

NYA RÖN OM ADENOSIN OCH PROSTACYKLIN

Fysiologiska processer klarläggs i genetiska utslagningsförsök

Studier av acetylsalicylsyrens verkningar på biokemisk nivå och i den inaktiva organismen har visat att prostaglandiner och tromboxaner spelar en roll vid uppkomsten av såväl smärta som trombos [1]. På ungefärligen motsvarande sätt har studier av bl a koffein visat att kroppens eget adenosin kan reglera en lång rad processer, inklusive vakenhetsgrad och funktionen hos våra blodplättar [2, 3].

Dessa tidigare studier har emellertid lämnat flera frågor obesvarade beroende på att de farmakologiska verktyg som använts saknat specificitet. Två studier [4, 5] publicerade nyligen visar hur användningen av genetiskt modifierade djur, s k »knock-out-djur», både kan styrka konklusionerna från de tidigare farmakologiska studierna och ge helt ny information.

Prostacyclinreceptorn utslagen

Det mesta av vad vi vet om prostaglandiner i hälsa och sjukdom bygger på användningen av prostaglandinsynteshämmare som acetylsalicylsyra, ibuprofen och indometacin. Dessa substanser blockerar emellertid syntesen av samtliga prostaglandiner (PGE₂, PGD₂, PGF_{2α} och prostacyclin) liksom av tromboxaner. Dessa olika prostanoider spelar olika biologiska roller, och gör detta genom att påverka specifika receptorer. Sålunda har idag fyra olika receptorer som selektivt reagerar på PGE₂ klonats: en receptor som selektivt svarar på PGD₂, en receptor som selektivt svarar på PGF_{2α}, en receptor som svarar på tromboxaner och en som reagerar med mycket hög specificitet på prostacyclin (PGI₂).

En japansk forskargrupp [4] lyckades specifikt slå ut den sistnämnda av dessa receptorer på mus. De fann att detta specifikt hämmade effekterna av

prostacyclin och av en syntetisk prostacyclinanalog, cicaprost, på blodplättar. Medan tromboxan A₂ stimulerar blodplättarnas aggregering och kan öka risken för trombos, har prostacyclin visats kunna hämma blodplättarnas aggregering. Betydelsen av tromboxanerna är oomtvistad, men det har inte varit helt klarlagt att prostacyclinerna spelar en biologiskt viktig roll när det gäller blodplättarna. Forskargruppen åstadkom en kärlskada hos mössen, vilket kan stimulera trombosbildningen. Man fann då att de möss som inte längre kunde reagera på prostacyclin utvecklade betydligt fler och betydligt svårare arteriella tromboser.

Detta fynd stärker uppfattningen att prostacyclin är en fysiologiskt betydelsefull hämmare av blodplättarnas aktivering. Det skall bli mycket intressant att se om dessa djur också kommer att utveckla en mer uttalad ateroskleros och om frekvensen diabetesinducerad kärlskada ökar. I bägge dessa situationer har prostacyclin föreslagits kunna vara betydelsefullt, men hittills har bevis saknats.

Det har antagits att både prostacyclin och PGE₂ medverkar vid uppkomsten av de karakteristiska inflammatoriska symtomen rubor och tumor. Studierna på de genetiskt modifierade mössen kunde konfirmera detta. Man visade att inflammatoriskt betingad svullnad kraftigt kunde reduceras om vävnadens förmåga att reagera på prostacyclin slagits ut. PGE₂ bibehöll emellertid förmågan att inducera ökad kärlpermeabilitet och därmed ödem.

Prostacyclin medierar inflammatorisk smärta

Det är sedan länge känt att prostanoider, speciellt PGE₂ och prostacyclin, kan öka den inflammatoriska smärtan. Effekten utövas både perifert och centralt [6]. Det har emellertid rätt tveksamhet om vilken av de bägge prostanoiderna som spelar den största rollen. Det visar sig nu att hämning av prostacyclinreceptorn har precis samma förmåga som en total blockad av prostanoidsyntesen att dämpa smärtbeteende

hos mus som injicerats med syra i peritoneum. Vid åtminstone denna typ av smärta verkar alltså prostacyclin vara mycket viktigare än PGE₂.

