



22^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

15-18 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2022, ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ERGON SHOWGROUND, ΒΟΛΟΣ

www.regionalpainpalliativecongress2022.gr

Υπό την Αιγίδα EuLAP



Ελληνική Εταιρία
Θεραπείας Πόνου και
Παρηγορικής Φροντίδας



European Society of
Regional Anaesthesia - Hellas



Α' Αναλγησιολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών

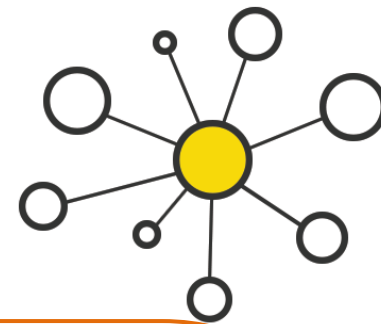
“Ετεροδιμερή των μ- υποδοχέων: Νέο Αναλγητικό όπλο;”

Γεωργία Μίχα

Αναισθησιολόγος, MD, MSc, PhD

Επιμ. Α' ΕΣΥ ΓΝ και Μαιευτήριο Αθηνών «Έλενα Βενιζέλου»





Τι είναι τα ετεροδιμερή των υποδοχέων οπιοειδών;



Σε ποιους μηχανισμούς δράσης των οπιοειδών επιδρούν;



Αποτελούν νέο αναλγητικό όπλο;

Χρόνιος Πόνος

1/3 παγκόσμιου πληθυσμού

Οπιοειδή

Ακρογωνιαίος λίθος

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Βραχυχρόνια χορήγηση

Αναπνευστική καταστολή, ναυτία,
κνησμός, δυσκοιλιότητα

Μακροχρόνια χορήγηση

Εξάρτηση, ανοχή, υπεραλγησία,
αλλαγές νευρωνικών δικτύων,
ενεργοποίηση μικρογλοίας-
αστροκυττάρων

CDC





- Να στοχεύσει τους υπότυπους των υποδοχέων οπιοειδών
- Να ενεργοποιήσει ενδοκυττάρριους μηχανισμούς αναλγησίας από τους MOR
- Να στοχεύσει τους MOR υποδοχείς στην περιφέρεια μόνο ώστε να μην μεταφέρεται το επώδυνο σήμα κεντρικότερα
- Να στοχεύσει τους περιφερικούς MOR υποδοχείς σε φλεγμονώδεις ιστούς στην περιφέρεια
- Αναγνωρίσει ενώσεις που έχουν ως εκλεκτικό στόχο τα ετεροδιμερή των υποδοχέων των οπιοειδών



Τι είναι τα ετεροδιμερή των μ- υποδοχέων

- υποδοχέας MOR των οπιοειδών δημιουργεί ομοδιμερή και ετεροδιμερή με άλλους υποδοχείς των οπιοειδών ή μη
- αποτελούν πρωτεϊνικά συμπλέγματα που συντίθενται από δύο λειτουργικές μονάδες υποδοχέων (πρωτομερή)
- διαθέτουν ως σύνολο διαφορετικές βιοχημικές και φαρμακολογικές ιδιότητες από αυτές που έχει κάθε μονάδα ξεχωριστά
- διαφορετική συγγένεια με τον αγωνιστή, διαφορές στην ενδογενή δραστητικότητα, στη μετάδοση του μηνύματος ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιούν γειτονικούς υποδοχείς

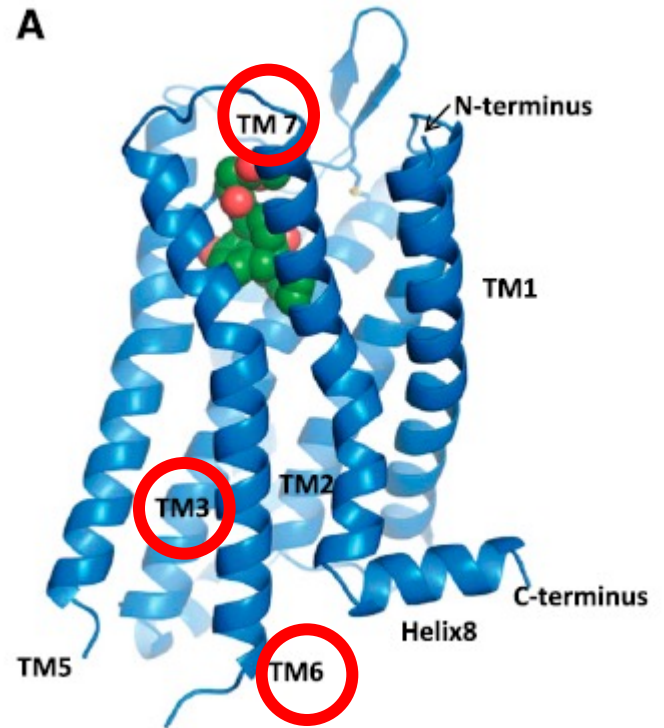
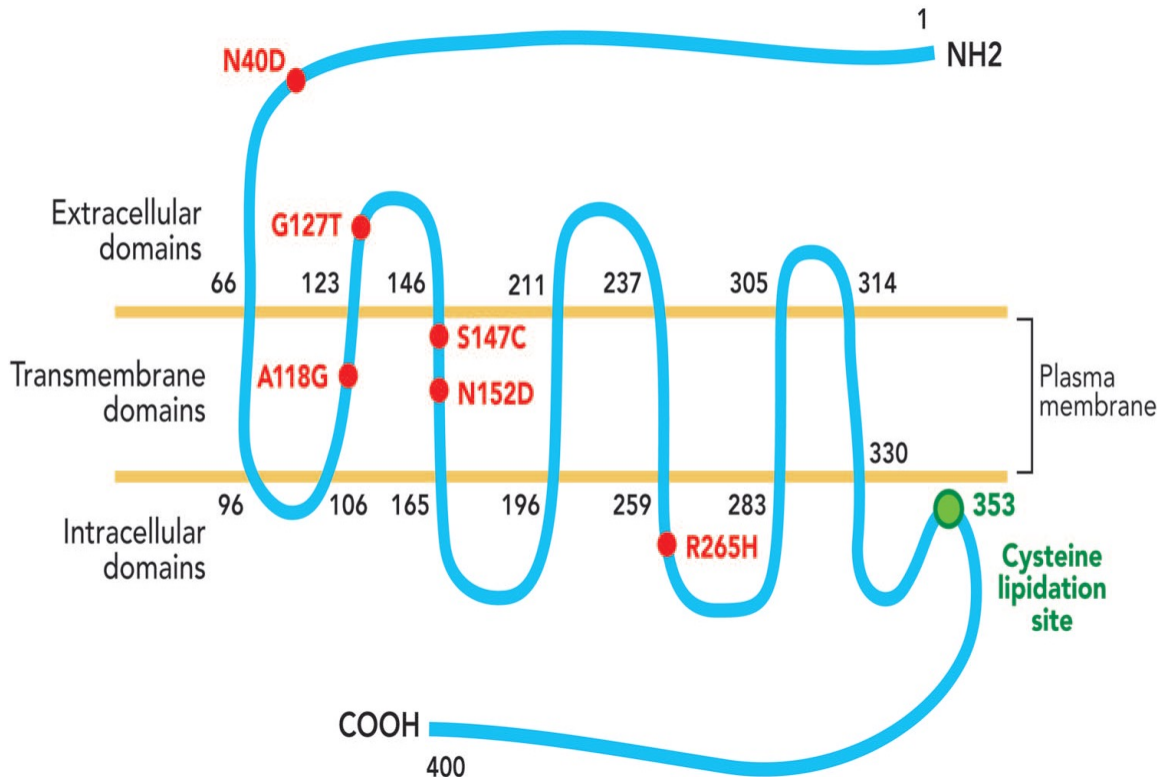
Είδη ετεροδιμερών

MOR	MOR
MOR	DOR
MOR	KOR
DOR	KOR
MOR1D	Gastrin release Peptide Receptor
MOR	Cholecystokinin B Receptor
MOR	Cannabinoid 1 (CB1)
MOR	Adrenergic receptor (α 2AAR)
MOR	Dopamine D1

Υποδοχέας οπιοειδών MOR-1

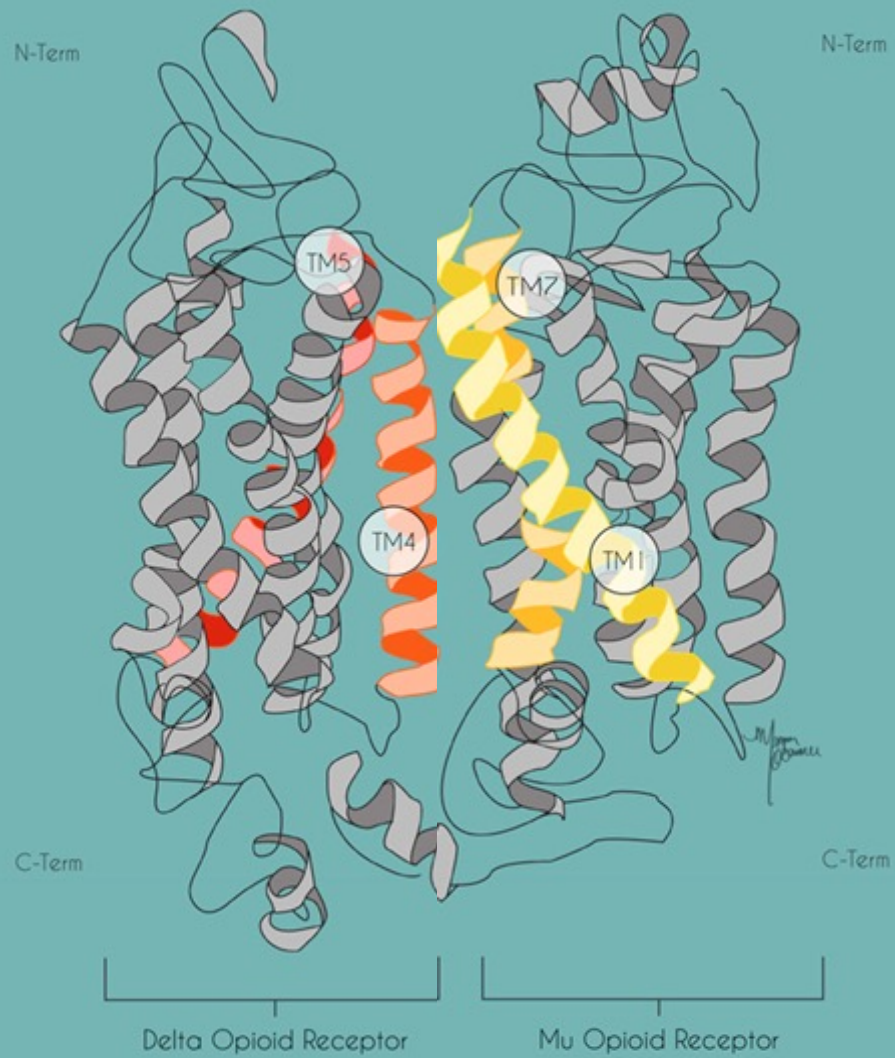
- Ομάδα G-πρωτεϊνών
- 7 διαμεμβρανικές δομές
- ΚΝΣ-αναπνευστικό-έντερο-αγγεία-ανοσοποιητικό-περιφέρεια

