

Przedkliniczna ocena hepatotoksyczności ostrej i podostrej połączenia morfiny i disulfiramu w badaniach *in vitro* i *in vivo*

Zuzanna Żelażewska¹, Anna Leśniak¹, Marzena Łazarczyk², Marta Marszałek-Grabska³, Kinga Gawel³

1. Katedra i Zakład Farmakoterapii i Opieki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
2. Zakład Genomiki Eksperymentalnej, Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt w Jastrzębcu,
3. Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

Projekt sfinansowano z minigrantu studenckiego WUM nr WF10/1/F/MG/N/23.



WSTĘP

Opioidy są najskuteczniejszymi lekami w walce z przewlekłym bólem. Jednakże, ich długotrwałe stosowanie jest obciążone ryzykiem wielu działań niepożądanych, takich jak tolerancja czy hiperalgezia.

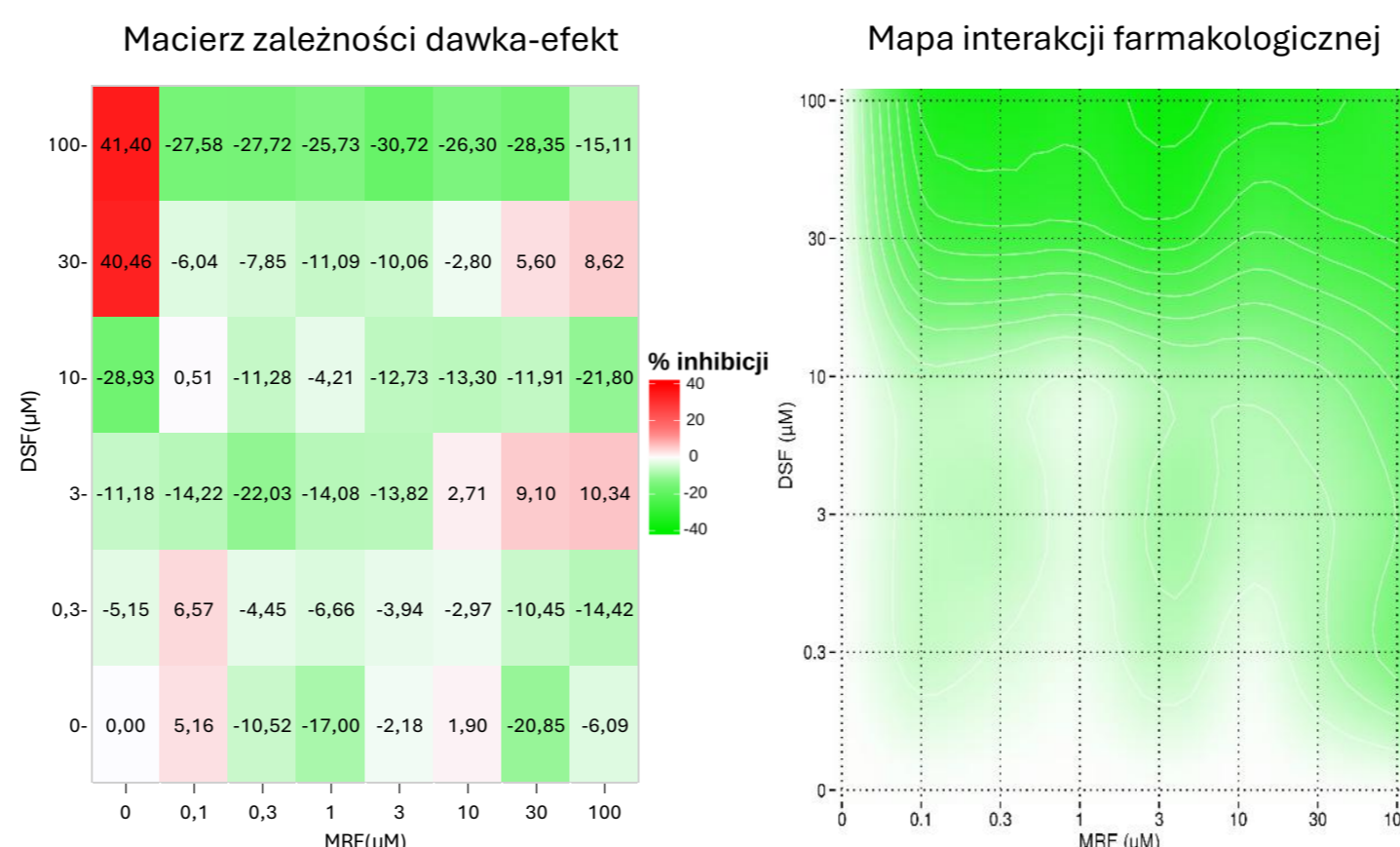
Ostatnie badania donoszą, że disulfiram - lek stosowany niegdyś w chorobie alkoholowej, całkowicie zapobiega rozwojowi tolerancji na analgetyczne działanie morfiny, jak również jej innym działaniom niepożądanym.

