor, widely distributed throughout the body, composed of 7 transmembrane helices, which, upon binding with endogenous ligands or opioid drugs, facilitate development of analgesia and the sensation of pleasure in the body. The most significant receptors for addiction development are three groups of opioid receptors: μ -receptors, κ -receptors, and δ -receptors, which differ in the endogenous ligands that act on them and their roles in addiction development or complicating its treatment. For example, μ -receptors are associated with the reward system, κ -receptors with motivation, and δ -receptors with mood changes. Activation of opioid receptors triggers signaling cascades through G-protein subunits and a signaling pathway associated with β -arrestin, with pathways differing in their consequences. Prolonged exposure to opioid drugs negatively impacts the reward system and dopamine neurotransmitter pathways, which subsequently leads to the development of addiction, tolerance, and withdrawal syndrome upon sudden cessation in usage of opioid drugs.

KEYWORDS: opioid receptors, addiction development, pain, opioids

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	4
3. BOL	5
3.1 prijenos boli.....	6
3.2 liječenje boli opioidnim lijekovima.....	9
4. OPIOIDNI RECEPTORI.....	11
4.1. smještaj i građa.....	11
4.2. vrste opioidnih receptora.....	12
4.3. endogeni ligandi.....	13
4.4. signalna kaskada.....	14
5. OVISNOST I ULOGA OPIOIDNIH RECEPTORA	17
5.1. mu opioidni receptori.....	17
5.2 kappa opioidni receptori.....	19
5.3. delta opioidni receptori.....	20
5.4 sindrom ustezanja i liječenje.....	21
6. ZAKLJUČAK.....	23
7. POPIS KRATICA.....	24
8. LITERATURA.....	26
9. ŽIVOTOPIS	30

1. UVOD

Od davnih vremena poznata su analgetska svojstva opioida te se opiodi dugi niz godina primjenjuju u svrhu ublažavanja boli, no u različitim oblicima i koncentracijama. U počecima upotrebe, otprilike 1500 godina prije Krista, Grci su među prvima koristili bijeli sok opijumskog maka (*Papaver somniferum*)- opijum te primijetili njegova terapijska svojstva. Potom se stoljećima upotreba opijuma širila svijetom te je 1805. godine izolirana najaktivnija supstanca opijumskog soka. Kemijski spoj nazvan je morfin prema grčkom bogu sna Morfeju upravo iz razloga što se koristio u svrhe ublažavanja boli, za smirenje i liječenje nesanice. (1) (2) Izolacijom i primjenom morfija započinje razdoblje primjene opiodnih analgetika kakvo danas poznajemo prilikom kojeg je moguće primjenjivati točno određenu dozu lijeka, za razliku od dotadašnje primjene biljnog soka. Potom se iz morfina razvijaju derivati, novi opiodni lijekovi poput kodeina i fentanila poboljšanih svojstava i sigurniji za primjenu. Morfin se i danas smatra jednim od najpotentniji analgetskih lijekova, no velika mana je izazivanje ovisnosti tijekom primjene (2).

Dostupnost opiodnih lijekova i primjena suprotno preporukama liječnika dovele su do velikog broja ovisnika o opiodima diljem svijeta. Takozvana „opiodna epidemija“ predstavlja golemi javnozdravstveni, ekonomski i socijalni problem. U Republici Hrvatskoj, prema izvješću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u 2022. godini od svih pacijenata ovisnih o psihoaktivnim drogama prijavljenih na liječenje čak njih 78,0% bilo je ovisno o opijatima.(3) Ovisnost o opiodima, aktualni je problem koji nameće značajan ekonomski teret društva, ne samo izravno u obliku troškova zdravstvene skrbi za liječenje i prevenciju, ali i zbog utjecaja na druge proračune (osobito socijalne skrbi i pravosuđa).

Osjet boli smatra se jednim od glavnih osjeta koji omogućava organizmu prepoznavanje i pravovremenu reakciju na potencijalno opasne podražaje, no bol predstavlja i problem zbog utjecaja na duševno stanje pogotovo ukoliko se radi o dugotrajnoj kroničnoj boli. Uz kroničnu bol postoji i

nekoliko drugih vrsta boli kao i uzroka. Kao obrambeni mehanizam, bol omogućava tijelu da se zaštiti od ozljeda ili opekline te pokrene odgovarajuće motoričke radnje kako bi se izbjegla daljnja oštećenja. Sustav prijenosa bolnih signala temelji se na aktivaciji specijaliziranih senzoričkih receptora, poznatih kao nociceptori, koji se nalaze na slobodnim živčanim završecima. Nociceptori su zaduženi za prepoznavanje različitih vrsta podražaja, uključujući mehaničke, toplinske i kemijske podražaje te pretvaraju iste u električne signale koji se prenose kroz periferni i središnji živčani sustav. Proces prijenosa boli odvija se kroz nekoliko faza i uključuje različite vrste živčanih vlakana koja imaju specifične uloge u percepciji i intenzitetu boli. Prvi dio rada podnaslova bol usredotočuje se na strukture i funkcije uključenih živčanih puteva, uključujući uzlazne i silazne puteve, te na ulogu različitih moždanih centara poput talamusa, amigdale i periakveduktne sive zone u procesiranju i modulaciji bolnih signala. Upravo te složene interakcije između perifernog i središnjeg živčanog sustava omogućava tijelu prepoznavanje i odgovor na bol ali i modulaciju intenziteta osjeta boli putem aktivacije endogenih sustava pomoću interakcija endogenih liganada s opioidnim receptorima, čime se osigurava dodatna zaštita organizma.

Opioidni lijekovi, po uzoru na prirodne endogene ligande vežu se na opioidne receptore rasprostranjene u središnjem živčanom sustavu, ali i duž leđne moždine te na periferiji tijela. Opioidni receptori pripadaju obitelji receptora spregnutih G proteinom, no pokreću i signalni put preko β -arestina što omogućuje različite posljedice aktivacije opioidnih receptora. Postoji nekoliko vrsta opioidnih receptora kao i njihove dodatne podskupine. U ovom su radu opisane 3 glavne vrste, najznačajnije za razvoj ovisnosti o opioidnim lijekovima. Mu-, kappa- i delta- opioidni receptori zaslužni su za ostvarivanje analgezije prilikom primjene opioidnih lijekova, no također zaslužni su i za nastanak ovisnosti o opioidnim analgeticima. Svaka skupina opioidnih receptora na sebe veže određene endogene ligande te su uz ostvarivanje analgezije mogući i drugi učinci poput nastanka disforije i u

najgorim slučajevima respiratorne depresije te smrti. Dugotrajna izloženost i upotreba opioidnih lijekova dovodi do nastanka određenih promjena u normalnoj funkciji živčanog sustava te utječe na sustav nagrađivanja koji je vrlo značajan za razvoj ovisnosti. Prilikom prestanka uzimanja opioidnih lijekova nakon razvoja ovisnosti kod pacijenata se javlja stanje apstinencijske krize ili sindroma ustezanja koje otežava normalno funkcioniranje i potiče na ponovno uzimanje opioidnih lijekova. Ovim radom povezuju se vrste opioidnih receptora te njihove uloge u razvoju ovisnosti, ali i predstavlja važnost opioidnih lijekova u liječenju boli stoga problem ovisnosti o opioidima postaje još kompleksniji.