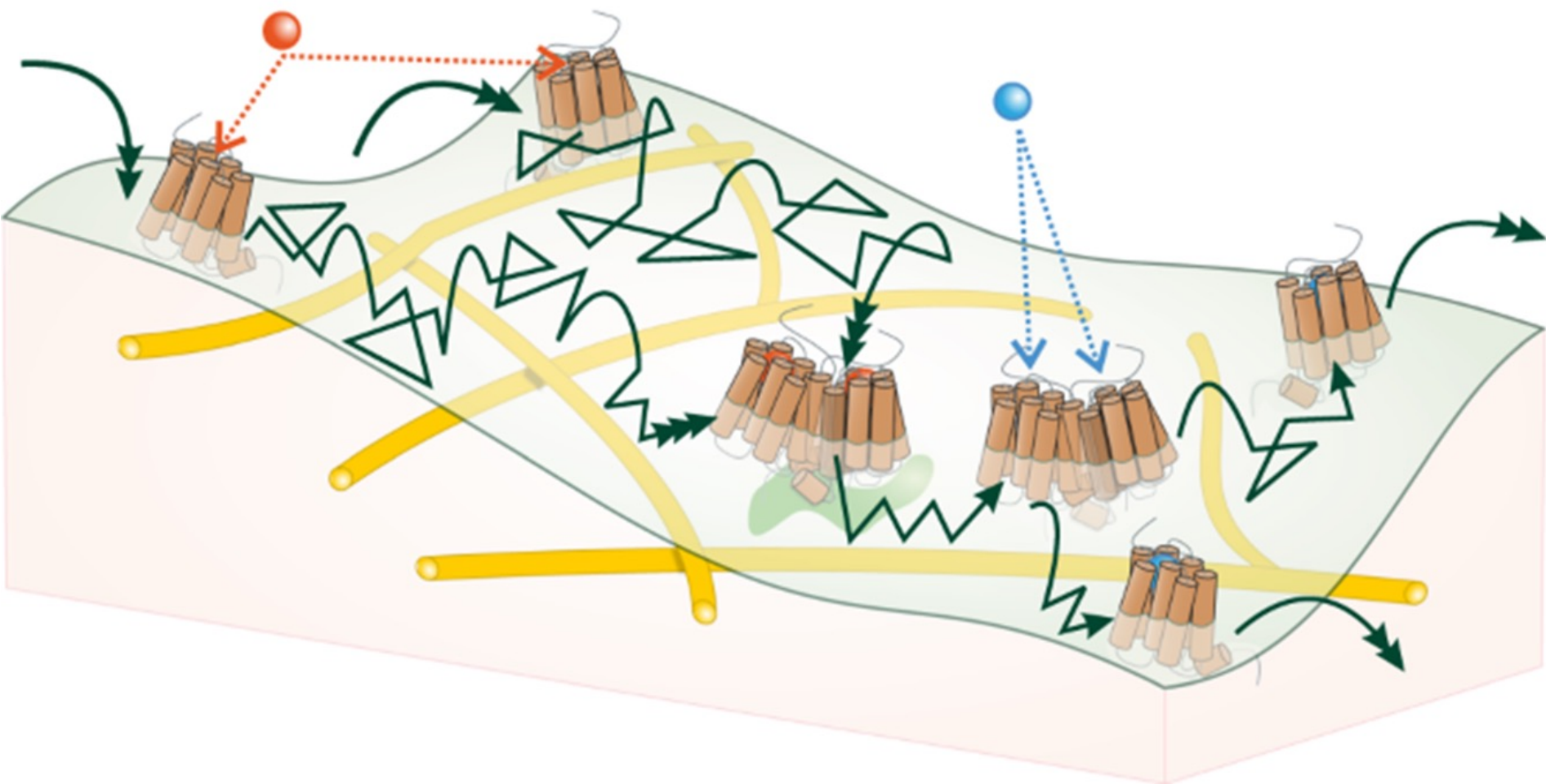
Structure of MOR-1



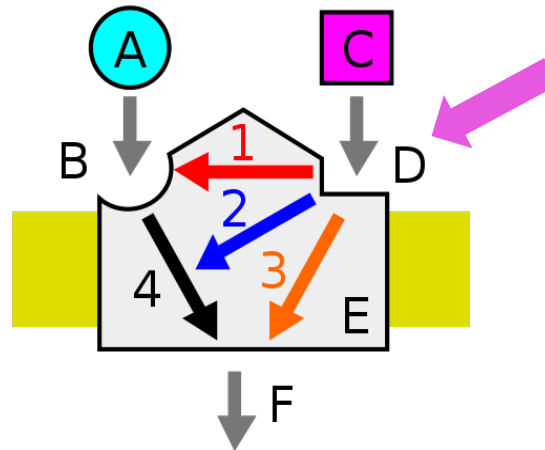
Αποτελεσματικότητα οπιοειδών

Delta-Mu Opioid Receptor Heterodimer Proposed Structure





✓ Αλλοστερικοί διαμορφωτές



➤ **Θετικοί τύποι (PAMs)** αυξάνουν απόκριση του υποδοχέα: 1) αυξάνοντας την πιθανότητα να συνδεθεί ένας αγωνιστής (συγγένεια), 2) αυξάνοντας την ικανότητά του να τον ενεργοποιεί (αποτελεσματικότητα) ή και τα δύο

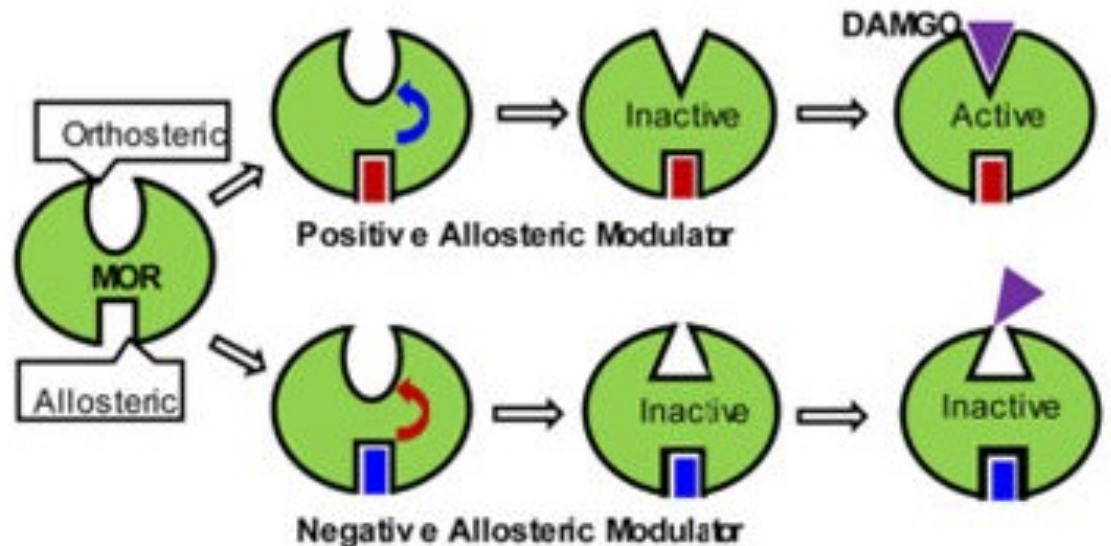
➤ **αρνητικοί τύποι (NAMs)** μειώνουν τη συγγένεια και αποτελεσματικότητα του αγωνιστή

➤ **ουδέτεροι τύποι** δεν επηρεάζουν την αγωνιστική δραστηριότητα, μπορούν να εμποδίσουν τη σύνδεση άλλων διαμορφωτών σε μια αλλοστερική θέση



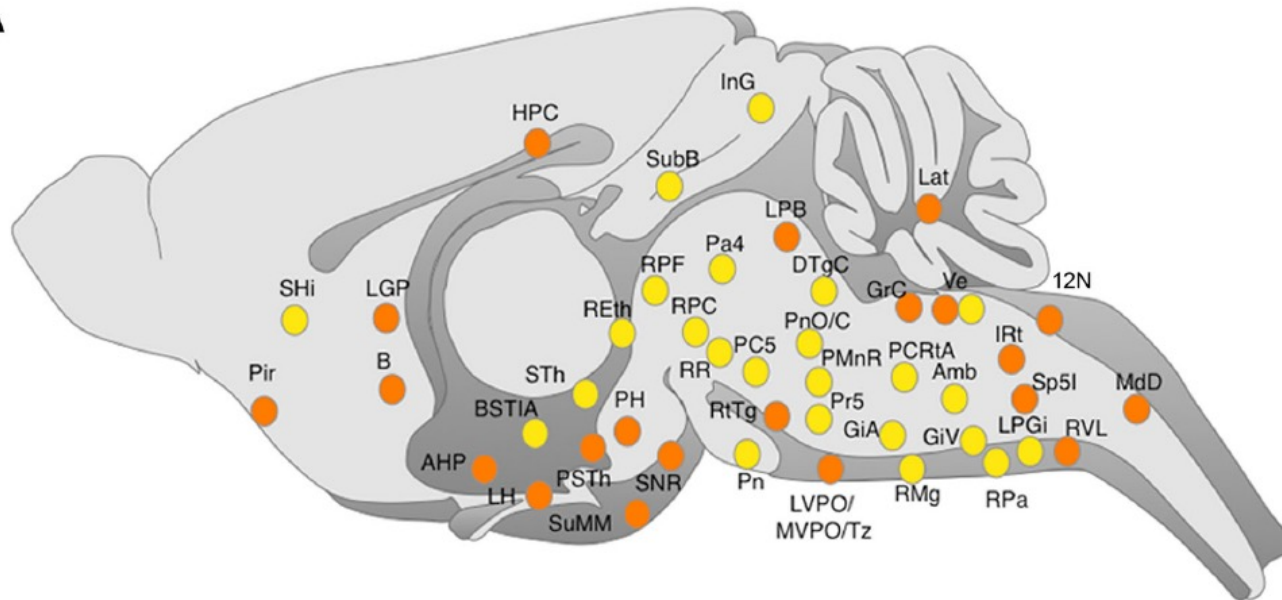
MOR-DOR ετεροδιμερή

- DOR υποδοχέας ασκεί αρνητική ανταγωνιστική δράση στο MOR υποδοχέα όταν υπάρχουν ως ετεροδιμερή