Kan en selektiv antagonist på prostacyclinreceptorn ha terapeutisk potential? På grundval av de nu publicerade resultaten måste man ställa sig tveksam till detta, och flera frågor återstår. Studien visar alltså att en prostacyclinreceptorantagonist antagligen skulle ha god effekt mot akut inflammatorisk smärta, men inte en bättre effekt än den hos en cyklooxygenashämmare som indometacin. Här finns alltså inte några stora terapeutiska vinster att göra.

Situationen skulle vara annorlunda om prostacyclinreceptorhämmning skulle visa sig ha en mycket god effekt vid kronisk inflammation, men om detta vet vi intet. Samtidigt är det bekymmersamt att hämning av prostacyclin ökar trombosrisken. Ett klassiskt antiinflammatoriskt medel har ju inte den effekten, eftersom det hämmar bildningen inte bara av antitrombotiskt prostacyclin utan också av protrombotiskt tromboxan.

Vi måste också invänta studier av effekterna på gastrointestinal blödning. Det finns mycket som talar för att NSAID-preparat (non steroidal antiinflammatorisk drugs) åstadkommer detta genom att blockera prostanoider, som i sin tur hämmar neutrofila leukocyters funktion [7]. Om den betydelsefulla prostanoiden är prostacyclin finns det goda skäl att misstänka att prostacyclinreceptorblockerande medel också skall visa sig ge gastrointestinala biverkningar.

Adenosin A_{2A}-receptorn utslagen

Det är idag allmänt accepterat att världens mest brukade psykoaktiva substans, koffein, utövar sin påverkan genom att hämma effekterna av adenosin [2, 3]. I fysiologiska koncentrationer stimulerar adenosin två receptorer, A₁ och A_{2A}. Bägge finns uttryckta i hjärnan, A₁-receptorn bl a på nervterminaler i hela hjärnan där den åstadkommer en minskad transmitterfrisättning. A_{2A}-receptorerna finns framför allt på de

Författare

BERTIL B FREDHOLM

professor i farmakologi, Karolinska institutet, Stockholm; medicinsk redaktör, Läkartidningen.

celler som också uttrycker dopamin D₂-receptorer. Adenosin A_{2A}-receptorn och D₂-receptorn har antagonistiska verkningar.

En grupp belgiska forskare har nu slagit ut A_{2A}-receptorn hos mus [5]. Dessa genetiskt förändrade möss visar sig ha en något lägre motorisk aktivitet i vila, och koffein saknar förmåga att stimulera dem till ökad aktivitet. I stället minskade djurens aktivitet när de fick koffein.

Detta stöder tidigare resultat [8, 9]. Vi fann att koffein i låga doser stimulerar, i höga doser hämmar djurens aktivitet. Den stimulerande effekten kunde visas bero på en antagonism av adenosin A_{2A}-receptorer specifikt i de celler som uttrycker D₂-receptorer i de basala ganglierna. Mekanismen bakom den hämmande effekten är fortfarande oklar, men kan ha samband med koffeinetts effekter på A₁-receptorer.

Hämmar aktivitet, men ökar smärta

Förändringarna i de genetiskt modifierade mössens aktivitet överensstämmer alltså väl med vad vi tidigare trott oss veta. Intressant nog fann man också att de möss som saknar A_{2A}-receptorer har ett förändrat reaktionsmönster i djurmodeller som testar ångest. Det är känt sedan tidigare att koffein kan ha anxiogena effekter på människa [3], och de nya resultaten från utslagningsförsöken antyder att den effekten medieras via blockad av adenosin A_{2A}-receptorer.

Mer förvånande var fyndet att de handjur som saknar A_{2A}-receptorer uppvisar ett ökat aggressivt beteende. Det finns inte några motsvarande resultat rörande koffeineffekter på människa, och det är möjligt att musen i detta avseende är speciell. En annan möjlighet är att koffein också påverkar andra adenosinreceptorer som i stället förmedlar ett minskat aggressivt beteende. Liksom när det gäller aktivitetsgrad kan det finnas två typer av adenosineffekter som motverkar varandra.

Precis som prostacyclin kan adenosin verka hyperalgetiskt; substanserna kan alltså öka stimuleringen av de sensoriska nerver som leder smärta. Denna effekt tycks utövas via adenosin A_{2A}-receptorer på de sensoriska nerverna. Det är mycket möjligt att koffein fungerar som ett adjuvant analgetikum (t ex acetylsalicylsyra i kombination med koffein) genom att påverka dessa adenosin A_{2A}-receptorer. Adenosin har emellertid också spinala effekter. Dessa är av

A₁-typ och förmedlar i stället analgetisk effekt.