Niestety badania wskazują, że terapia disulfiramiem zwiększa ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności wątroby, jednak brakuje danych na temat pełnego profilu toksyczności połączenia disulfiramu z morfiną przy szerokim zakresie stężeń.

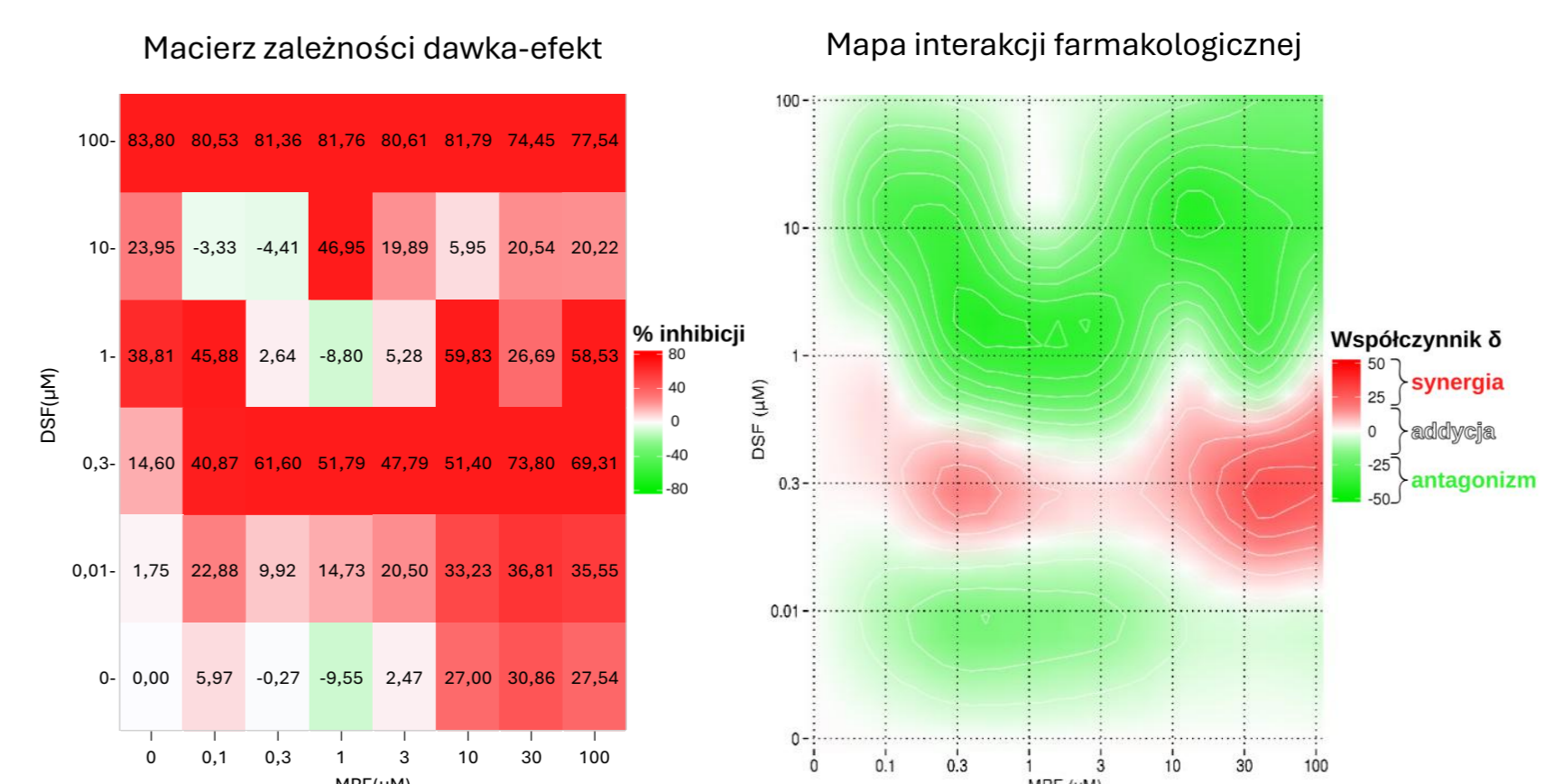
WYNIKI

- Ekspozycja na połączenie disulfiramu z morfiną nie wywierała negatywnego wpływu na żywotność komórek HepG2 w modelu toksyczności ostrej. Ponadto, morfina wykazała działanie protekcyjne wobec komórek traktowanych najwyższymi dawkami (30 - 100 μM) disulfiramu.
- W przypadku ekspozycji 7-dniowej, połączenie disulfiramu z morfiną w sposób synergistyczny hamowało żywotność komórek, szczególnie w zakresie dawek disulfiramu 0,01 - 1 μM .