✓ MOR-DOR ετεροδιμερή

A

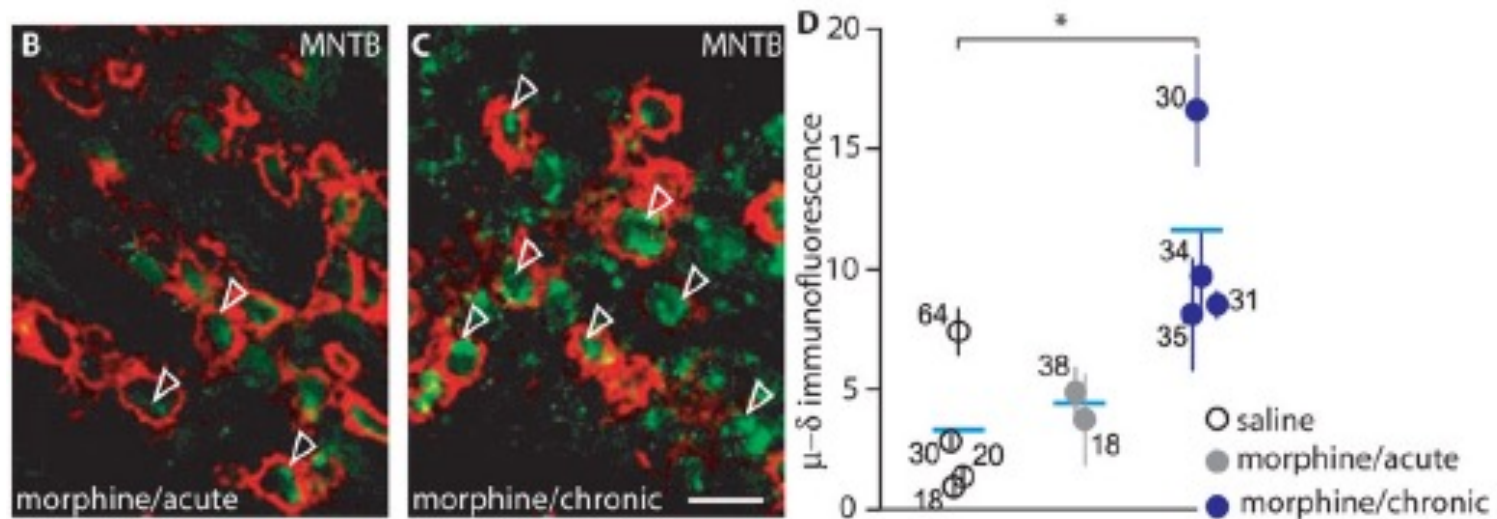


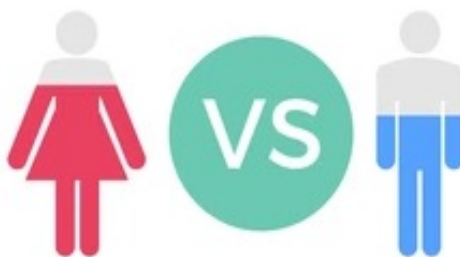
Πρόσφατα βρέθηκε ότι τα ετεροδιμερή MOR-DOR έχουν περιορισμένη συγκέντρωση στο νωτιαίο μυελό και στην αμυγδαλή

Increased Abundance of Opioid Receptor Heteromers Following Chronic Morphine Administration

Gupta A, et al Sci Signal 2010 Jul 20;3(131):ra54

- Μετά τη χρόνια χορήγηση μορφίνης αυξάνονται τα ετεροδιμερή MOR-DOR:
 - ρυγχαίο πλαγιοκοιλιακό προμήκη μυελό (RVM) που σχετίζεται με τα κατιόντα ανασταλτικά δεμάτια του πόνου
 - γάγγλια οπίσθιας ρίζας





- ♀ > ♂ MOR/KOR ετεροδιμερή
- MOR/KOR ετεροδιμερή εμφανίζουν τη μεγαλύτερη συγκέντρωση σε ♀ στη ωοθηλακική φάση (↑οιστρογόνα) μετατρέποντας τη δυνορφίνη από αλγογόνα ουσία σε αναλγητική σε αντίθεση με την ωχρινική φάση του κύκλου
- ♀ χωρίς ωοθήκες > ♂ συνεπώς υπάρχει και ανεξάρτητος μηχανισμός των οιστρογόνων για τη διαφορά στη συγκέντρωση ανάμεσα στα δύο φύλα

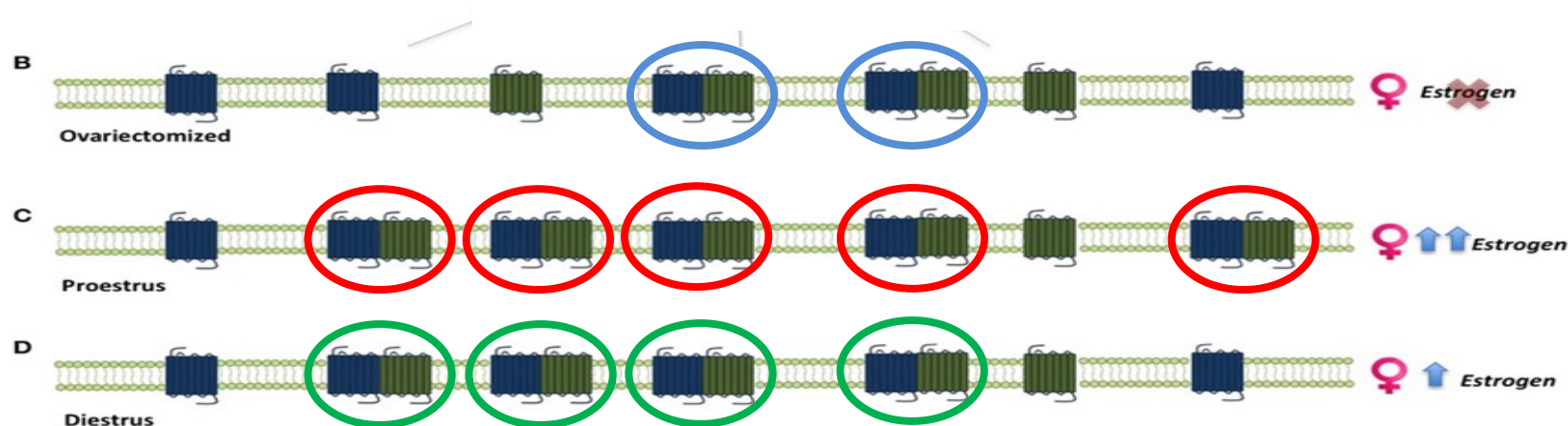
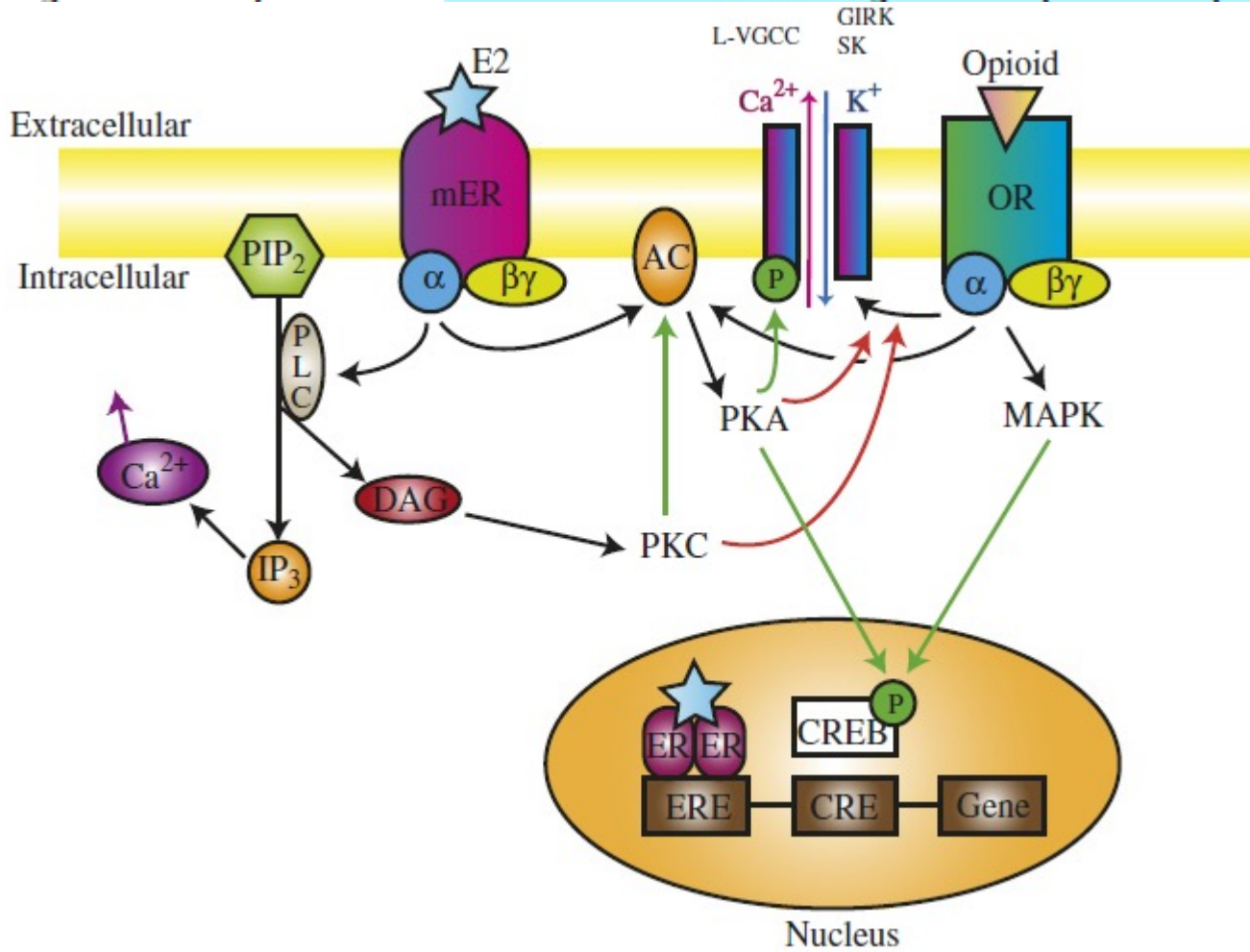
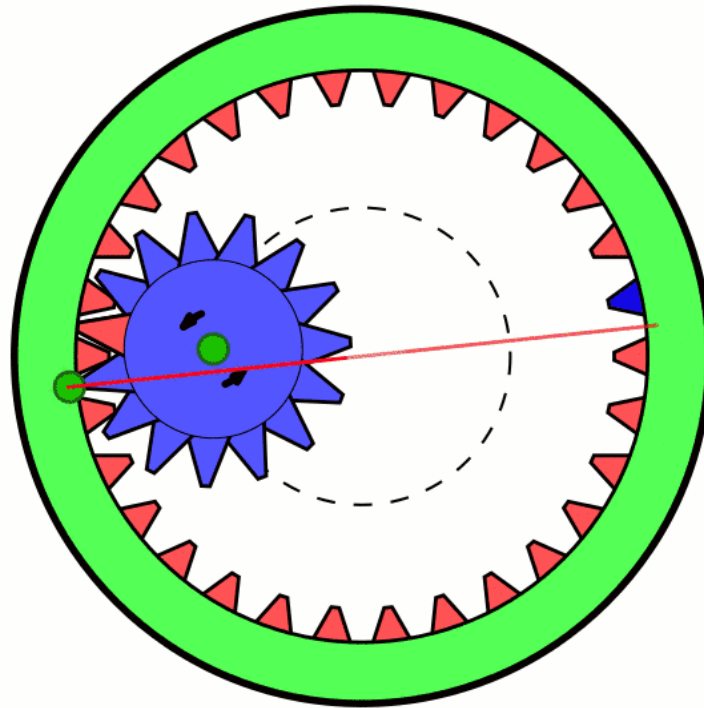


Diagram of the postulated cross-talk between estrogen and opioid receptors.





Σε ποιους μηχανισμούς δράσης των οπιοειδών επιδρούν;





Σε ποιους μηχανισμούς δράσης των οπιοειδών επιδρούν;

TABLE 1 | Identification, downstream signaling, and function of Mu opioid receptor heterodimers *in vitro* and *in vivo*.