2. SVRHA RADA

Ovisnost o opioidima, sveobuhvatno utječe na produktivnost društva, zbog nezaposlenosti, izostanaka s posla i prerane smrtnosti nerijetkog radno sposobnih pojedinaca. Stoga je moguće zaključiti da opioidni lijekovi predstavljaju dvosjekli mač moderne medicine — s jedne strane, oni su neizostavni za ublažavanje boli i poboljšanje kvalitete života pacijenata, dok s druge strane nose visok rizik razvoja ovisnosti i zlouporabe. Razumijevanje kompleksnih interakcija između opioidnih receptora, prijenosa boli i razvoja ovisnosti ključno je za prevenciju i liječenje ovog globalnog zdravstvenog problema, te zahtijeva kontinuiranu edukaciju i usmjereni istraživački napor kako bi se smanjile negativne posljedice upotrebe opioida na društvo. Ovaj rad donosi sažeti pregled mehanizama prijenosa boli, liječenja opioidnim lijekovima, građe i funkcije opioidnih receptora te uloge pojedine vrste opioidnih receptora u razvoju ovisnosti. Ovisnost o opioidnim lijekovima, problem je koji traje dugi niz desetljeća stoga je svrha ovog rada ponovno skrenuti pozornost na štetnost ovisnosti, odnosno na ulogu opioidnih receptora u razvoju bolesti s ciljem pronalaska novih vrsta analgetika s jednakim učinkom na suzbijanje boli, ali sigurnijih i bez rizika od razvoja ovisnosti.

3. BOL

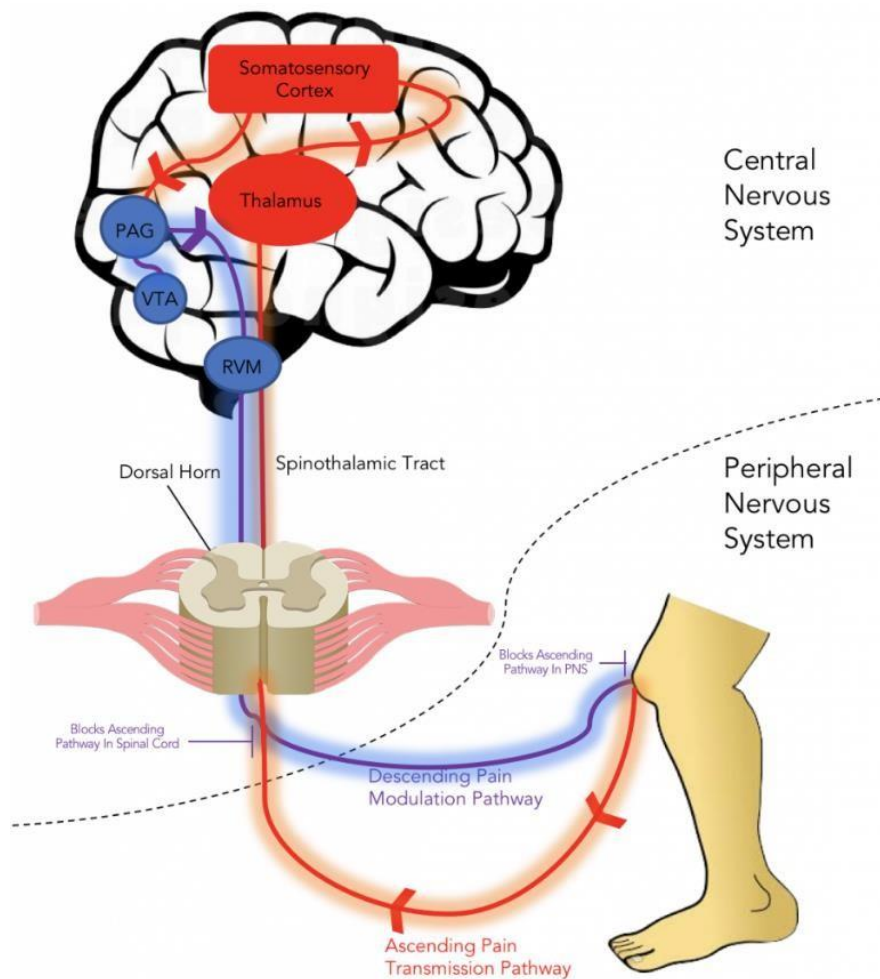
Bol smatramo jednim od najvažnijih osjeta koji se javlja kao odgovor na neki podražaj iz okoline ili iz samog organizma te služi kao indikacija na neku opasnost, nepravilnost ili štetni podražaj koji može potencijalno dovesti do ozljede. Osjećaj boli opisuje se kao svojevrsni obrambeni mehanizam tijela koje bi se refleksom udaljilo od izvora boli te spriječilo daljnje bolne podražaje. (4) Upravo za detekciju tih neugodnih, a potencijalno i štetnih podražaja zaslužni su specijalni senzorički receptori nazvani nociceptori koji se nalaze na slobodnim živčanim krajevima primarnih aferentnih A δ i C vlakna. Glavnim vrstama živčanih vlakana odgovornih za prijenos nociceptivnih signala smatraju se A-delta vlakna te C vlakna. Razlikuju se u stupnju mijelinizacije i vrsti boli koju prenose pa su tako A δ vlakna mijelinizirana te ih karakteriziraju mala receptivna polja važna za početnu percepciju boli. Njihova je uloga u kratkom vremenu upozoriti organizam na izvor boli. Prenose brzu, najčešće površinsku bol koje je vrlo dobro lokalizirana. S druge strane, C-vlakna nisu mijelinizirana te posjeduju velika receptivna polja koja su važna za prenošenje intenziteta boli, odnosno bitni su kako bi tijelo lakše raspoznalo o kojoj se opasnosti radi te prilagodilo reakcije te odredilo sljedeće korake. Prenose duboku, sporu i tupu bol koja je slabo lokalizirana. (5)

Nociceptori su rasprostranjeni po cijelom tijelu te mogu biti aktivirani raznim podražajima uključujući mehaničke, toplinske ili kemijske stimulanse. Nakon aktivacije nociceptivni receptori pretvaraju primljene podražaje u električne signale koje potom provode do središnjeg živčanog sustava. Ovisno o vrsti podražaja koji prenose, nociceptori se dijele na nekoliko vrsta, a postoji i širok raspon tvari koje ih mogu aktivirati. Neki od najvažnijih su globulin, razne protein kinaze, kalij, acetilkolin, kiseline (mliječna), visoke temperature ali i visoki tlak te upale u tkivima. (5) Bolni podražaji mogu dolaziti iz bilo kojeg djela tijela, a i uzroci mogu biti mnogi stoga razlikujemo nekoliko vrsta boli. Glavnom podjelom smatra se

klasifikacija boli prema simptomima, mehanizmu i sindromu stoga razlikujemo nociceptivnu bol, neuropatsku bol i upalnu bol.(6)

3.1 Prijenos boli

Put percepcije boli može se razdijeliti na 3 glavne faze pa je tako prva faza osjetljivost na bolni podražaj, potom druga faza je prijenos informacije u obliku živčanog signala kroz periferni živčani sustav do dorzalnog roga (DH) unutar leđne moždine. Treća faza je prijenos živčanog signala preko središnjeg živčanog sustava do višeg mozga kako bi se informacija o bolnom podražaju obradila te bilo moguće poslati povratnu uputu također u obliku živčanog signala do eferentnih neurona koji potom provode u djelo dobivenu informaciju. Posljedica je najčešće određena motorička radnja, ali to mogu biti i drugi efekti poput bihevioralnih, kardiovaskularnih, i drugih visceralnih reakcija . Općenito postoje dva puta za prijenos signala (**slika1**) Prvi nazivamo uzlaznim i važan je za prijenos informacija u obliku živčanih signala, nastalih iz senzornih receptora, kroz leđnu moždinu do mozga gdje se potom informacije obrađuju.