Żywotność komórek HepG2 po 24h ekspozycji na disulfiram z morfiną



Żywotność komórek HepG2 po 7 dniach ekspozycji na disulfiram z morfiną

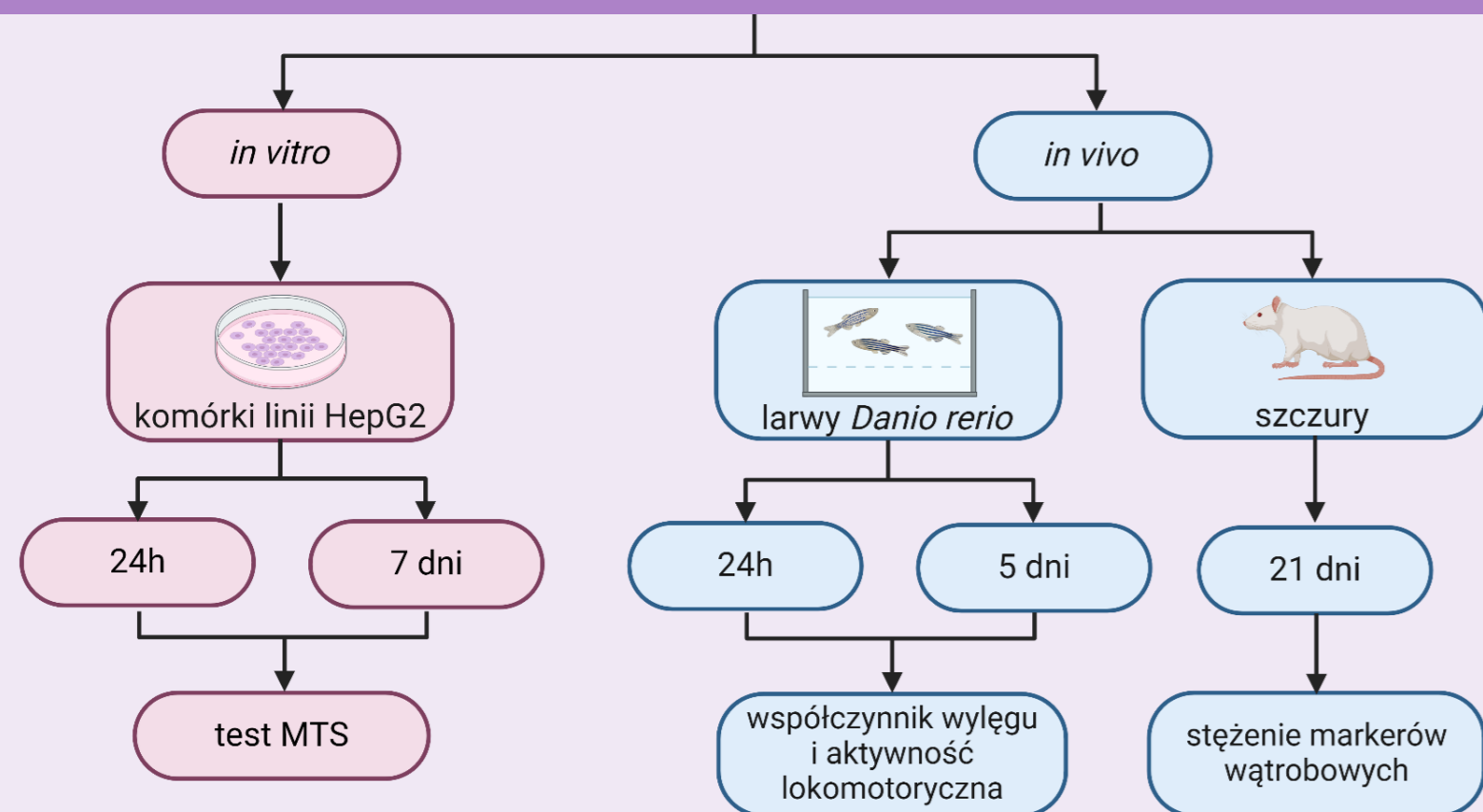