Receptor pair	Tissue distribution	Methods	Ligand binding, downstream signaling and trafficking	Behavioral outcomes
MOR-DOR	Mouse brain, SC, DRG	Co-IP, disruptive peptides	Positive binding cooperativity, increased G protein signaling	ND
	Rat NRM	Whole-cell recording, behavioral test	Synergy upon co-activation of MOR and DOR	Increased analgesia
	Rat RVM	Behavioral test	Synergy upon co-activation of MOR and DOR	Increased analgesia
	DRG	Electrophysiological recording	Inhibitory coupling of MOR to VDCCs	ND
	DRG	Co-IP, disruptive peptides	DOR phosphorylation at Thr-161 is required for the formation of DOR-MOR heterodimers	Morphine analgesic tolerance
	DRG, SC	Co-IP, disruptive peptides	DOR activation led to endocytosis and degradation of surface MOR	Disrupted MOR-DOR enhanced morphine analgesia and reduced morphine tolerance
	SC	Co-IP, BRET	DOR antagonists enhance MOR binding and signaling activity	DOR antagonists enhance morphine analgesia
	brain	Antibody to MOR-DOR heterodimers, heterodimer biased ligand (CYM51010)	MOR-DOR co-internalization	CYM51010 induced analgesia similar to morphine, but less analgesic tolerance
	Striatum, hippocampus	Deltorphan-II	Gαz activation, and no uncoupling after chronic morphine	ND
	DRG	Co-localization, Deltorphan-II	DAMGO induced DOP receptor internalization and trafficking following chronic morphine	ND
	Brain	Antibody to MOR-DOR heterodimers	Increased MOR-DOR abundance following chronic morphine	ND
	Brain, DRG, SC	Co-IP, redMOR/greenDOR double knock-in mice	MOR and DOR neuronal co-expression in dorsal root ganglia, spinal cord, hippocampus, LH, basal nucleus of Meynert, and piriform cortex.	ND
	Brain, SC	DORGFP mice and MORmCherry mice	DOR and MOR is limited to small populations of the spinal cord and is rare in parabrachial, amygdalar, and cortical brain regions related to pain.	ND



Σε ποιους μηχανισμούς δράσης των οπιοειδών επιδρούν;

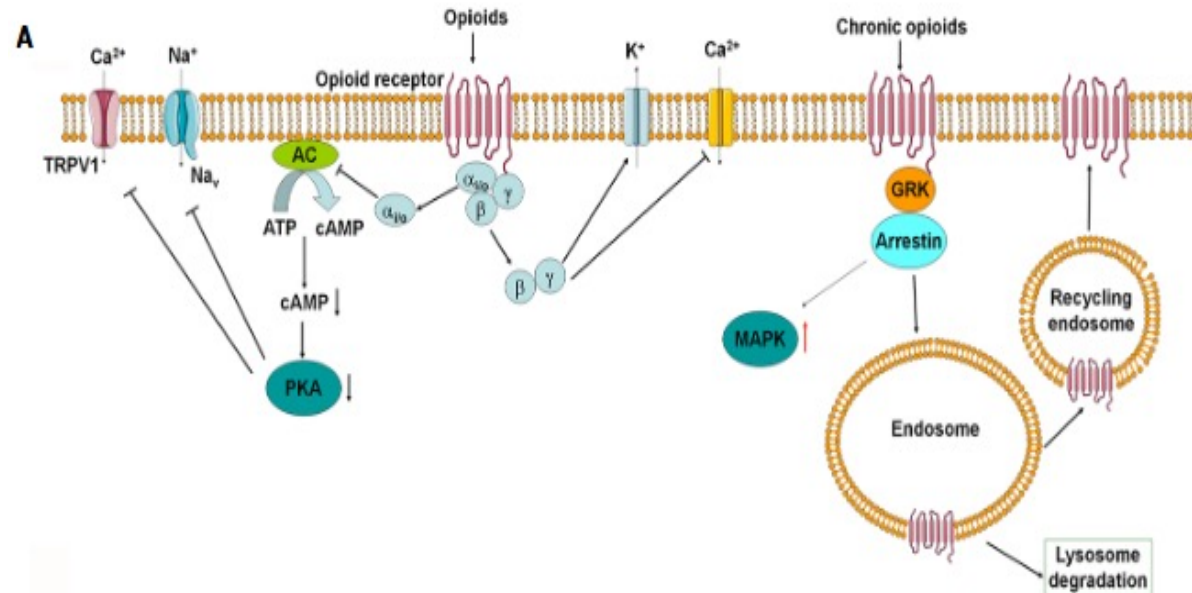
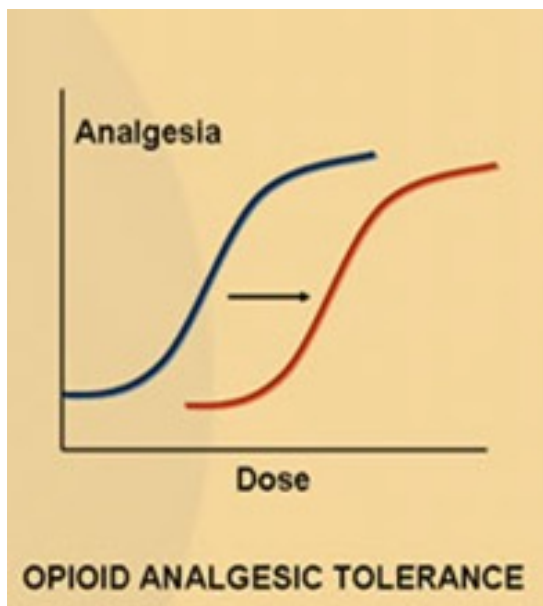
	DRG	ISH, single-cell PCR, immunostaining	related to pain. Coexistence of DORs and MORs in small DRG neurons; Both DOR and MOR agonists reduce Ca^{2+} currents in DRG neurons and inhibit C-fiber synaptic transmission in the spinal cord.	ND
MOR-KOR	Rat SC in female	Co-IP, cross-linking experiments	Synergy upon co-activation of MOR and KOR	Spinal morphine analgesia in female
MOR-CB1	Rat striatum	Electron microscopic immunocytochemical labeling	MOR and CB1 are partially colocalized in dendrites in striatum	ND
	Striatum	BRET	Reciprocal cross antagonism	Co-activation of MOR and CB1 receptors leads to a attenuation of the response upon activation of individual receptors for neuritogenesis Co-activation of MOR and CB1 receptors increased social play behaviors
MOR-Gal1R	Rat or mouse NAcC	Behavioral, pharmacological, electrophysiological methods	Bidirectional negative crosstalk	Opioids-induced reward
	Mouse VTA	BRET, BiFC, disrupting synthetic peptide	Cross-antagonistic interactions between MOR and Gal1R	
MOR-alpha2A	Mouse VTA	BRET, microdialysis, [^{18}F]FDG PET imaging.	MOR-Gal1R attenuates the potency of methadone, but not other opioids, in stimulating the dopamine release in the VTA	Opioids-induced euphoria
	Hippocampal neurons	Co-IP, BRET,	Activation of either MOR or alpha2A receptors leads to an increase in the extent of signaling, whereas activation of both receptors leads to a decrease.	ND
	Rat NTS	Co-IP, In situ proximity ligation assays, immunofluorescence staining	MOR-alpha2A reduced the NO-dependent depressor effects of activation of alpha2A receptor.	Hypertension



Σε ποιους μηχανισμούς δράσης των οπιοειδών επιδρούν;

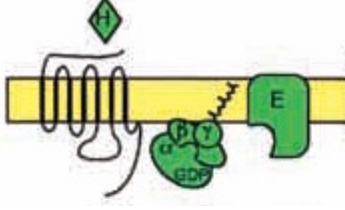
ΑΝΟΧΗ

- Περιγράφει το φαινόμενο που παρατηρείται μείωση στην αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση και οι ασθενείς χρειάζονται $\uparrow$ δόση για το ίδιο φαρμακολογικό αποτέλεσμα
- Βασικός μηχανισμός της ανοχής είναι η απευαισθητοποίηση του υποδοχέα μέσω της β-αρρεστίνης και της αδυναμίας διακίνησης του υποδοχέα (trafficking)



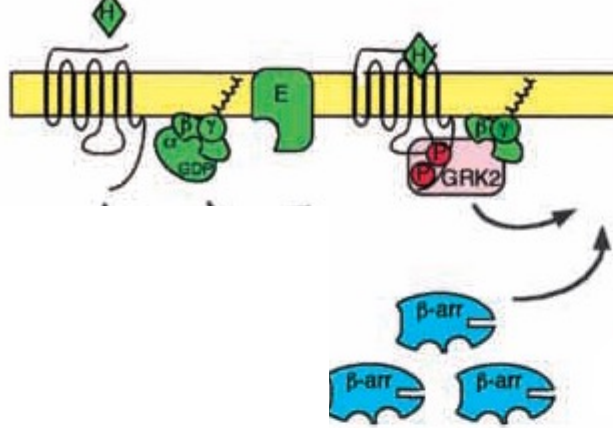
Mudgal A, Pasha S. *World J Pharmacol* 2015; 4(1): 144-159

Zhang L, et al. *Front Pharmacol* 2020, 15:11078

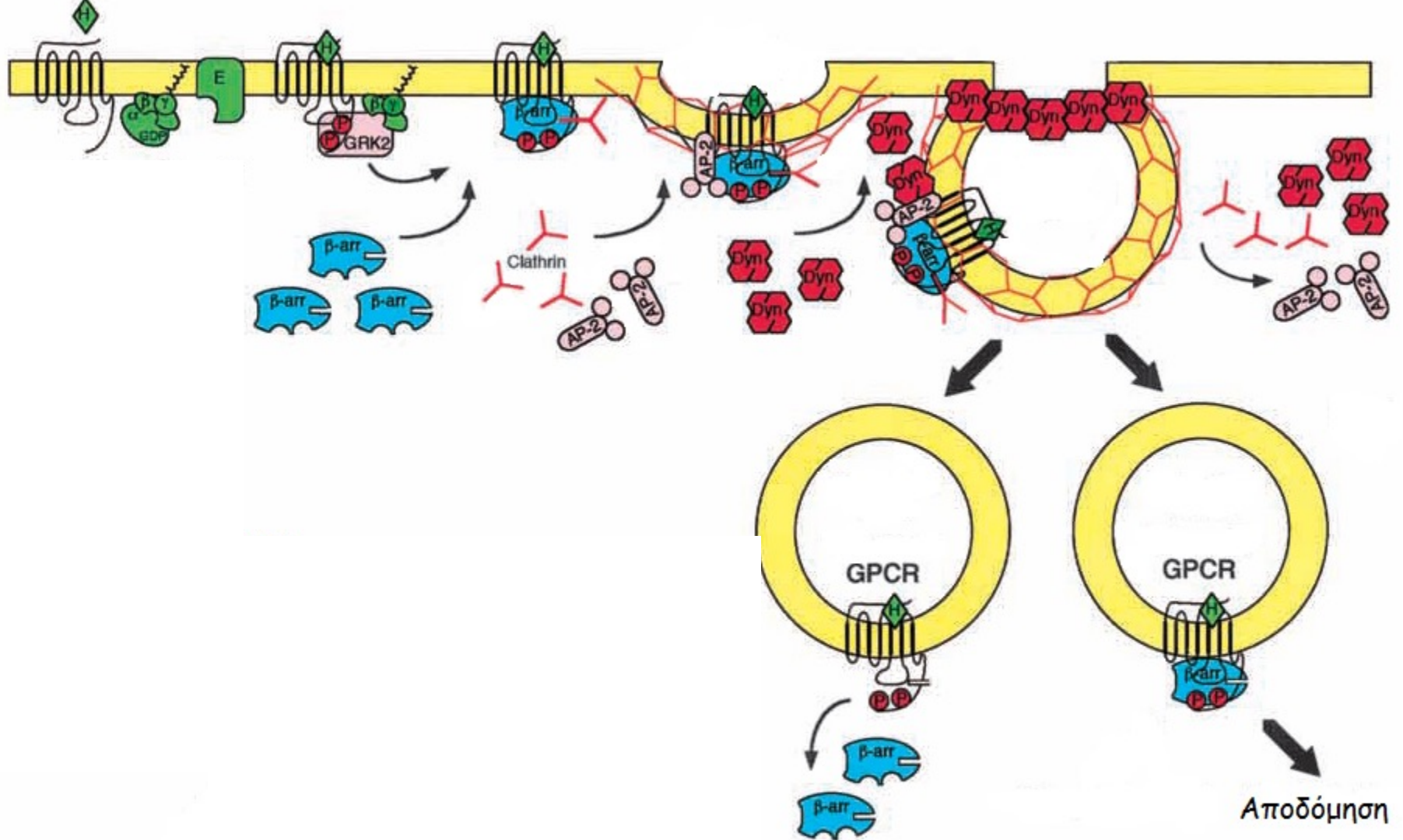


Διακίνηση υποδοχέα (**trafficking**)