Slika 1: Prikaz signalnog puta boli. Preuzeto s:

<https://sites.tufts.edu/opioidpeptides/pathways-and-receptors/classical-opioid-signaling/>

Potom se povratne informacije, također u obliku živčanih impulsa šalju iz mozga preko leđne moždine do refleksnih organa što je poznato kao silazni put. (4) Prijenos boli složen je proces koji ovisi o ravnoteži aktivacijskih i inhibicijskih utjecaja koji djeluju na mreže neurona. U prijenos bolnih signala do jezgri u mozgu uključeno je nekoliko razina živčanog sustava: leđna moždina, moždano deblo i cerebralni korteks. Vrlo značajnu ulogu u integraciji živčanih impulsa koji dolaze s periferije tijela, a provode ih primarni aferentni neuroni i lokalna neuronska mreža ima dorzalni rog. Također dorzalni rog odgovoran je i za provođenje silaznih signala eferentnim živcima iz supraspinalnog centra. (4)(5)

Prva faza prijenosa bolnih podražaja započinje pri aktivaciji određene vrste nociceptora ovisno o kojem se izvoru boli radi. Na primjer ukoliko je izvor boli udarac aktiviraju se mehanoreceptori na slobodnim krajevima neurona kao odgovor na mehanički udarac. (5) Druga faza, također dio uzlaznog sustava odvija se na način da primarni aferentni neuroni prenose val depolarizacije do dorzalnog roga u kralježničkoj moždini. Potom se u trećoj fazi odvija prijenos bolnih signala do mozga te se dio tih signala unutar dorzalnog roga šalje prema talamusu dovodeći senzorne informacije o intenzitetu i mjestu bolnog podražaja. Drugi dio signala odlazi do amigdale koja sudjeluje u nastanku emocija vezanih uz bolni podražaj i parabrahijalne jezgre, integrativnog centra koji potom šalje signale u prednji cingulatni korteks i zatim u prefrontalni korteks. Povratne informacije s uputom o reakciji na bolne podražaje na taj način dopijevaju do periakveduktne sive tvari (PAG) u međumozgu s ciljem uključivanja silaznih sustava s povratnim informacijama koje putuju eferentnim neuronima. Upravo je glavna uloga PAG-a integracija primljenih informacija pristiglih iz hipotalamusa, amigdale i frontalnog režnja. PAG je povezana i s ventralnim tegmentalnim područjem (VTA) bogatim dopaminergičnim neuronima koji imaju ključnu ulogu u sustavu nagrađivanja. Nakon obrade informacija, signali se u obliku depolarizacije šalju silaznim putem iz PAG do rostralne ventromedijalne moždine (RVM)(**slika 1**). Upravo na relaciji između periakveduktalne sive i RVM snažno se eksprimiraju endogeni opioidni sustavi te se aktivira otpuštanje endogenih liganda za opioidne receptore. Uzrokuje se hiperpolarizacija te prekid prenošenja bolnih signala. Na taj način tijelo je sposobno potisnuti bolne signale. (5) Više o opioidnim receptorima i mehanizmu djelovanja u dijelu 4 i 5.

3.2 Liječenje boli opioidnim lijekovima

Iako organizam posjeduje prirodni opioidni sustav koji regulira bolne podražaje odnosno po potrebi ih utištava kako bi se lakše nosio s određenim ozljedama i stanjima te pokušao otkloniti problem ili upalu bez tereta na emocionalnoj razini, nije uvijek moguće potisnuti osjet boli bez intervencije analgetika. Postoje nekoliko skupina lijekova koji se primjenjuju u svrhu postizanja analgezije, a najučinkovitijim smatraju se opioidni lijekovi, poznati i pod nazivom opioidi. To su lijekovi koji učinak analgezije ostvaruju vezanjem a specifične opioidne receptore unutar žičanog sustava. Svi su derivati morfija, komponente dobivene iz opijuma jedne vrsta maka. Primjenjuju se na razne načine od intravenozne, sublingvalne, ali i oralne primjene. Opioidni lijekovi dijele se na agoniste, agoniste-antagoniste i antagoniste ovisno o učinku koji ostvaruju nakon vezivanja na opioidne receptore. Najpoznatiji opioid je morfin također poznat i kao morfij koji pripada skupini agonista prema utjecaju na opioidne receptore. Veže se za mu-, kappa- i delta-opioidne receptore. Karakteristike morfija su velika hidrofilnost, ali ipak spor prelazak krvno-moždane barijere. Koristi se za postizanje analgezije ali i sedacije no poznate su i mnoge nuspojave od kojih su najteže razvoj ovisnosti te prilikom predoziranja nastanak respiratorne depresije.(7) Fentanil je također vrlo raširen sintetski opioidni analgetik kojeg nažalost prati negativno svjetlo zbog najčešće zloupotrebe te razvoja ovisnosti. Otprilike je stotinu puta potentniji od morfina te samim time ostvaruje jači i brži učinak analgezije. Karakteristike su mu, uz brzo djelovanje, velika lipofilnost i stabilnost. Primjenjuje se kod pacijenata koji su razvili toleranciju na morfij. Metilni eter morfina, Kodein, nešto je slabije potentan od morfina, ali se također uspješno koristi u svrhu ublažavanja boli, no postoji razlika u efektivnosti među pacijentima zbog razlike u načinima metabolizma kodeina. (7) Aktivan postaje tek nakon metabolizma u jetri kada prelazi u oblik morfija. Uvelike najuspješniji i najsigurniji opioidni analgetik je buprenorfin. To je polusintetski lipofilni opioid koji pripada skupini agonista svih vrsta opioidnih receptora. Primjenjuje se na

više načina, a najčešće sublingvalno i parenteralno. Pokazuje najmanje nuspojava i manje tolerancije stoga je moguće sigurno korištenje tijekom duljeg perioda. (7) U primjeni je naravno i mnogo drugih opioidnih analgetika, svi s jednakim ciljem; djelovanja na opioidne receptore i inhibiranjem bolnih signala.

4. OPIOIDNI RECEPTORI

Opioidni lijekovi koji se najčešće koriste u medicinske svrhe /ili koji imaju najveći biološki značaj su: morfin, kodein, fentanil koji se nakon primjene u organizmu vežu na opioidne receptore. Isti se stoga smatraju najvažnijima prilikom percepcije bolnih osjeta. Također, opioidni receptori mete su endogenih liganda kao dio endogenog opioidnog sustava kojim tijelo utišava bolne signale. Postoji nekoliko vrsta opioidnih receptora te brojne podvrste poput Mu-opioidnih receptora, kappa- opioidnih receptora te njihovih podvrsta Mu-1, Mu-2, Kappa-1 i drugih.

4.1 Smještaj i građa

Opioidni receptori pripadaju skupini receptora spregnutih G proteinom (GPCR) (8). Tipičnu proteinsku strukturu ovih receptora karakterizira sedam transmembranskih uzvojnica, alfa-heliksa, izvanstanični N-kraj i C-kraj unutar stanica. Nakon otkrića kristalne strukture kompleksa kojim se opioidni receptori ireverzibilno vežu s agonistima 2012. godine detaljnije je u fokus stavljena interakcija alfa-heliksa i unutarstaničnih i izvanstaničnih petlji. Od ranije poznata struktura od 7 transmembranskih alfa-heliksa povezanih s 3 izvanstanične petlje (ECL 1-3) i 3 unutarstanične petlje (UCL 1-3), sada je detaljnije opisana nakon otkrivanja disulfidne veze između transmembranske uzvojnice 3 (TM -3) i ECL 2. (9) (10) Također, uviđena je i razlika opioidnih receptora, točnije podvrste: mu opioidnih receptora (MOR) od ostalih G proteinom spregnutih receptora kojima je mjesto vezanja liganda smješteno duboko između spiralnog snopa površinskih ostataka transmembranskih uzvojnica i ECL 2 (9), kod MOR-a se vezno mjesto nalazi izloženo na površini receptora. Uočeno je da opioidni receptori lako tvore oligomere nakon što se homologni dimeri povezuju interakcijom 28 peptidnih ostataka (*eng. residues*) strukture alfa-heliksa 5 i 6. i na taj se način ubrzava stvaranje kompleksa ligand - opioidni receptor te posljedično djelovanje opioida na živčanih sustav. (11)

Opioidni receptori nalaze se u raznim područjima tijela, a najveću koncentraciju receptora nalazimo u periakveduktalnoj sivoj smještenoj u srednjem mozgu potom duž leđne moždine i rasprostranjene u tijelu (12). Također, nalaze se i u stanicama mijeloidne i limfoidne loze imunološkog sustava (13). Detaljnije, u središnjem živčanom sustavu nalazimo ih u cerebralnom neokorteksu, hipokampusu, talamusu, hipotalamusu, strijatumu, amigdali, meduli, ponsu te u velikoj koncentraciji u dijelu nazvanom PAG. (7) U cerebralnom neokorteksu uvelike su podložni oslobađanju endogenih opioda nakon izlaganja alkoholu (9), te su također uključeni u sustav za regulaciju apetita te hranom motiviranih ponašanja. Nadalje, uočeno je da opioidni receptori, posebice MOR, u hipotalamusu sudjeluju u stjecanju i očuvanju prostornog pamćenja i planiranja kretanja. (12) U stražnjim regijama mozga: PAG, meduli i ponsu, važnima za modulaciju osjećaja boli tj. nocicepcije, opioidni receptori vrlo su važna meta za opioidne analgetike i droge. (9)