CEL PRACY

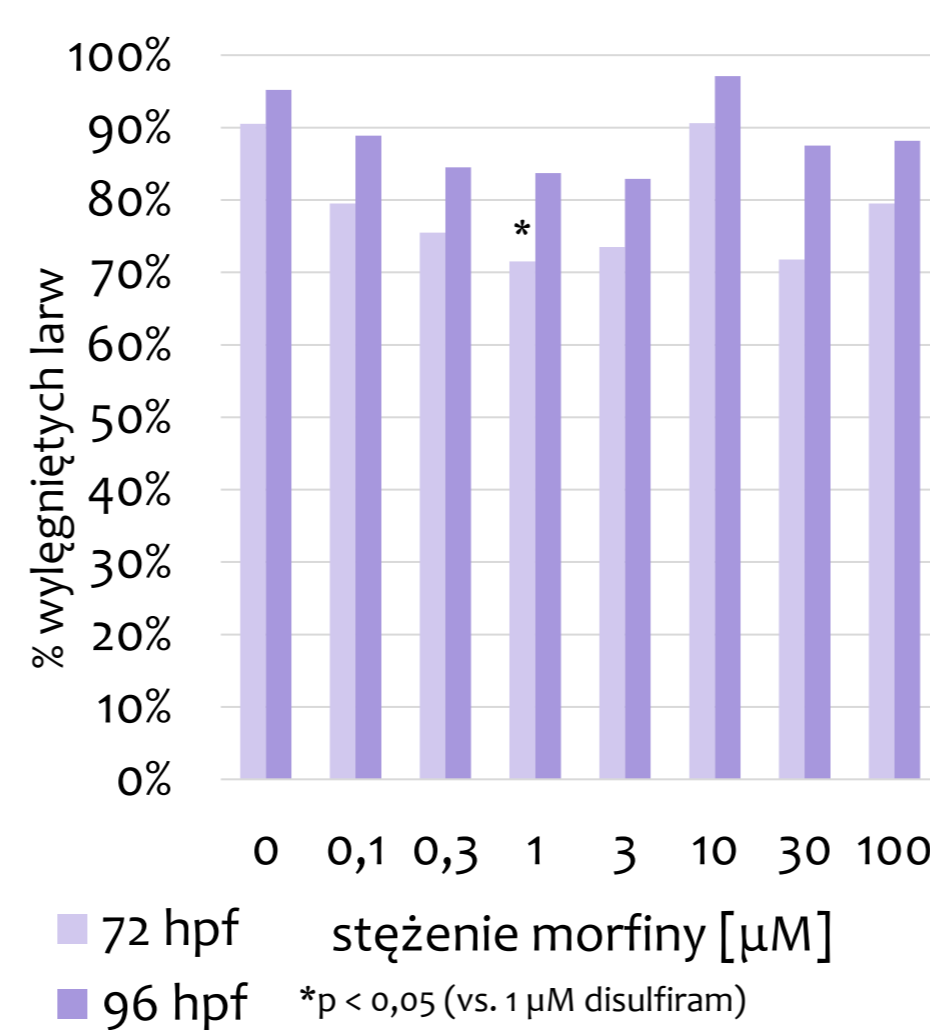
Celem niniejszej pracy było określenie ryzyka hepatotoksyczności połączenia morfiny z disulfiramiem w szerokim zakresie dawek.