Luttrell M. The role of β -arrestins in the termination and transduction of *G*-protein-coupled receptor signals. *J Cell Science* 2002

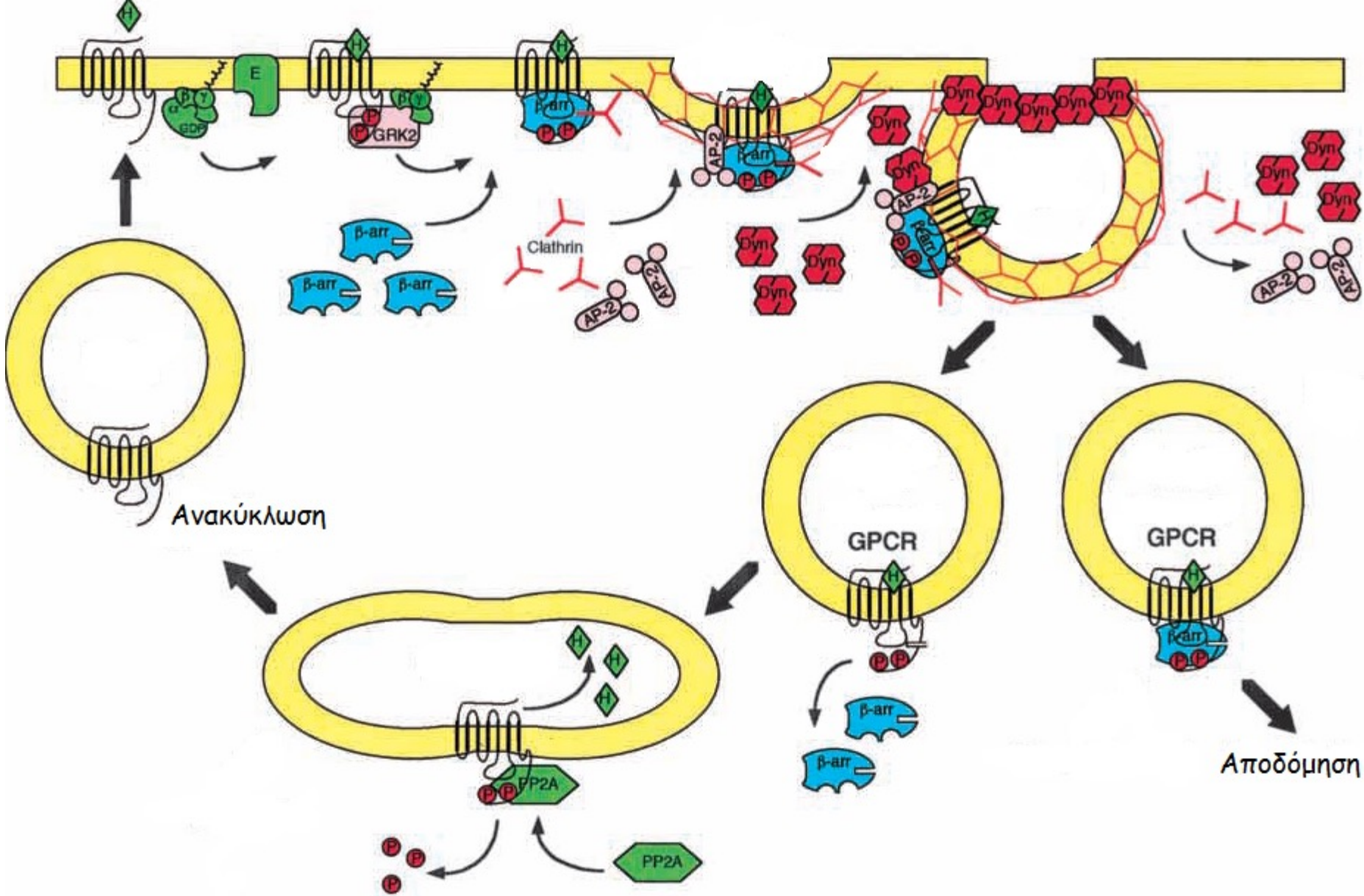


Διακίνηση υποδοχέα (**trafficking**)



Διακίνηση υποδοχέα (trafficking)

Luttrell M. The role of β -arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *J Cell Science* 2002

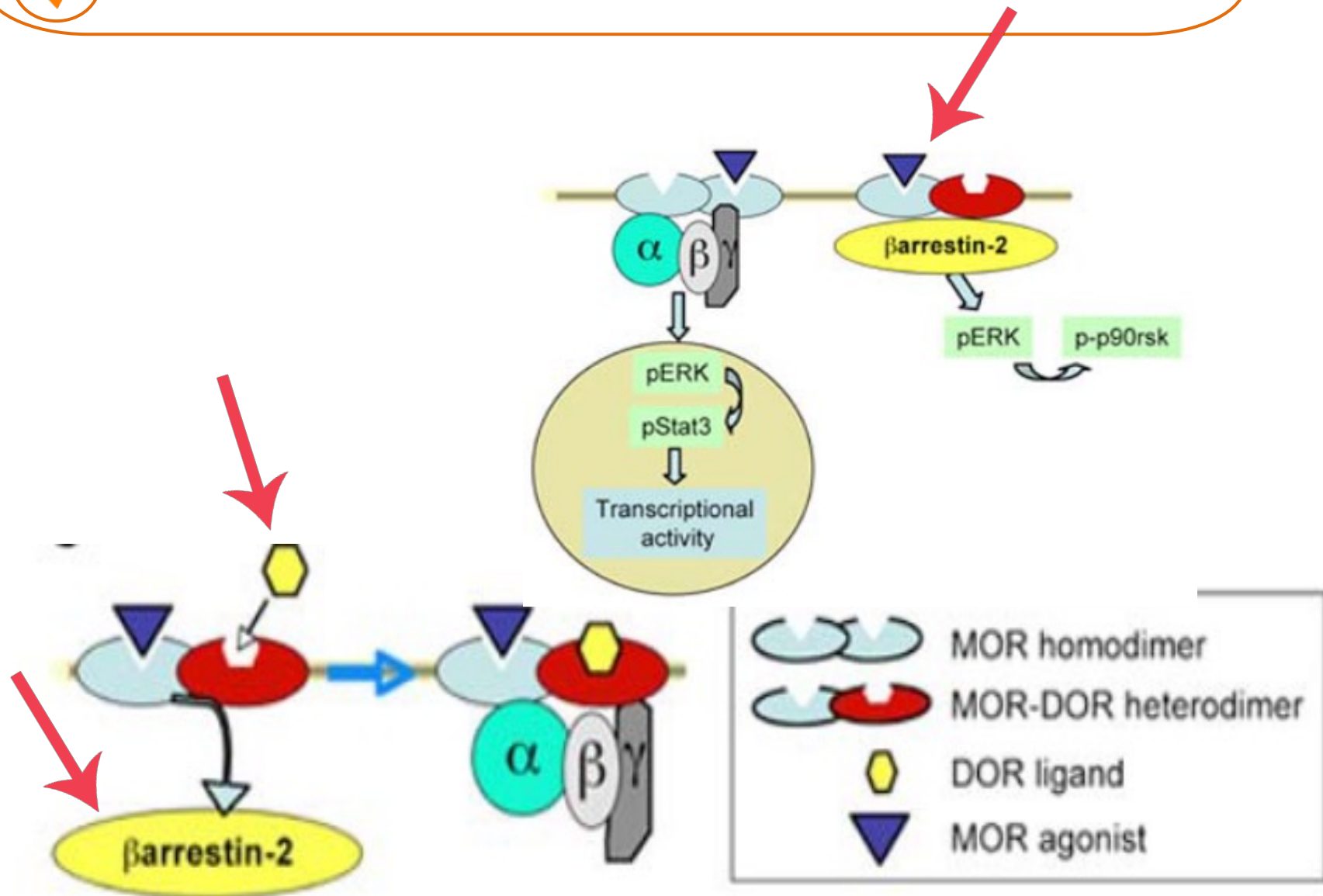


Διακίνηση υποδοχέα (trafficking)

Luttrell M. The role of β -arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *J Cell Science* 2002



Δράση MOR-DOR ετεροδιμερούς στο φαινόμενο της ανοχής



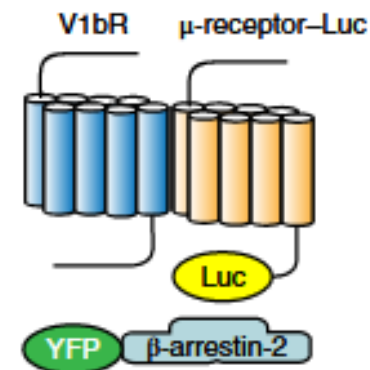


Δράση MOR-DOR ετεροδιμερούς στο φαινόμενο της ανοχής

- Χρόνια χορήγηση μορφίνης προκαλεί προς τα πάνω ρύθμιση των MOR-DOR ετεροδιμερών
- DOR πρωτομερές αποδομεί την κυτταρική απόκριση του MOR υποδοχέα προκαλώντας ανοχή