4.2. Vrste opioidnih receptora

Danas razlikujemo nekoliko vrsta opioidnih receptora od kojih su za razvoj ovisnosti najznačajniji mu- (MOR), kappa- (KOR) i delta- (DOR) opioidni receptori koje redom kodiraju *OPRM1*, *OPRK1* i *OPRD1* geni (9). U opioidnom sustavu također sudjeluju i strukturno slični, nešto kasnije otkriveni nocicepcijski receptor (NOR) i zeta receptor (ZOR) (8). Opioidne receptore dijelimo u spomenute skupine prema različitim posljedicama uzrokovanih njihovim podražajem (**tablica 1.**) odnosno vezanjem liganada te poticanja signalne kaskade, također ovisno o ulozi koju imaju u razvoju ovisnosti. Svaka skupina sadrži i dodatne podskupine pa tako na primjer razlikujemo Mu-1 receptor koji najviše povezujemo s analgezijom i razvojem ovisnosti, Mu-2 koji utječe na euforiju, nastanak respiratorne depresije te smanjenu aktivnost probavnog trakta te se Mu-3 receptor povezuje s vazodilatacijom. Podvrste Kappa opioidnih receptora značajne su za ostvarenje analgezije, disfrije i diureze. Delta opioidni receptori

imaju utjecaj na motilitet želuca i probavnog sustava, točnije precizne koordinirane kretanje crijeva i želuca od velike važnosti za pravilnu probavu. Nocicepcijski receptori također sudjeluju u uzrokovanju analgezije. (8)

4.3. Endogeni ligandi

Opioidni sustav u tijelu sastoji se od opioidnih receptora i njima pripadajućih endogenih liganda koje tijelo samo proizvodi i pomoću kojih se stimuliraju opioidni receptori. Posljedično, tijelo se štiti od dugotrajnih bolnih podražaja i stresa, a uvelike utječe i na sustav nagrađivanja te raspoloženje. Endogeni ligandi opioidnih receptora najčešće se dijele u 3 obitelji peptida pa tako razlikujemo najvažnije skupine: β -endorfine ili samo endorfine, dinorfine i enkefaline. (14) Nastaju iz različitih prekursora u organizmu pa tako endorfini nastaju iz proopiomelanokortina (POMC), dinorfini iz prodinorfina i enkefalini iz proenkefalina. (**tablica 1**) U istraživanju opioidnih receptora od velike je važnosti bilo otkriće gena *POMC*, *PDYN* i *PENK* koji redom kodiraju za spomenute prekursore endogenih opioidnih liganda. (14) Značajno je spomenuti da su najpoznatiji predstavnici enkefalina Met-enkefalin i Leu-enkefalin koji sadrže za njih specifični opioidni motiv: sekvencu Tyr-Gly-Gly-Phe-Met ili Leu ovisno o kojoj se vrsti radi. (15) Enkefalini su endogeni ligandi za delta-opioidne receptore te vezanjem potiču signalne kaskade koje dovode do analgezije i želučanog motiliteta. Nadalje, dinorfini se vežu za kappa opioidne receptore te dovode do analgezije, disforije i diurezije. Zanimljivo je da uz antinociceptivne učinke kao što su analgezija mogu izazvati i pro-nociceptivne učinke preko N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora. (16)

Vrsta opioidnih receptora	Prekursor endogenog liganda	Endogeni ligand	Učinak
μ-receptori (MOR)	Proopiomelanokortin (POMC)	Endorfin i endomorfin	μ-1: analgezija, razvoj ovisnosti μ-2: euforija, respiratorna depresija, probavne smetnje μ-3: vazodilatacija
κ-receptori (KOR)	Prodinorfin	Dinorfin	Analgezija, disforija, diurezija
δ-receptori (DOR)	Proenkefalin	Enkefalin	Analgezija, motilitet želuca
Nociceptivni receptor (NOR)	Prepronociceptin	Nociceptin/ Orfanin	Analgezija i hiperanalgezija ovisno o dozi

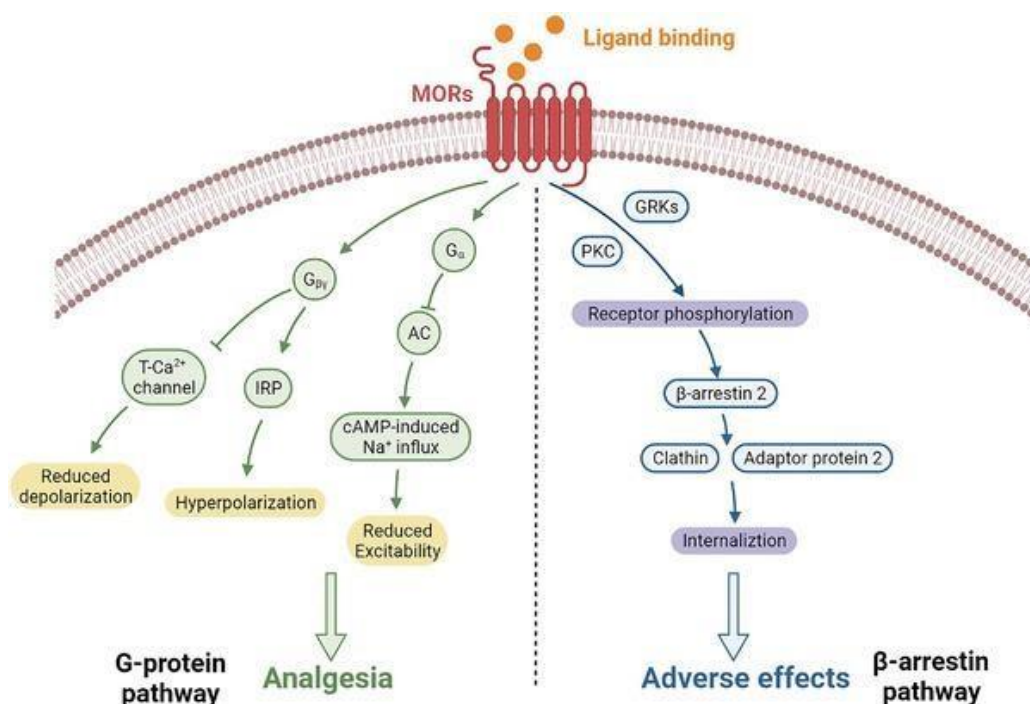
Tablica 1. Vrste opioidnih receptora s pripadajućim endogenim ligandima te učincima vezanja. (5)

4.4 Signalna kaskada

Vezivanjem liganda na opioidne receptore pokreće se signalna kaskada koja se može odvijati putem ovisnim o G protein ili neovisno o G proteinu putem β-arrestira.(9) (**slika 2**) Analgetski učinci ostvaruju se preko G-proteinskog puta točnije preko inhibitorne podjedinice G_i koja se nakon vezivanja liganda za opioidni receptor i konformacijske promjene veže za C kraj opioidnog receptora. Vezivanje G_i inducira zamjenu GTP (gvanozin trifosfata s gvanozin difosfatom te dolazi do disocijacije trimernog kompleksa G proteina na dvije podjedinice. Prva G_α inhibira enzim andenil ciklazu (AC) i stvaranje cikličkog adenozin monofosfata. Posljedično, smanjuje se influks natrijevih iona (Na^+) u stanicu ovisan o cAMP-u i smanjuje se podražljivost

neurona. (17) (18) Druga disocirana podjedinica G proteina, $G_{\alpha\beta}$ utječe na kalijeve kanale kojima mijenja orijentaciju i okreće ih prema unutra i na taj način potiče staničnu hiperpolarizaciju. $G_{\alpha\beta}$ također utječe na inhibiciju T-tipa kalcijevih kanala koji potom smanjuju količinu kalcijevih iona koji ulaze u živčan stanicu i inhibira depolarizaciju. (9) Također, aktivacija opioidnih receptora dovodi do otvaranja kanala za kalijeve ione povezanih s G proteinom (GIRK) čime se dodatno smanjuje ekscitabilnost neurona i otpuštanje pronociceptivnih neuropeptida. (15) Opioidni receptori inhibiraju i kanale prolaznog receptorskog potencijala vaniloida-1 (TRPV1) i ionske kanale osjetljive na kiselinu (ASIC) što uzrokuje smanjenim prijenosom nocicpetivnih podražaja i percepcije boli te ostvarenje analgezije (19)(20).

