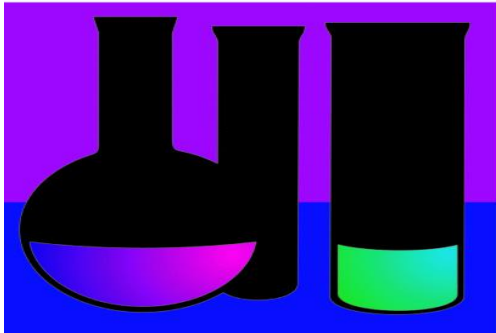


## La morfina arresta la crescita dei tumori ma causa immunosoppressione

Elena Polato – Studentessa di Medicina



La morfina\* è una sostanza che deriva le sue proprietà analgesiche dalla capacità di agire sulle cellule del sistema nervoso centrale, venendo quindi impiegata in ambito nosocomiale per dare sollievo ai pazienti in preda a forti dolori o alle sofferenze croniche che caratterizzano le fasi terminali di un tumore.

In un primo studio<sup>(1)</sup>, condotto dal dottor Roy, dell'università del Minnesota, in collaborazione con i colleghi Koodie e Ramakrishnan, su un modello murino di carcinoma polmonare di Lewis è stato valutato l'effetto della somministrazione cronica di morfina.

Dai risultati è emerso che **la somministrazione cronica di morfina:**

- **riduce i livelli di neoangiogenesi** (formazione di nuovi vasi sanguigni, processo indispensabile per la progressione tumorale, ndr.)
- riduce la **risposta cellulare ai segnali di ipossia** (circostanza che stimola il rilascio di fattori pro-angiogenetici, ndr.).

I meccanismi molecolari alla base di queste **proprietà antitumorali** della morfina risiedono, a partire dall'interazione con il recettore oppioide, nella soppressione della via di segnale facente capo alla **p38 MAP-K**, una chinasi, che porterebbe all'attivazione finale del fattore **HIF-1 $\alpha$** .

Pertanto, come afferma lo stesso Koodie, <<oltre alle sue proprietà analgesiche, indispensabili per controllare il dolore nei pazienti affetti da tumore, la morfina deve essere utilizzata anche in virtù delle sue proprietà anti-angiogenetiche>>.

Tuttavia, grazie ad un secondo studio<sup>(2)</sup>, condotto da Martin ed i suoi collaboratori circa l'effetto della somministrazione cronica di morfina, è stato evidenziato come questo farmaco intacchi il sistema immunitario; infatti in presenza di infiammazione si aveva:

- una marcata riduzione della cicatrizzazione delle ferite,
- una compromissione dell'integrità delle ferite,
- un incremento della sepsi batterica.

Le ragioni dell'**immunosoppressione** indotta dalla morfina sono state ricondotte al fatto che questo farmaco altera l'espressione di particolari molecole (fattori chemiotattici e molecole di adesione, ndr.), con conseguente **diminuzione e ritardo nel reclutamento delle cellule del sistema immunitario** al sito della lesione; ciò comporta una diminuita clearance batterica (pulizia della ferita) e un ritardo nella cicatrizzazione.

I risultati di questo studio offrono una spiegazione del perché i soggetti che usano o abusano di morfina o altri oppioidi presentino segni di alterazioni a carico del sistema immune, quali una imperfetta o ritardata cicatrizzazione delle ferite; tuttavia queste nuove conoscenze possono essere estese anche a gruppi di persone immunocompromesse, come i soggetti anziani o quelli cronicamente stressati.

*In conclusione credo sia utile sottolineare un aspetto di non poca complessità: se infatti teniamo presente che la morfina viene utilizzata frequentemente in pazienti affetti da tumore (sebbene generalmente nelle fasi terminali), per le sue proprietà analgesiche, averne scoperto anche capacità anti-angiogenetiche<sup>(1)</sup> potrebbe rafforzare il razionale scientifico alla base del suo utilizzo in campo anti-neoplastico; tuttavia la compromissione del sistema immunitario indotta dalla morfina<sup>(2)</sup> tenderebbe a far cadere l'ipotesi di un suo ruolo apertamente anti-tumorale, in quanto uno dei fattori che favorisce la progressione neoplastica è proprio l'elusione del sistema immunitario da parte delle cellule tumorali (ndr.).*

- La morfina è un alcaloide che viene isolato dall'oppio (un lattice estratto incidendo la capsula immatura del *Papaver somniferum*). A contatto con l'aria il lattice diventa più scuro e di consistenza più densa; viene poi raccolto sotto forma di tavolette (o pani) e lavorato sia per essere consumato direttamente sia per la sua trasformazione nei derivati naturali. In medicina viene impiegata come analgesico, per il trattamento del dolore acuto e cronico. Tuttavia possiede anche proprietà narcotico-stupefacenti: la dipendenza solitamente si instaura dopo una-due settimane di utilizzo, ma ad alcuni soggetti possono bastare solo poche dosi.

Riferimenti:

1. Koodie L.; Ramakrishnan S.; Roy S.; *Morphine suppresses tumor angiogenesis through a HIF-1/p38MAPK pathway*. Am. J. Pathol. 2010; 177: 984-97
2. Martin J. L.; Koodie L.; Roy S. et al. *Chronic morphine administration delays wound healing by inhibiting immune cell recruitment to the wound site*. Am. J. Pathol. 2009; DOI: 10.2353/ajpath.2010.090457