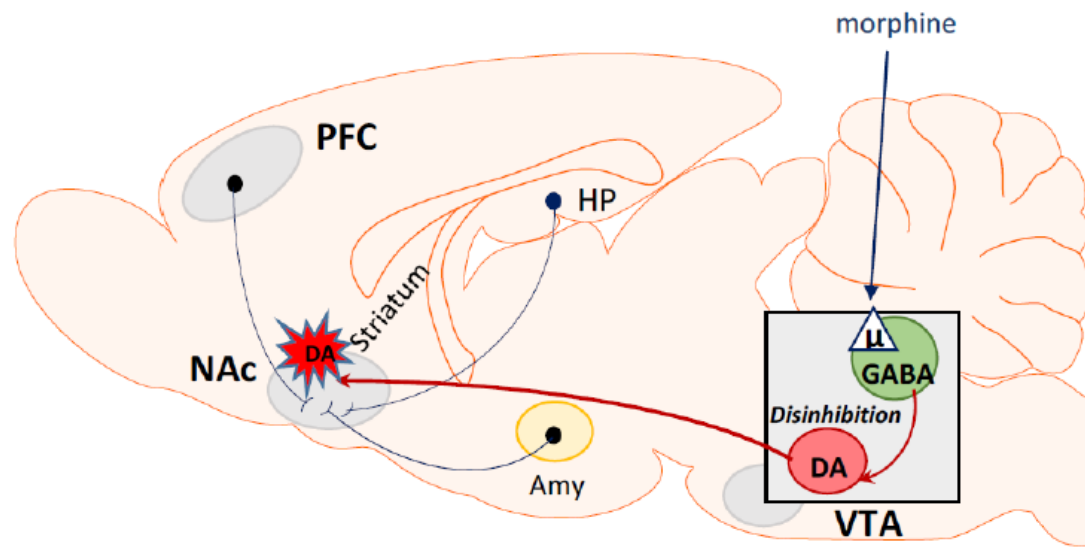
Δράση MOR-V1bR ετεροδιμερούς στο φαινόμενο της ανοχής



- MOR-Vasopressin1bR ετεροδιμερές φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση ανοχής με άγνωστο μηχανισμό
- Όταν χορηγείται ανταγωνιστής V1bR μειώνεται η ανοχή και αυξάνει η ευαισθησία στη μορφίνη



Δράση MOR-GAL1R ετεροδιμερούς στο φαινόμενο της ανταμοιβής

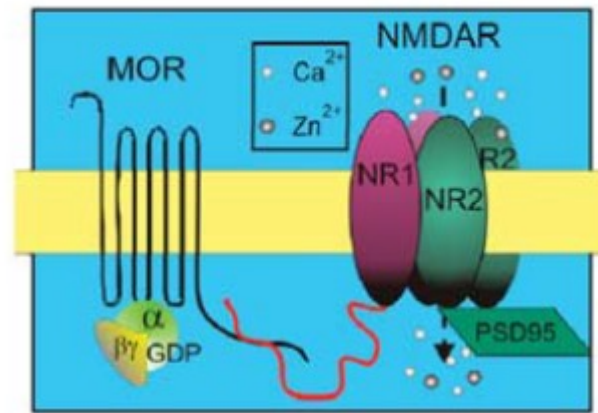


- MOR-Galanin1R ετεροδιμερή υπάρχουν σε μεγάλη συγκέντρωση στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή που εμπλέκεται στην ανταμοιβή
- Δισθενή μόρια που θα έχουν στόχο τα ετεροδιμερή αυτά μπορούν αποτελέσουν αναλγητικούς παράγοντες χωρίς επίδραση στο σύστημα ανταμοιβής

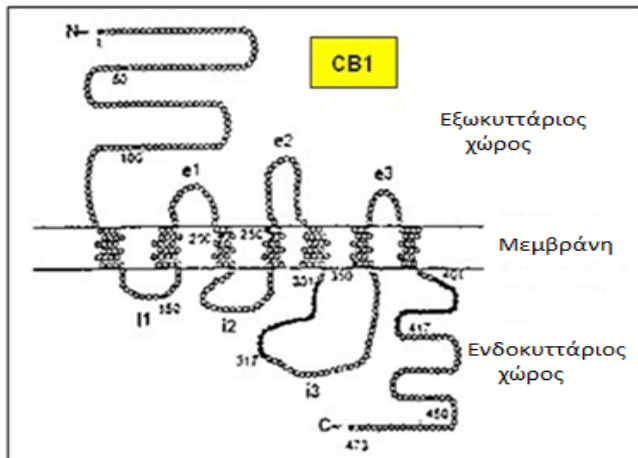


Δράση MOR-GRPR ετεροδιμερούς στον κνησμό σχετιζόμενο με τα οπιοειδή

- MOR-Gastrin Releasing Peptide Receptor (GRPR) ετεροδιμερές φαίνεται ότι σχετίζεται με την εμφάνιση κνησμού
- Σε μελέτη αποκλεισμού της δημιουργίας του (μέσω πεπτιδίου): διατηρείται η αναλγησία από τη μορφίνη και αναστέλλεται ο κνησμός



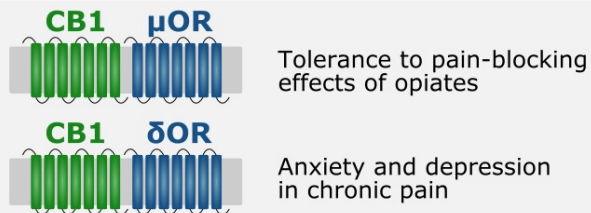
- Υπάρχει μια λειτουργική συσχέτιση μεταξύ των MOR-NMDA στη διαχείριση του πόνου με αντιστρόφως ανάλογη σχέση
- Αυτό μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο στη διαχείριση ανθεκτικών- στα- οπιοειδή συνδρόμων νευροπαθητικού πόνου με τη χρήση αναλγητικών με διπλή δράση (αγωνιστές οπιοειδών/ανταγωνιστές NMDA)



- DOR αγωνιστές μειώνουν μετάδοσή του σήματος από τους CB1
- DOR αγωνιστές εμποδίζουν την αγχολυτική δράση των CB1 υποδοχέων
- Σε πειραματόζωα χωρίς DOR υποδοχείς υπάρχει αύξηση των CB1 υποδοχέων στη μέλαινα ουσία (συμμετοχή στην ανοχή, ανταμοιβή)

Partner Receptors & Conditions

Opioid Receptors



Serotonin Receptors



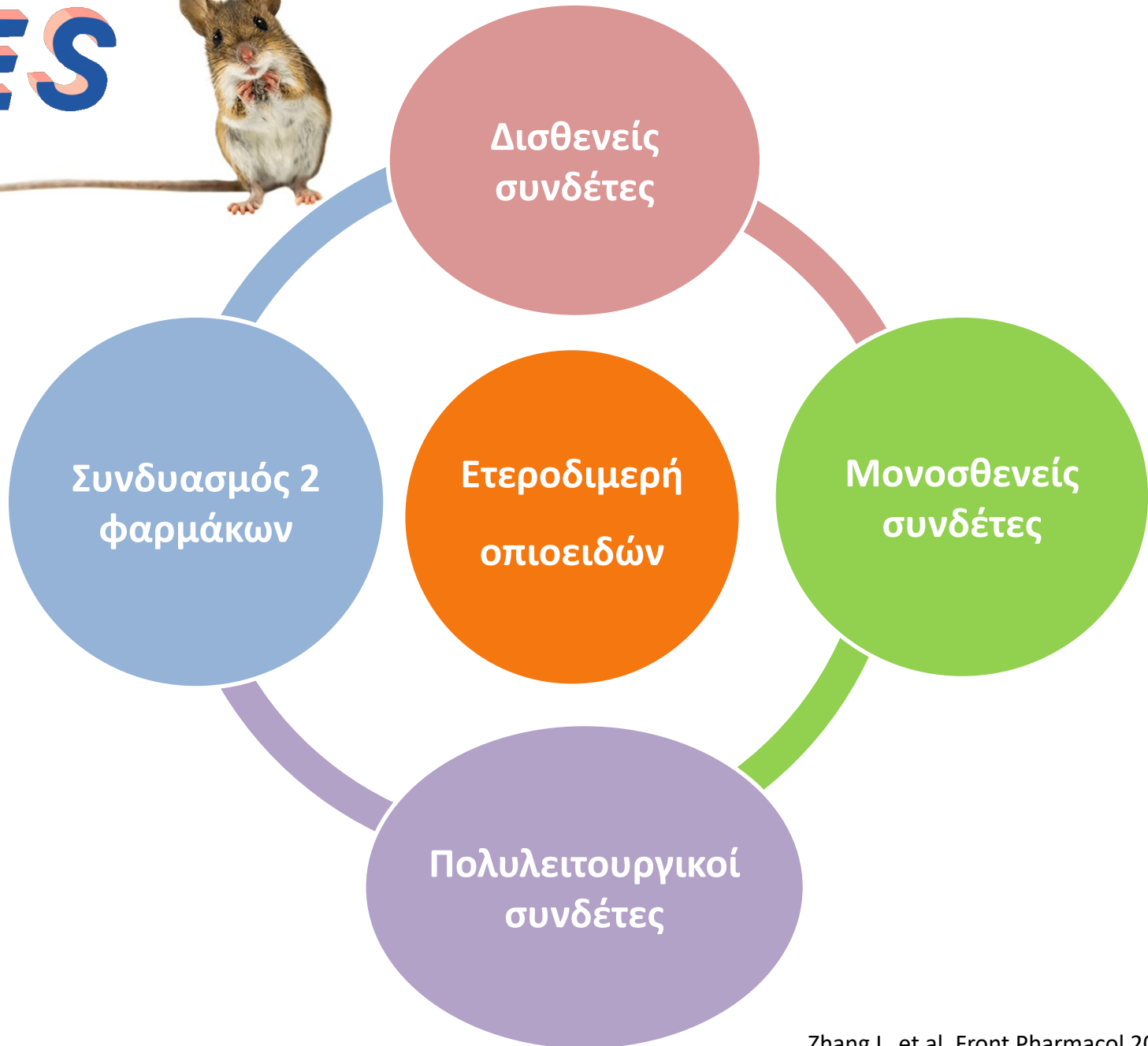
- DOR-CB1 ετεροδιμερή εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση σε μοντέλα αλλοδυνίας (φλοιό, υποθάλαμο, μεσεγκέφαλο)
- Το ετεροδιμερές αυτό μπορεί να αποτελέσει πιθανό στόχο αντιμετώπισης νευροπαθητικού πόνου

Heteromer pair	<i>In vitro</i> heteromer properties (binding, signalling, trafficking)	<i>In vivo</i> effects of reagents targeting heteromers
δ -CB ₁ ^b	<i>Detection</i> Colocalization, Co-IP, BRET <i>Binding</i> Remains to be determined. <i>Signalling</i> ↓ potency of CB₁ receptor agonist. Heteromer signalling involves PLC-mediated recruitment of β-arrestin. <i>Trafficking</i> ↑ in CB₁ receptor cell surface localization.	δ-CB₁ heteromer-selective antibody Antibody detects ↑ in heteromer levels in cortex in neuropathic pain model (L5 spinal nerve ligation/ transection). Antibody blocks CB₁ receptor-mediated enhancement of δ receptor activity.
μ -CB ₁ R ^c	<i>Detection</i> Co-IP, BRET, FRET <i>Binding</i> Remains to be determined. <i>Signalling</i> ↓ in signalling with μ + CB₁ receptor agonists (ERK1/2, Src, STAT3 phosphorylation). <i>Trafficking</i> CB₁ receptor agonist or longer spacer bivalent ligand does not induce internalization, but μ agonist or mixture of both monovalent agonists induces heteromer internalization.	Bivalent ligand (μ agonist joined to CB₁ receptor antagonist by a spacer arm) Antinociception (i.t. and i.c.v.) without development of tolerance.