Drugi signalni put kojim opioidni receptori djeluju i koji najčešće izaziva negativne učinke kao što su tolerancija, ovisnost i respiratorna depresija je put preko β -Arestina. Nakon aktivacije opioidnog receptora vezanjem liganda, kinaza G-protein receptora i kinaza C fosforiliraju receptor koji zatim poprima veći afinitet za regrutiranje i vezu s β -arestinom 2. (18) Nastajanje kompleksa opioidni receptor-arestin potiče razdvajanje G proteina od opioidnog receptora što dovodi do desenzitizacije jer se putevi ovisni o G proteinu ne mogu provesti. (9) Posljedično, ne ostvaruju se poželjni učinak aktivacije opioidnih receptora- analgezija. Kompleks potom stupa u interakciju s klatrinom i adaptorskim proteinom 2 što dovodi do internalizacije opioidnih receptora preko klatrinom obloženih jažica, potom endocitoza i razgradnja receptora. (21) Moguća su dva ishoda, prvi je recikliranje opioidnog receptora te reintegracija istoga unutar plazma membrane, a drugi je potpuna degradacija receptora u lizosomima. Za razvrstavanje tj. odabir koji će se ishod ostvariti odgovorni su proteini za razvrstavanje obitelji G proteina. (22)



Slika 2: Signalni putevi MOR-a. (9)

Zabilježena je pojava takozvanog pristranog agonizma tj. usmjeravanja signalizacije receptora u većoj mjeri prema jednom od navedenih puteva u odnosu na drugi. Također, ovisno o vrsti liganda vezanog na opioidni receptor, točnije MOR, postoje razlike u stupnju internalizacije koju uzrokuju. Opioidi poput fentanila i metadona potiču jaku internalizaciju receptora dok morfin i buprenorfin uzrokuju slabiju internalizaciju. (9) Veća internalizacija receptora povezuje se s većom stopom razgradnje receptora i dolazi do razvoja tolerancije. Na površini neurona dostupan je manji broj receptora koji mogu na sebe vezati ligande, stoga uzrokuje potrebu za većom količinom opioidnih liganada točnije veću dozu lijeka kako bi utjecaj inhibicije prijenosa signala bio jednak. S druge strane, reciklirani receptori vraćaju se na položaj unutar plazma membrane te ponovno ostvaruju jednako svojstvo signalizacije prilikom budućeg vezanja liganda. (14)

5. OVISNOST I ULOGA OPIOIDNIH RECEPTORA

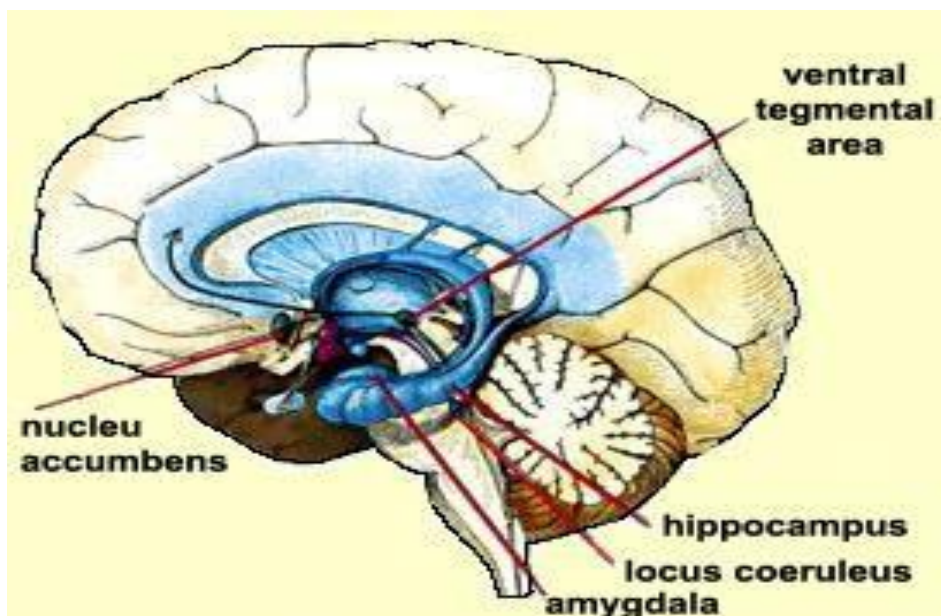
Ovisnost se u medicini opisuje kao kompleksni, ponavljajući neurološko bihevioralni poremećaj tijekom kojeg pacijent u prekomjernim količinama koristi određenu supstancu koja utječe na njegov živčani sustav.(9) Razvoj bolesti započinje nakon prve upotrebe opioidnih droga ili liječenjem opioidnim lijekovima bez adekvatnog nadzora liječnika. U počecima male količine izazivaju ugodu i olakšanje boli, no nakon ponovljenih upotreba polako se gubi kontrola nad uzimanjem supstance odnosno, u ovom slučaju opioidnih lijekova i pacijent počinje kompulzivno uzimati lijek i raste želja za uzimanjem istog. (14) Pacijenti s već razvijenom ovisnosti o opioidima, motivaciju za daljnje uzimanje pronalaze u sustavu nagrađivanja, ali i u drugim efektima koji su posljedica dugotrajne izloženosti drogama, odnosno opioidnim spojevima. Neki od najčešćih su gubitak samokontrole, razvoj tolerancije na opioide te postepeno povećanje doze koja se uzima kako bi ovisnik osjetio željene učinke uzimanja opioida. Prilikom prestanka uzimanja opioidnih lijekova kod pacijenta se javlja stanje apstinencijske krize. Sve nabrojane vrste opioidnih receptora: μ , κ , δ sudjeluju u razvoju ovisnosti no njihove se uloge dosta razlikuju. (8)(2)

5.1 μ - opioidni receptor (MOR)

Smatra se da μ -opioidni receptori igraju ključnu regulatornu ulogu u sustavu nagrađivanja, te motivaciji i samokontroli pacijenta. Do takvih je zaključaka moguće doći nakon što su provedena mnoga istraživanja u kojima je pokazano da je u miševa s delecijom *OPRM1* gena koji kodira za μ -opioidne receptore smanjena socijalna interakcija, te pokazuju obrasce ponašanja sličnih onima u bolestima spektra autizma. Rezultati upućuju da su MOR veoma značajni za ostvarivanje socijalnih veza među jedinkama (23)

Za sustav nagrađivanja u kojem djeluju MOR značajno je nekoliko područja mozga koja pripadaju mezokortikolimbickom sustavu. Centralnim djelom sustava nagrađivanja smatra se VTA te ventralni strijatum (VS)(**Slika 3**)

koji su povezani pomoću vrlo važnog neurotransmitera dopamina. Postoje do sada proučena dva mehanizma pomoću kojih MOR utječu na dopaminski put signalizacije i sukladno tome pogoduju pokretanju sustava nagrađivanja nakon uzimanja opioida. Najvažniji te najviše proučavan je dezinhibicija dopaminskih neurona. Proces započinje nakon što se MOR na GABAergicnim interneuronima u VTA aktiviraju što dovodi do hiperpolarizacije interneurona. Oni zatim smanjuju svoj inhibitorni učinak prema dopaminskim neuronima koji potom slobodno otpuštaju dopamin te potiču osjećaj ugone, zadovoljstva kroz sustav nagrađivanja. (24) Posljedično uzimanje opioida dovodi do razvoja ovisnosti, te aktivacijom MOR na GABAergicnim neuronima utječe se na sveukupno ponašanje, donošenje odluka te motivaciju pacijenta.(2) Kod opetovane primjene opioidnih lijekova i droga dolazi do stanja kronične aktivacije svih opioidnih receptora te prilagodbe signalizacije receptora kroz cijeli mozak što rezultira dugotrajnim molekularnim promjenama unutar opioidnih sustava i također utječe na promjene u obrascima ponašanja. (21) Takve neurološke prilagodbe na kronično uzimanje opioidnih lijekova očituju se u razvoju tolerancije na do tada korištene doze opioida te pacijent ne osjeća više jednako zadovoljstvo i učinak opioidnih lijekova-nastanak analgezije, ali raste želja za uzimanjem i povećanjem doze kako bi učinak bio jednak. (25)



Slika 3: područja mozga s najvećom gustoćom μ -opioidnih receptora.