- Obecność disulfiramu lub morfiny w środowisku nie wpłynęła negatywnie na morfologię larw *Danio rerio* ani na ich aktywność lokomotoryczną. Jednakże, w przypadku 24-godzinnej ekspozycji, disulfiram hamował wylęganie się larw w sposób dawkozależny.
- 5-dniowa ekspozycja na połączenie disulfiramu z morfiną istotnie zahamowała wylęg larw *Danio* jedynie przy 1 μM stężeniu disulfiramu. Wyklute larwy miały zachowaną aktywność lokomotoryczną, ale wykazano u nich nieprawidłowy rozwój pęcherza pławnego.

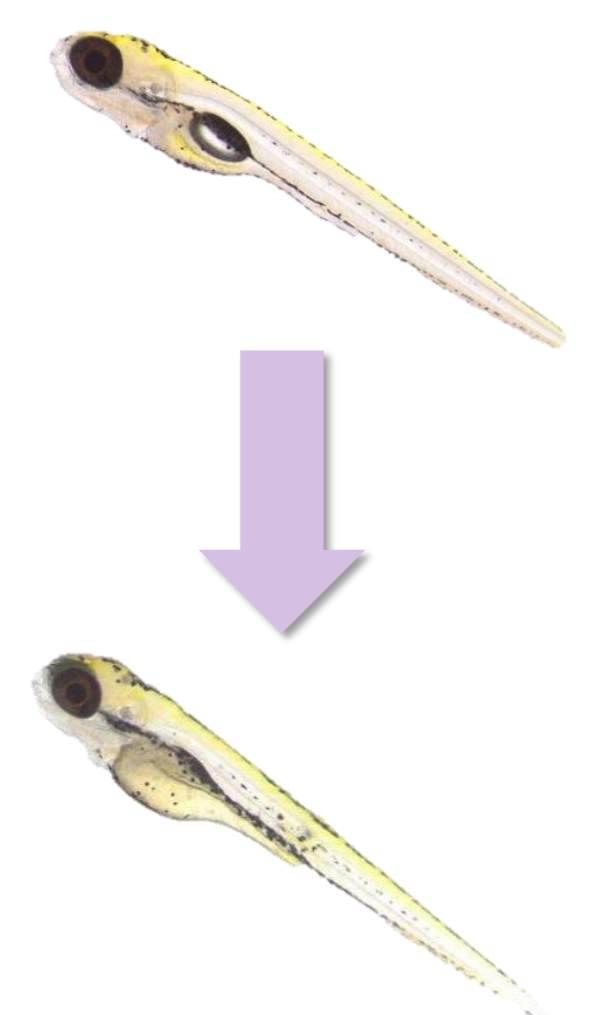
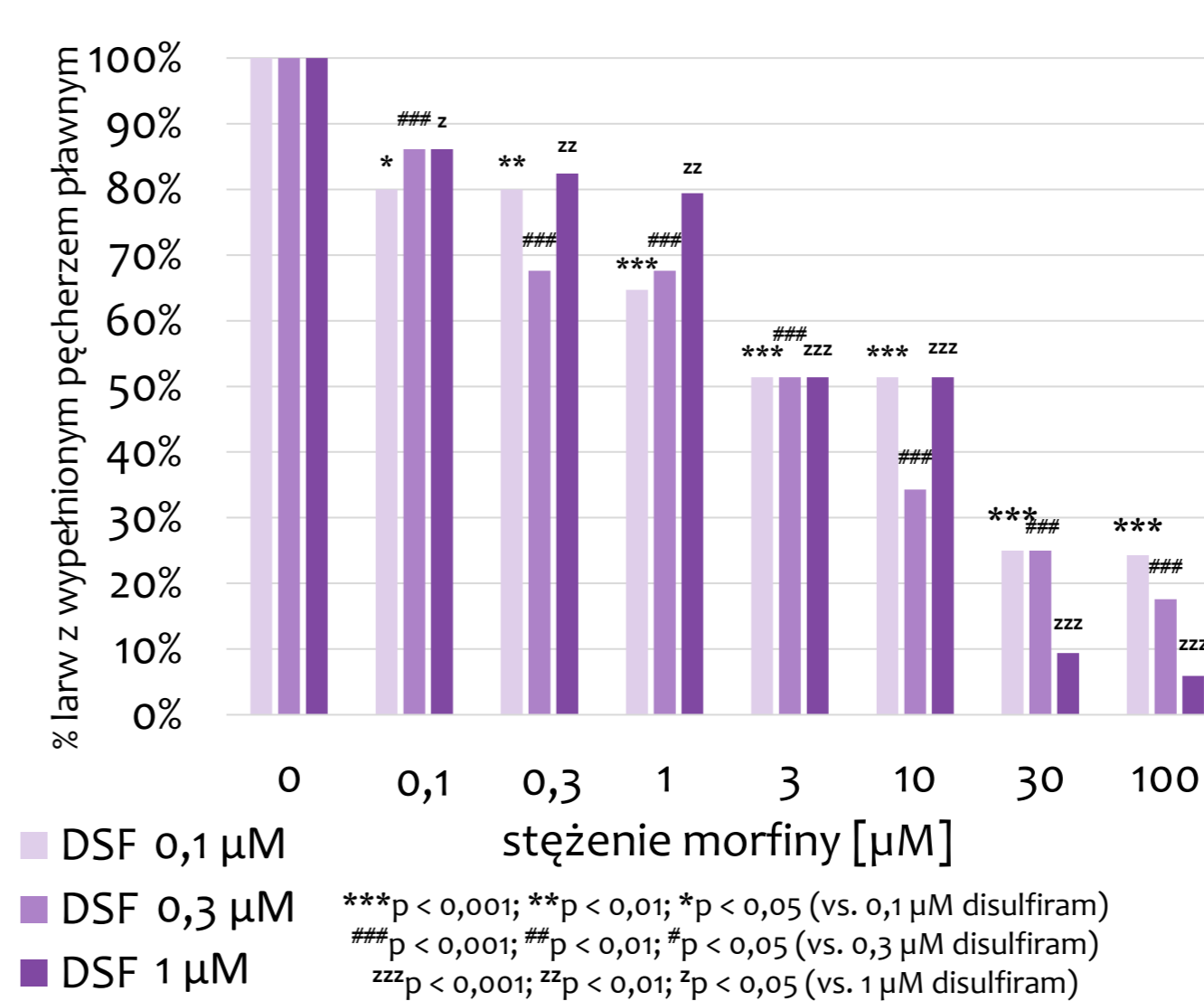
MATERIAŁY I METODY