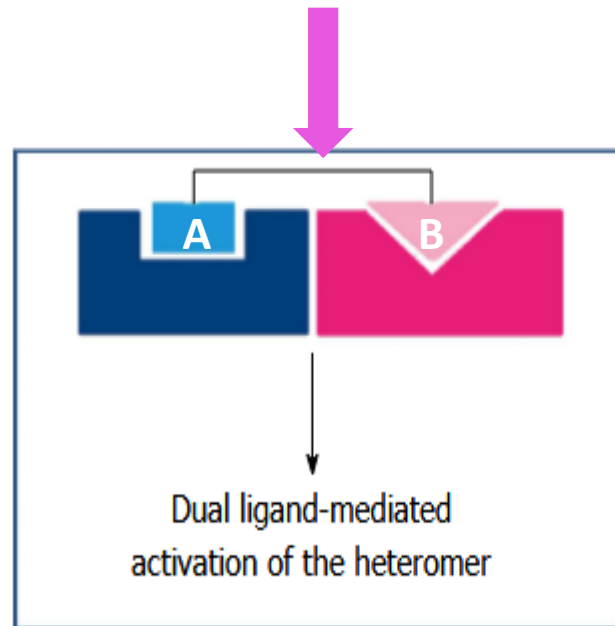


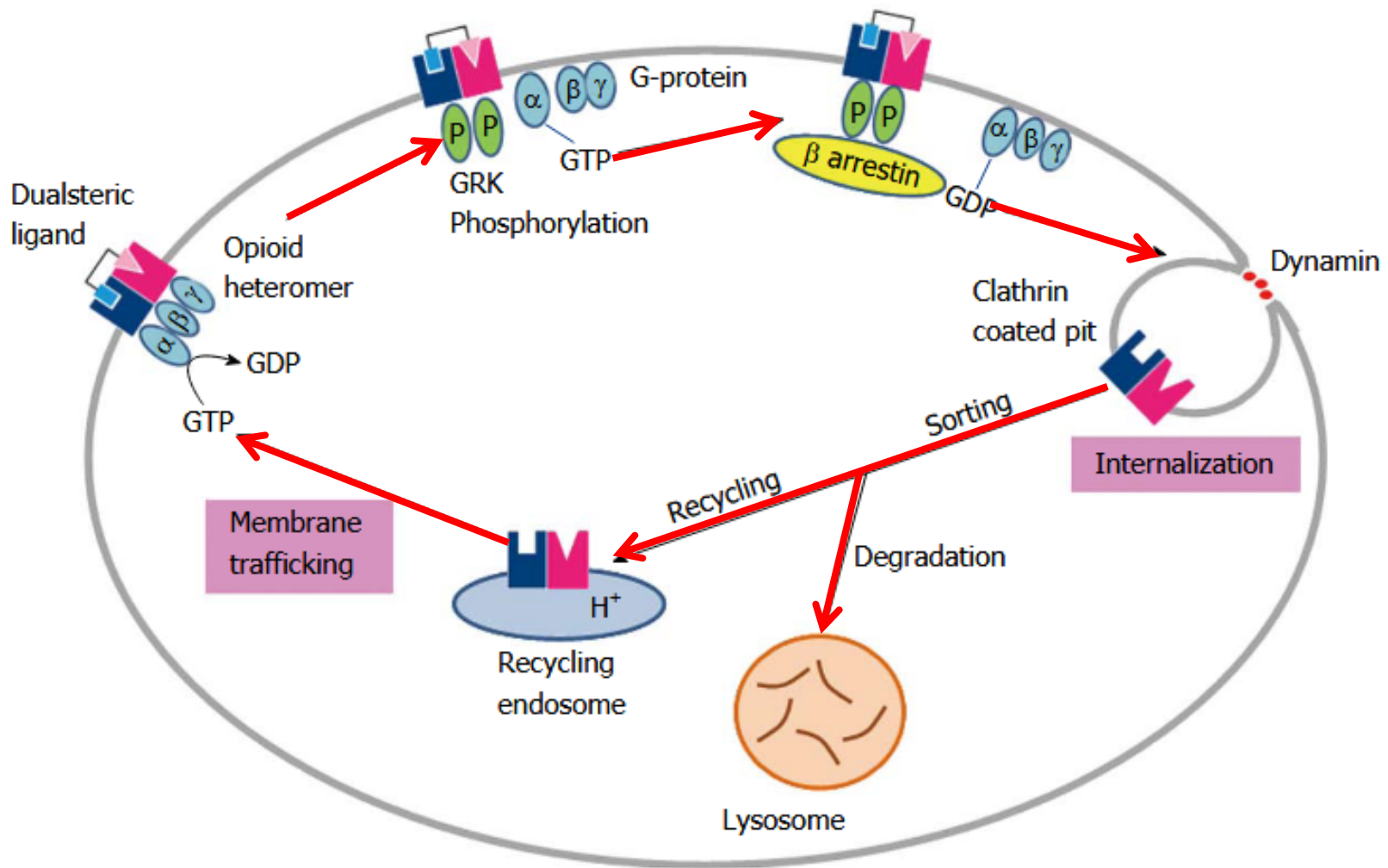
Αποτελούν νέο αναλγητικό όπλο;

YES



- **Δισθενείς συνδέτες** έχουν δημιουργηθεί χρησιμοποιώντας το φαινόμενο της συγγένειας (avidity) κατά το οποίο η σύνδεση του ενός φαρμακοφόρου (A) ενισχύει τη σύνδεση και του δεύτερου (B) μέσω ενός διαχωριστή
- Ενώσεις με πολύ βραχείς ή μακρούς διαχωριστές είναι αναποτελεσματικές υπονοώντας ανάγκη για ταυτόχρονη σύνδεση των δύο φαρμακοφόρων για να ανασταλεί η δράση του ετεροδιμερούς





INTERNATIONAL UNION OF BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY REVIEW

Revolution in GPCR signalling: opioid receptor heteromers as novel therapeutic targets: IUPHAR Review 10

Heteromer pair	In vitro heteromer properties (binding, signalling, trafficking)	In vivo effects of reagents targeting heteromers
δ - $\mu^{b,c}$	Detection Co-IP, BRET Binding ↓ in affinity for receptor-selective agonists. Allosteric modulation of μ receptor binding by δ receptor ligands and vice versa. Signalling Potentiation of μ receptor signalling by δ receptor ligands and vice versa. Switch from $G\alpha_o$ to either $G\alpha_x$ or $G\alpha_q$ signalling. Trafficking Coupling to and signalling via β-arrestin 2. Protomers internalize independently from each other. Some selective agonists can induce heteromer internalization. Methadone internalizes the δ-μ heteromer and targets it for degradation. MDAN-21 immobilizes the heteromer and prevents its endocytosis. Heteromer expression at the cell surface requires RTP4.	δ-μ heteromer selective antibody Antibody detects ↑ in heteromer levels in various brain regions after chronic morphine administration. Bivalent ligand (MDAN21) Antinociception (i.t., i.c.v. and s.c.) with MDAN21 is more potent than morphine without development of tolerance revealed and it is less rewarding than morphine. Biased agonist (CYM51010) Potent antinociception with reduced development of tolerance. TAT-fusion protein (μTM1-TAT) μTM1-TAT disrupts δ-μ heteromers; ↑ in morphine antinociception with ↓ in development of tolerance.
δ - κ^b	Detection Co-IP, BRET Binding ↓ in affinity for δ or κ receptor ligands. Binding co-operativity with δ + κ receptor ligands. Signalling ↑ in signalling with a combination of δ + κ receptor agonists. Trafficking ↓ in δ receptor internalization in cells expressing the δ-κ heteromer.	δ-κ heteromer selective antibody Antibody detects δ-κ heteromers in peripheral sensory neurons following thermal allodynia. Antibody enhances anti-allodynic effects of a δ agonist. Bivalent ligand (KDN-21) No antinociception following i.t. administration. Heteromer targeting agonist (6'-GNTI)^a Antinociception following i.t. but not i.c.v. administration. Antinociception to 6'-GNTI is more potent than that of U50,488.
μ - κ^b	Detection Co-IP, BRET Binding ↓ in affinity for μ receptor-selective agonists. No change in affinity for κ agonists. Signalling Remains to be determined. Trafficking Remains to be determined.	Heteromer targeting agonist (NNTA) Antinociception (i.v., i.t., i.c.v.); NNTA exhibits more potent antinociception than morphine.
μ -NOP ^b	Detection Co-IP Binding ↑ in affinity for μ receptor agonist. Signalling ↓ in potency of μ receptor agonists. Cross-desensitization of μ receptor-mediated signalling by NOP agonist. Trafficking Remains to be determined.	Heteromer targeting ligand (IBN_bA) IBN_bA exhibits more potent antinociceptive effect than morphine determined with reduced side effects.

Διοθενείς συνδέτες

J. Arthritis Research & Therapy (2018) 20:154

A bivalent compound targeting CCR5 and the mu opioid receptor treats inflammatory arthritis pain in mice without inducing pharmacologic tolerance

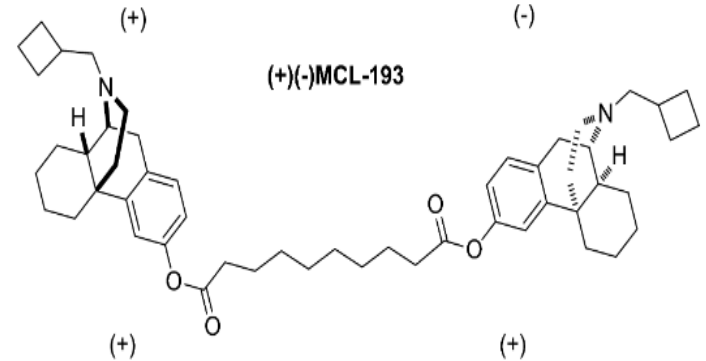
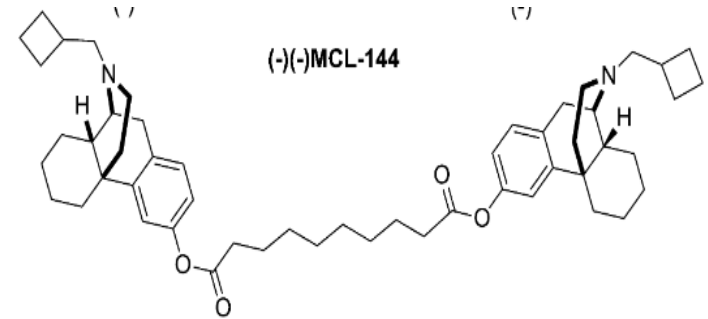
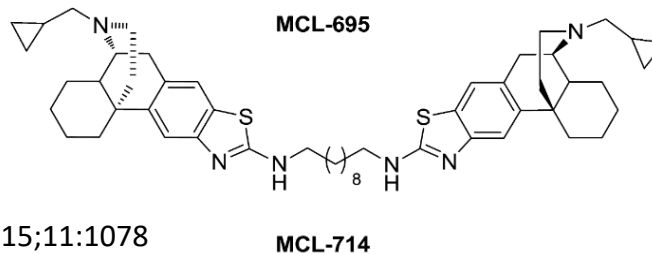
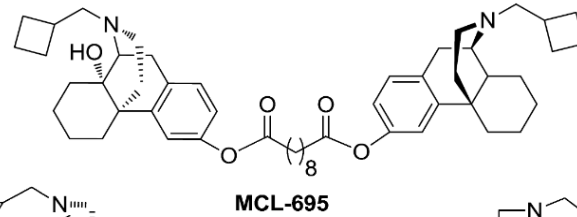
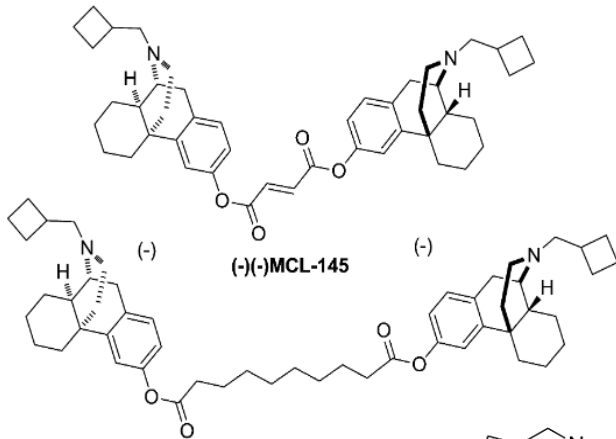
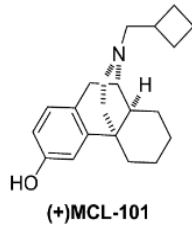
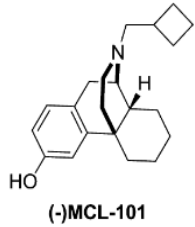