Preuzeto s: https://thebrain.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_cr/i_03_cr_par/i_03_cr_par.html

5.2 κ - opioidni receptor (KOR)

Za razliku od μ -opioidnih receptora koji se smatraju najznačajnijim opioidnim receptorima u sustavu nagrađivanja te motivaciji i samokontroli pacijenata s razvijenom ovisnosti, κ -opioidni receptori (KOR) svoju glavnu ulogu u razvoju ovisnosti, onemogućavanju liječenja te prestanka konzumiranja droga pokazuju pri razvoju disforije, depresije te stresa u koji dovode organizam prilikom prestanka uzimanja opioida nakon dugotrajne primjene. Istraživanja na životinjskom modelu pokazala su važnu ulogu KOR u anti-nagrađujućem sustavu nakon vezivanja njegovog endogenog liganda dinorfina. U normalnom okruženju bez (uzimanja opioida), vezanje dinorfina na KOR ostvaruje blag učinak disforije, no ovaj je sustav jako osjetljiv na stresne podražaje stoga prilikom stanja ovisnosti i dugotrajne izloženosti opioidnim lijekovima velike količine stresa potiču nastajanje veće disforije kao i depresije. (26) Takve posljedice također otežavaju pacijentu prestanak uzimanja opioida i liječenje ovisnosti zbog poticanja apstinencijske krize što posljedično dovodi do sve veće težnje za

nagrađujućim učinkom i konzumiranjem većih količina opioidnih droga i lijekova.

Kao i kod μ -opioidnih receptora, κ -opioidni receptori sudjeluju u dopaminergičnom sustavu no ostvaruju suprotni učinak. Aktivacijom KOR na neuronima VTA dolazi do inhibicije kanala koji potom ne oslobađaju dopamin te sustav nagrađivanja. Najznačajniji utjecaj KOR na nastajanje disforije je preko presinaptičke inhibicije koja najviše pogađa neurone u VTA i prefrontalnom korteksu. (27) Postoji nekoliko indikacija prema kojima bi blokada κ -opioidnih receptora mogla smanjiti stresom potaknuta kompulzivna ponašanja traženja i uzimanja droge kako bi se ostvario osjećaj ugone. Zabilježeno je da aktivnost κ -opioidnih receptora utječe i na druge neurotransmitterske puteve uz dopaminergični sustav koji također sudjeluju u ostvarenju negativnog raspoloženja i stanja disforije. (8) KOR u srednjem mozgu i ponsu odnosno području nazvanom dorzalna rafe jezgra (DRN) utječu na prijenos serotonina na sličan način kao što utječu na prijenos dopamina iz neurona u VTA što je dokazano nakon primjene agonista κ -opioidnih receptora koji su uzrokovali smanjenje otpuštanja serotonina te samim time i utjecali na stresom uzrokovane negativne posljedice kao što su disforija i depresija. (28)

5.3 δ -opioidni receptori (DOR)

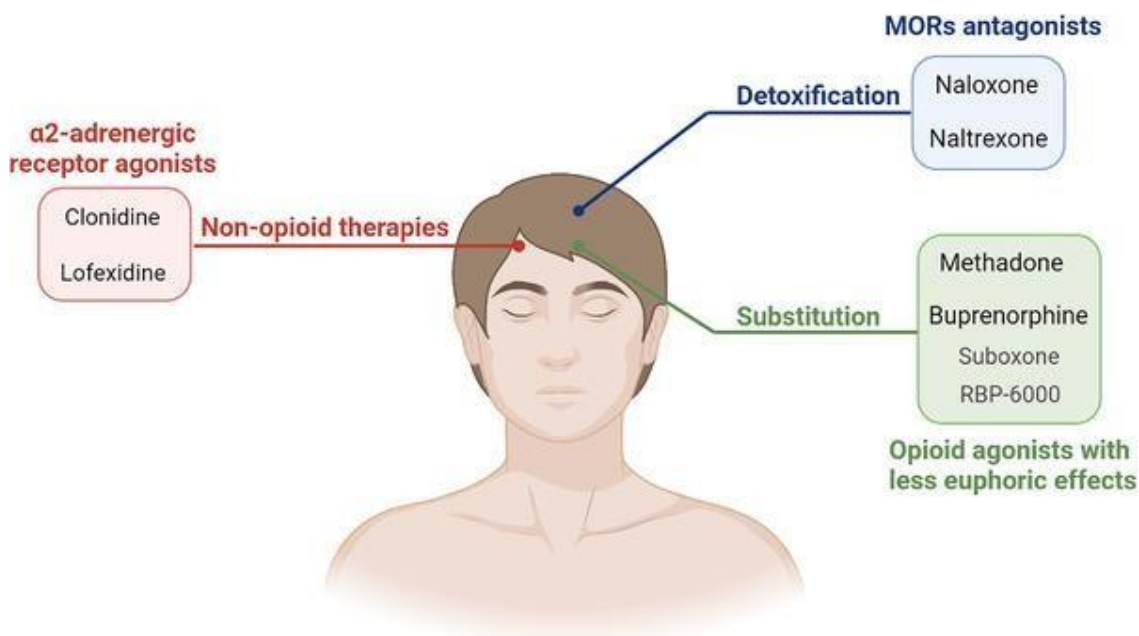
Delta opioidni receptori (DOR) također, doprinose razvoju ovisnosti kao i MOR i KOR iako na nešto drugačije načine te se DOR smatraju važnima pri promjenama raspoloženja te učenju. Aktivacija δ -opioidnih receptora nema utjecaj na sustav nagrađivanja kao što to ostvaruju MOR i KOR. Istraživanja prilikom kojih su korišteni miševi s delecijom *OPRD1* gena pokazala su nepromijenjenu samoadministraciju morfina za razliku od miševa s funkcionalnim DOR, stoga je moguće zaključiti da DOR ne utječu na sustav nagrađivanja koji bi potaknuo miševe na konzumaciju morfina. Iako nisu bitni u sustavu nagrađivanja DOR smatraju se vrlo važnima zbog svoje

komplekse regulatorne uloge u promjenama ponašanja i raspoloženja. (8) Miševi s mutacijom u genima koji kodiraju za δ -opioidne receptore pokazali su intenzivnu anksioznost i depresivna stanja kao i teže oblike apstinencijske krize. (29) Sukladno tome moguće je zaključiti kako aktivacija δ -opioidnih receptora utječe na smanjenje negativnih posljedica aktivacije MOR i KOR kao što su disforija, depresija te jaki oblici apstinencijske krize prilikom prestanka uzimanja opioida. (2) Moguće je za pretpostaviti da će budući razvoj novih opioidnih analgetika za metu odabrati upravo DOR. Također, smatra se da DOR imaju značajnu ulogu prilikom razvoja procesa učenja i pamćenja. U istraživanjima u kojima su inaktivirani delta opioidni receptori pokazna je korelacija između niske aktivnosti DOR-a i oslabljenog prostornog učenja i pamćenja. Nadalje, DOR-doprinosu i kontroliranju motoričkih funkcija i impulzivnosti pokreta pa se tako prilikom njihove inaktivacije javljaju poteškoće prilikom kontroliranih pokreta i planiranja kretanja. (2)