Współczynnik wylęgu larw *Danio* po 5 dniach ekspozycji na 1 μM disulfiramu z morfiną



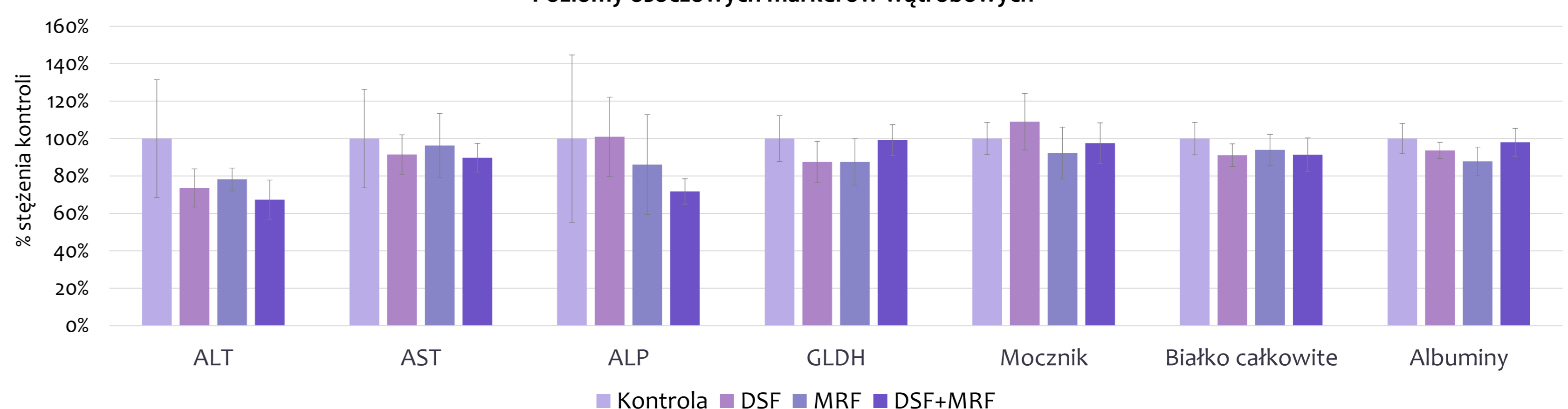
Rozwój pęcherza pławnego u larw *Danio* po 5 dniach ekspozycji na disulfiram z morfiną



- U szczurów przy chronicznej ekspozycji na połączenie disulfiramu z morfiną nie zaobserwowano istotnego podwyższenia parametrów wątrobowych.

- Żywotność komórek HepG2 traktowanych disulfiramiem (DSF), morfiną (MRF) i ich połączeniem była badana za pomocą testu MTS po 24h i 7 dniach.
- Współczynnik wylęgu i aktywność lokomotoryczna larw *Danio rerio* oceniane były po 24h i 5 dniach ekspozycji.
- Poziom osoczowych markerów wątrobowych u szczurów był mierzony za pomocą testu ELISA po 21 dniach terapii disulfiramiem z morfiną.

Poziomy osoczowych markerów wątrobowych



WNIOSKI

Możliwe jest wykorzystanie disulfiramu w przyszłości jako opcja terapeutyczna w multimodalnej terapii przewlekłego bólu, ze szczególną ostrożnością u pacjentów z towarzyszącą niewydolnością wątroby. Połączenie morfiny i disulfiramu może mieć potencjalnie negatywny wpływ na procesy organogenezy.