Raini Dutta^{1†}, Mary M. Lunzer^{2†}, Jennifer L. Auger^{1†}, Eyup Akgün², Philip S. Portoghese² and Bryce A. Binstadt^{1*} 

Results: MCC22 provided ~ 3000-fold more potent analgesia than morphine in this model. Daily treatment with MCC22 also led to a cumulative analgesic effect, reducing the daily baseline pain level. MCC22 produced no observable analgesic effect in nonarthritic control mice. Importantly, repeated administration of MCC22 did not induce pharmacologic tolerance, whereas a similar regimen of morphine did. Both grip strength and nesting behaviors improved among arthritic mice treated with MCC22. Ankle thickness and arthritis scores were not affected by MCC22. The analgesic effect of MCC22 was abolished in K/B.g7 mice genetically lacking CCR5, demonstrating the receptor specificity of the antagonist pharmacophore.

Δισθενείς συνδέτες

MOR-KOR αγωνιστές



(+)(+)-MCL-192



Μονοσθενείς
συνδέτες

NNTA

- N-naphthoyl-b-naltrexamine (NNTA) με μικτή δράση (KOR αγωνιστής/MOR ανταγωνιστής) προκαλεί αναλγησία, με μικρότερη ανοχή και συμπτώματα απόσυρσης

- MOR/DOR αγωνιστής και NK1 ανταγωνιστής προκαλεί αναλγησία με μικρότερη ανοχή, φαινόμενο ανταμοιβής, σημεία απόσυρσης, χωρίς παρενέργειες από το ΓΕΣ



Συνδυασμός 2 φαρμάκων

- MOR αγωνιστής και V1bR ανταγωνιστής (SSR149415) με στόχο τα MOR-V1bR ετεροδιμερή προκαλούν αναλγησία με λιγότερη ανοχή
- Gal1R αγωνιστής και MOR αγωνιστής μειώνει την ευφορική δράση των οπιοειδών

- MOR-KOR πιθανοί συνδέτες: πενταζοκίνη, ναλβουφίνη, βουτοφαρνόλη προκαλούν μεγαλύτερη αναλγησία στις ♀ vs ♂ σε πειραματόζωα
- Αν τεθεί το MOR-KOR ετεροδιμερές ως νέος μοριακός αναλγητικός στόχος μπορεί να βοηθήσει επώδυνα σύνδρομα που σχετίζονται περισσότερο με το γυναικείο φύλο



Influences of Gender on Intravenous Nalbuphine Actions After Major Abdominal Surgery: A Multicenter Study

Amany E. Ayad · Ossama H. Salman · Ahmed Mokhtar Fathy Ibrahim

Waleed A. M. Al-Taher · Adel M. Mishriky · Joseph V. Pergolizzi ·

Omar Viswanath · Ivan Urits · Martina Rekatsina · John F. Peppin ·

Antonella Paladini · Giustino Varrassi 

Type of surgery

Hernia repair

Urosurgery

Gastric

Colorectal

Hepatobiliary/pancreatic

Small bowel

Other (splenectomy/omental, etc.)

Table 5 Total nalbuphine consumption (in mg) throughout the study between male and female patients

Nalbuphine	Gender		Student's <i>t</i> test	<i>p</i> value
	Male	Female		
<i>Group A (2 mg/h)</i>				
Mean ± SD	30.91 ± 3.76	29.03 ± 2.40	2.384	0.020*
<i>Group B (1 mg/h)</i>				
Mean ± SD	25.03 ± 8.26	20.84 ± 3.38 [#]	2.650	0.011*

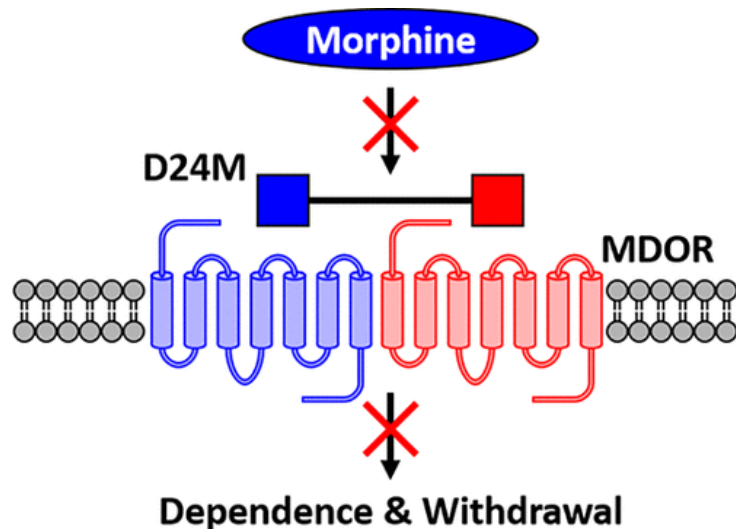
*Statistically significant at $p < 0.05$

Conclusions: The current study supports the hypothesis that although nalbuphine was found to be an effective and well-tolerated analgesic after major abdominal surgery, females were statistically more responsive than males.

Synthesis and Evaluation of a Novel Bivalent Selective Antagonist for the Mu-Delta Opioid Receptor Heterodimer that Reduces Morphine Withdrawal in Mice

J. Med. Chem. 2018, 61, 6075–6086

Keith M. Olson,^{†,‡} Attila Keresztes,[†] Jenna K. Tashiro,[‡] Lisa V. Daconta,[‡] Victor J. Hruby,[‡]

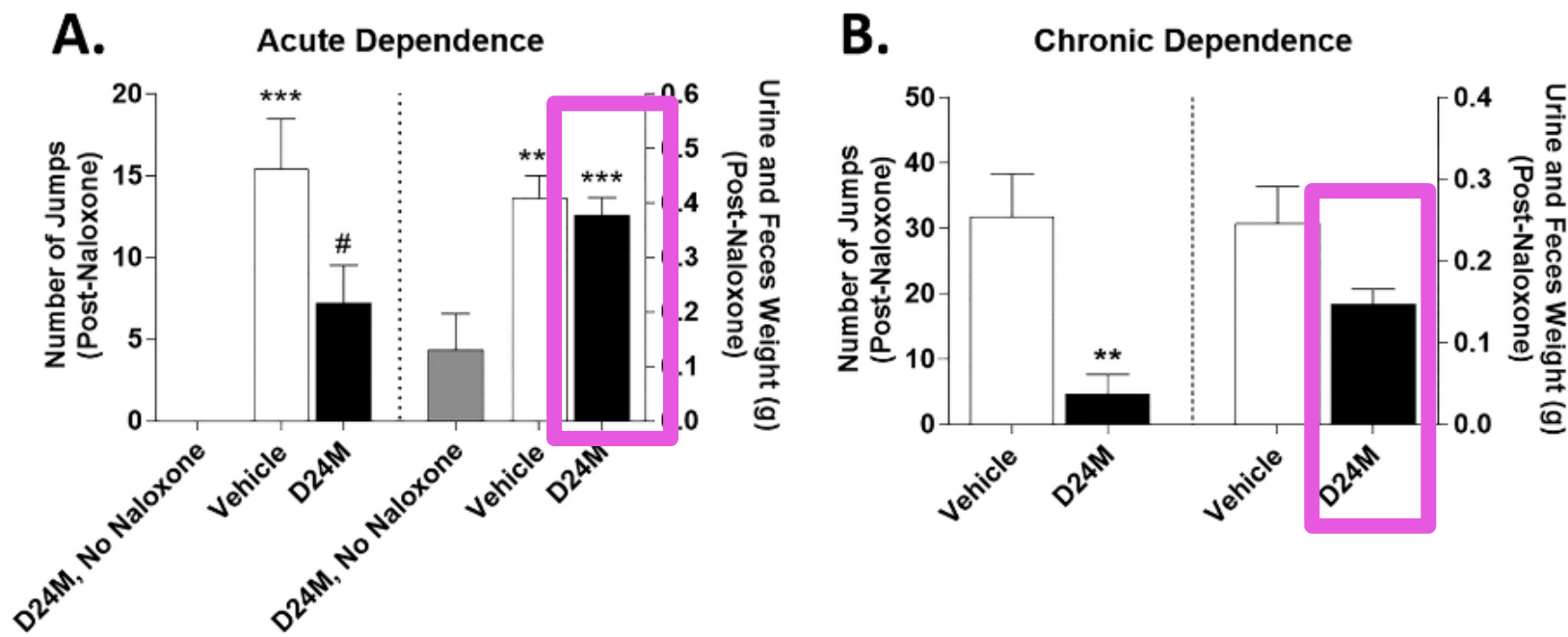


- Αναστολέας D24M των ετεροδιμερών MOR-DOR σημαντικά μειώνει την εμφάνιση σημείων απόσυρσης
- Ανταγωνιστές των ετεροδιμερών αυτών θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση του στερητικού συνδρόμου

Synthesis and Evaluation of a Novel Bivalent Selective Antagonist for the Mu-Delta Opioid Receptor Heterodimer that Reduces Morphine Withdrawal in Mice

J. Med. Chem. 2018, 61, 6075–6086

Keith M. Olson,^{†,‡} Attila Keresztes,[†] Jenna K. Tashiro,[‡] Lisa V. Daconta,[‡] Victor J. Hruby,[‡]



Tell us! Are **Mu opioid heterodimers** new analgesic targets?





“Ετεροδιμερή των μ- υποδοχέων: Νέο Αναλγητικό όπλο;”

- Υπάρχουν ετεροδιμερή μεταξύ των υποδοχέων οπιοειδών
- Υπάρχουν σε συνδυασμούς με διαύλους (NMDA, TRPV1)
- Κυρίως έχει μελετηθεί το MOR-DOR ετεροδιμερές
- Επηρεάζονται τα ετεροδιμερή σε χρόνιες καταστάσεις; Σε ποια επώδυνα σύνδρομα;
- Επηρεάζονται από τα οιστρογόνα (MOR/KOR)
- Σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες οπιοειδών (ανοχή, κνησμός, φαινόμενο ανταμοιβής)
- In vitro....in vivo? Μεταφραστικές μελέτες.....?
- Δισθενείς/μονοσθενείς/πολυλειτουργικοί συνδέτες