5.4 sindrom ustezanja i liječenje

Prilikom prestanka uzimanja opioidnih lijekova ili naglog smanjenja doze kod pacijenta s razvijenom ovisnosti dolazi do pojave skupa simptoma poput mučnine, nesanice, dijareje, dilatacije zjenica. Prema Svjetskoj Zdravstvenoj organizaciji, pri sumnji na razvoj ovisnosti o opioidima najbolje je prekinuti uzimanje lijekova na kontroliran način (30). Postepeno se smanjuje doza lijeka kako ne bi došlo do sindroma ustezanja. Ukoliko se naglo prekine uzimanje opioida, postoji velika vjerojatnost od pojave simptoma sindroma ustezanja. (31) Prilikom liječenja ovisnosti o opioidima fokus se stavlja na tri djela terapijskog ciklusa: rješavanje ovisnosti organizma o opioidima, prevenciji nastanka sindroma ustezanja i apstinencijske krize i liječenja istog ukoliko prevencija nije bila uspješna. Postoji nekoliko načina liječenja sindroma ustezanja nastalog nakon ovisnosti o opioidima. U upotrebi su razne metode poput detoksikacije koja se obavlja pomoću primjene opioida antagonista na opioidne receptore,

primjer korištenje naloksona. Drugi način je pomoću postupnog prestanka uzimanja opioidnog agonista, točnije opioida koji je izazvao ovisnost kada se tijekom nekoliko tjedana postepeno smanjuje doza pod strogim nadzorom liječnika. Sljedeće metode su kratkotrajna upotreba djelomičnog agonista opioidnih receptora npr. buprenorfina i metadona, zatim korištenje kombinacije lijekova koji ne djeluju izravno na opioidne već na adenergične receptore poput kombinirane upotrebe 2 adenergična agonista poput clonidilina i lofeksidina pomažu prilikom smanjenja simptoma ustezanja. **(Slika 4)** Postoje i druge metode pomoću kojih se aktiviraju endogeni opioidni sustav poput akupunktura i transkutane električne simulacije. (32) Liječenje sindroma ustezanja fokusira se na više simptoma te se neprestano razvijaju nove metode i kombinacije terapija kako bi se pacijentima olakšalo odvikavanje od opioidnih lijekova. Nadalje, razvoj novih efektivnijih lijekova protiv boli značajno bi doprinio smanjenju broja novih ovisnika o opioidnim lijekovima te olakšalo život pacijentima koji su primorani dugotrajno koristiti jake analgetike.



Slika 4: Najčešći terapijski pristupi prilikom liječenja ovisnosti o opioidima (9)

6. ZAKLJUČAK

Opioidni lijekovi, kao i endogeni opioidni ligandi svoj učinak supresije bolnih signala temelje na interakciji s opioidnim receptorima iz obitelji G proteinom spregnutih receptora koji nakon vezivanja opioida pokreću signalne puteve s ciljem depolarizacije neurona i prekida prijenosa živčanog signala. S jedne strane, oni omogućuju snažan analgetički učinak, čineći opioidne lijekove nezamjenjivima u liječenju teških bolova, posebice kod kroničnih i terminalnih stanja dok s druge strane, njihova aktivacija donosi značajan rizik od razvoja ovisnosti, tolerancije i sindroma ustezanja. Dugotrajna upotreba može dovesti do ozbiljnih nuspojava, uključujući poremećaje u neurobiološkim procesima koji su temelj sustava nagrađivanja i kontrole promjena raspoloženja. Za razvoj ovisnosti i otežano liječenje od iznimne su važnosti opioidni receptori. μ -opioidni receptori (MOR) najvažniji su u sustavu nagrađivanja, gdje njihova aktivacija dovodi do otpuštanja dopamina i osjećaja ugone, ali i do razvoja ovisnosti kroz povećanje tolerancije na opioide. κ -opioidni receptori (KOR) imaju suprotan učinak, povezuju se s disforijom, depresijom i stresom, te otežavaju prestanak uzimanja opioida, što dodatno komplicira liječenje ovisnosti. δ -opioidni receptori (DOR) su manje uključeni u sustav nagrađivanja, ali su važni za regulaciju raspoloženja, smanjenje negativnih posljedica aktivacije drugih receptora te podržavaju procese učenja, pamćenja i motoričke kontrole. Svaki od ovih receptora ima jedinstvenu i značajnu ulogu u kompleksnoj mreži koja utječe na ponašanje i reakcije organizma na opioide. Potrebno je usmjeriti istraživanja prema razvoju lijekova koji ciljano djeluju na podvrste opioidnih receptora ili koriste alternative koje aktiviraju analgetske puteve bez značajnog utjecaja na sustav nagrađivanja.

7. POPIS KRATICA

AC	adenil ciklaza
ACC	prednji cingulatni korteks
ASIC	ionski kanal osjetljiv na kiselinu
DH	dorzalni rog
DOR	delta opioidni receptor
DRN	dorzalna rafe jezgra
ECL	izvanstanična petlja
GABA	gama-aminomaslačna kiselina
GIRK	G proteinom regulirani prema unutar usmjereni kalijevi kanali
GPCR	G proteinom spregnuti receptori
GTP	gvanozin trifosfat
KOR	kappa opioidni receptor
MOR	mu opioidni receptor
NMDA	N-metil-D-aspartat
NOR	nociceptivni opioidni receptor
<i>OPRD1</i>	opiod receptor delta 1 gen
<i>OPRK1</i>	opiod receptor kappa 1 gen
<i>OPRM1</i>	opiod receptor mu 1
PAG	periakveduktna siva
<i>PDYN</i>	prodinorfin gen
<i>PENK</i>	proenkefalin gen
<i>POMC</i>	proopiomelanokortin gen

RVM	rostralna ventromedijalna moždina
TM	transmembranska uzvojnica
TRPV1	kanal prolaznog receptorskog potencijala vaniloida 1
TVA	tegmentalno ventralno područje
UCL	unutarstanična petlja
VS	ventralni strijatum
ZOR	zeta opioidni receptor

8. LITERATURA

- 1) Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993 Jun 15;90(12):5391-3.
- 2) Darcq E, Kieffer BL. Opioid receptors: drivers to addiction?. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018 Aug;19(8):499-514.
- 3) Valentić M, Ištvanović A, Štimac Grbić D, Mayer D, Mužić R, Krstanović L, Šuštić D, Petković L, Karin T. Izvješće o osobama liječenima zbog zlouporabe psihoaktivnih tvari u Hrvatskoj u 2022. godini. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023. <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/izvjescje-o-osobama-lijecenima-zbog-zlouporabe-psihoaktivnih-tvari-u-2022-godini/>
- 4) Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2164. Published 2018 Jul 24. doi:10.3390/ijms19082164
- 5) Kendroud S, Fitzgerald LA, Murray IV, Hanna A. Physiology, nociceptive pathways. InStatPearls [Internet] 2022 Sep 26. StatPearls Publishing
- 6) Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, Lipton R, Loeser JD, Payne R, Torebjork E. Towards a mechanism-based classification of pain?. *Pain*. 1998 Sep 1;77(3):227-9.
- 7) Kogler Majerić V i suradnici. Smjernice za liječenje akutne boli. Hrvatsko društvo za liječenje boli, 2013., <http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2013/01/Bol-glasilo-br-6-2013.pdf>
- 8) Dhaliwal A, Gupta M. Physiology, opioid receptor.
- 9) Zhang JJ, Song CG, Dai JM, Li L, Yang XM, Chen ZN. Mechanism of opioid addiction and its intervention therapy: Focusing on the reward circuitry and mu-opioid receptor. *MedComm (2020)*. 2022;3(3):e148. Published 2022 Jun 22. doi:10.1002/mco2.148

- 10) Manglik A, Kruse AC, Kobilka TS, Thian FS, Mathiesen JM, Sunahara RK, Pardo L, Weis WI, Kobilka BK, Granier S. Crystal structure of the μ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist. *Nature*. 2012 May 17;485(7398):321-6.
- 11) Cassel JA, Daubert JD, DeHaven RN. [³H] Alvimopan binding to the μ opioid receptor: comparative binding kinetics of opioid antagonists. *European journal of pharmacology*. 2005 Sep 27;520(1-3):29-36.
- 12) Toubia T, Khalife T. The Endogenous Opioid System: Role and Dysfunction Caused by Opioid Therapy. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(1):3-10. doi:10.1097/GRF.0000000000000409
- 13) Rogers TJ, Roy S. Editorial: The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Front Immunol*. 2022;12:832292. Published 2022 Jan10. doi:10.3389/fimmu.2021.832292
- 14) Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*. 2011;115(6):1363-1381. doi:10.1097/ALN.0b013e318238bba6
- 15) Stein C. Opioid receptors. *Annual review of medicine*. 2016 Jan 14;67(1):433-51.
- 16) Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesthesia & Analgesia*. 2003 Oct 1;97(4):1108-16.
- 17) Manglik A, Kim TH, Masureel M, Altenbach C, Yang Z, Hilger D, Lerch MT, Kobilka TS, Thian FS, Hubbell WL, Prosser RS. Structural insights into the dynamic process of β 2-adrenergic receptor signaling. *Cell*. 2015 May 21;161(5):1101-11.
- 18) Chan HS, McCarthy D, Li J, Palczewski K, Yuan S. Designing safer analgesics via μ -opioid receptor pathways. *Trends in pharmacological sciences*. 2017 Nov 1;38(11):1016-37.

- 19) Tedford HW, Zamponi GW. 2006. Direct G protein modulation of Cav2 calcium channels. *Pharmacol. Rev.* 58:837–62
- 20) Endres-Becker J, Heppenstall PA, Mousa SA, et al. 2007. Mu-opioid receptor activation modulates transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) currents in sensory neurons in a model of inflammatory pain. *Mol. Pharmacol.* 71:12–18
- 21) Williams JT, Ingram SL, Henderson G, Chavkin C, von Zastrow M, Schulz S, Koch T, Evans CJ, Christie MJ. Regulation of μ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacological reviews.* 2013 Jan 1;65(1):223-54.
- 22) McPherson J, Rivero G, Baptist M, et al. 2010. Mu-opioid receptors: correlation of agonist efficacy for signalling with ability to activate internalization. *Mol. Pharmacol.* 78:756–66
- 23) Becker JA, Clesse D, Spiegelhalter C, Schwab Y, Le Merrer J, Kieffer BL. Autistic-like syndrome in mu opioid receptor null mice is relieved by facilitated mGluR4 activity. *Neuropsychopharmacology.* 2014 Aug;39(9):2049-60.
- 24) Johnson SW, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *Journal of neuroscience.* 1992 Feb 1;12(2):483-8.
- 25) Šimić, Goran *Mozgovni sustav nagrađivanja i bolesti ovisnosti // Uvod za neuroznanost emocija i osjećaja / Šimić, Goran (ur.).* Zagreb: Naklada Ljevak, 2020. str. 169-210
- 26) Koob GF, Buck CL, Cohen A, Edwards S, Park PE, Schlosburg JE, Schmeichel B, Vendruscolo LF, Wade CL, Whitfield Jr TW, George O. Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology.* 2014 Jan 1;76:370-82.

27) Margolis EB, Lock H, Chefer VI, Shippenberg TS, Hjelmstad GO, Fields HL. κ opioids selectively control dopaminergic neurons projecting to the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006 Feb 21;103(8):2938-42.

28) Land BB, Bruchas MR, Schattauer S, Giardino WJ, Aita M, Messinger D, Hnasko TS, Palmiter RD, Chavkin C. Activation of the kappa opioid receptor in the dorsal raphe nucleus mediates the aversive effects of stress and reinstates drug seeking. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 Nov 10;106(45):19168-73.

29) Pradhan AA, Befort K, Nozaki C, Gavériaux-Ruff C, Kieffer BL. The delta opioid receptor: an evolving target for the treatment of brain disorders. *Trends in pharmacological sciences*. 2011 Oct 1;32(10):581-90.

30) <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/treatment-care/mental-health-gap-action-programme/evidence-centre/drug-use-disorders/management-of-drug-withdrawal>

31) K REHNI, Ashish; S JAGGI, Amteshwar; SINGH, Nirmal. Opioid withdrawal syndrome: emerging concepts and novel therapeutic targets. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 2013, 12.1: 112-125.

32) GOODMAN, Louis Sanford, et al. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996.

9. ŽIVOTOPIS



Karla Golja

Državljanstvo: hrvatsko Datum rođenja: 14.3.2002. Spol: Žensko Telefonski broj: (+385) 977796931

E-adresa: golja.karla@gmail.com

Kućna: Ulica grada Graza 5, 52100 Pula (Hrvatska)

O MENI

Ovdje možete unijeti svoj opis...

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

Sveučilišna prvostupnica biotehnologije i istraživanja lijekova (univ. bacc. biotechn. et pharm. inv.)

Fakultet biotehnologije i razvoja lijekova [01.10.2021. – Trenutačno]

Adresa: Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka (Hrvatska) | Internetska stranica: <https://biotech.uniri.hr/>

Srednjoškolsko obrazovanje

Gimnazija Pula: prirodoslovno-matematički program [2017 – 2021]

Mjesto: Pula | Zemlja: Hrvatska | Internetska stranica: <https://www.gimnazijapula.hr/>

Osnovnoškolsko obrazovanje

Osnovna škola Veruda [2009 – 2017]

Mjesto: Pula | Zemlja: Hrvatska | Internetska stranica: <http://os-veruda-pu.skole.hr/>

RADNO ISKUSTVO

Stručna praksa

Nastavni zavod za javno zdravstvo Istarske županije [07.9.2023. – 21.9.2023.]

Mjesto: Pula | Zemlja: Hrvatska

Odrađivanje prakse u Kemijskom laboratoriju za kontrolu kvalitete bazenskih i otpadnih voda te u Mikrobiološkom laboratoriju za kontrolu kvalitete uzoraka hrane dječjih vrtića u sklopu županijskog projekta. Korištenje metoda potenciometrijske titracije, vakumske filtracije te HPLC-a.

Rad preko student servisa

ITX Hrvatska d.o.o. [02.7.2022. – 01.9.2022.]

Mjesto: Pula | Zemlja: Hrvatska

Ispomoć u trgovini odjećom Bershka, rad s kupcima, slaganje odjeće.

DIGITALNE VJEŠTINE

MS Office (Word Excel PowerPoint) / Komunikacijski programi (Skype Zoom TeamViewer) / Poznavanje programa za računalnu kemiju (PyMOL, Avogadro, VDM, Gamess) / Osnove web dizajna CSS i HTML / Osnove programiranja u Python-u i javascript-u / Online alat za grafički dizajn (Canva, Inkscape)

JEZIČNE VJEŠTINE

Materinski jezik/jezici: hrvatski

Drugi jezici:

engleski

SLUŠANJE C1 ČITANJE C1 PISANJE B2

GOVORNA PRODUKCIJA B2 GOVORNA INTERAKCIJA B2 GOVORNA PRODUKCIJA A1 GOVORNA INTERAKCIJA A1

talijanski

SLUŠANJE A2 ČITANJE A2 PISANJE A2

Razine: A1 i A2: temeljni korisnik; B1 i B2: samostalni korisnik; C1 i C2: iskusni korisnik

POČASTI I NAGRADE

[14.12.2021.] Grad Pula

Stipendija Grada Pule

- studentska stipendija u trajanju od 9 mjeseci dobivena na osnovu akademskog uspjeha

[05.1.2024.] Grad Pula

Stipendija Grada Pule

- studentska stipendija u trajanju od 9 mjeseci dobivena na osnovu akademskog uspjeha