Här finns alltså exempel på att en mer selektiv substans än koffein skulle kunna vara terapeutiskt betydligt mer intressant. En selektiv hämmare av A_{2A}-receptorer kan förväntas vara ett betydligt effektivare analgetikum än koffein – igen beroende på att adenosin, via två olika receptorer på olika ställen i organismen, utövar motsatta effekter.

Kroppseget antitrombotiskt och anti-hypertensivt medel

De möss som saknade adenosin A_{2A}-receptorer visade sig ha ett signifikant högre blodtryck. Detta stämmer med en lång rad tidigare undersökningar som visat att adenosin kan minska kärlmotståndet via effekter på adenosin A₂-receptorer. Det är denna effekt som gör att adenosin kan användas som blodtrycks-sänkande medel, åtminstone hos sövda patienter [10]. Betydligt mer förvånande var att mössen uppvisade en ökad hjärtfrekvens. Detta hade man ej kunnat förutsäga på grundval av publicerade data om kardiiovaskulära effekter av adenosin.

Blodplättarna uttrycker också adenosin A_{2A}-receptorer, och precis som prostacyclinreceptorerna hämmar de aggregation. Den belgiska forskargruppen fann att en utslagning av A_{2A}-receptorerna ökade blodplättarnas reaktion på adenosinfosfat. Något sådant sågs däremot inte vid utslagning av prostacyclinreceptorn [4]. Möjligen kan detta betyda att adenosin bildas av plättarna själva, medan prostacyclin bildas av andra celler.

Under alla omständigheter betyder fyndet att blodplättarna aggregerar lättare och att blodtrycket höjs när adenosin A_{2A}-receptorer blockeras samt att selektiva hämmare av dessa receptorer kan komma att ha kardiiovaskulära biverkningar. Det finns emellertid publicerade data rörande sådana antagonistiska, och de antyder att kardiiovaskulära biverkningar är ett ganska obetydligt problem [11].

Genetisk knock-out ett viktigt verktyg

Utslagning av specifika genprodukter har ofta visat sig ge oväntade resultat. Detta beror ofta på att genprodukten, t ex receptorn, spelar en stor roll under fosterutvecklingen. Man får då stora förändringar i djurens fenotyp. Ett exempel på detta är fyndet att utslagning av en endotelinreceptor leder till en fenotyp som motsvarar Hirsch-

sprungs sjukdom [12]. När detta inträffar är det svårt att använda knock-outdjuren för att klargöra genproduktens fysiologiska roll.

De två exempel som presenteras här visar emellertid att genetisk utslagning inte behöver leda till utvecklingsdefekter. Det finns uppenbarligen receptorer som spelar en viktig roll först i den mogna organismen. När detta är fallet är knock-out-tekniken ett mycket värdefullt redskap i fysiologisk och farmakologisk forskning. De modifierade djuren visar genom förändrat reaktionsmönster vilken fysiologisk roll genprodukten spelar. Djuren blir också ett oerhört viktigt redskap för att testa om den gen som påverkats är en potentiell måltavla för nya läkemedel.

Referenser

- Oliv E. Serie: Läkemedelsmekanismer. Selektiva hämmare av cyklooxygenas-2. Nya medel mot smärta och inflammation. *Läkartidningen* 1997; 94: 1797-1801.
- Fredholm BB. Serie: Receptorforskningens nya dimensioner III: Adenosinreceptorer – ny måltavla för gamla läkemedel? *Läkartidningen* 1986; 83: 399-404.
- Fredholm BB. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 93-101.
- Murata T, Ushikubi F, Matsouka T, Hirata M, Yamasaki A, Sugimoto Y et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 1997; 388: 679-82.
- Ledent C, Vaugeois JM, Schiffmann SN, Pedrazzini T, El Yacoubi M, Vanderhaegen JJ et al. Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A_{2A} receptor. *Nature* 1997; 388: 674-9.
- Malmberg AB, Yaksh T. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257: 1276-9.
- Fredholm BB. NSAID-gastropati – en ny hypotes om patogenesisen. *Läkartidningen* 1992; 89: 2421-2.
- Svenningsson P, Nomikos GG, Fredholm BB. Biphasic changes in locomotor behavior and in expression of mRNA for NGFI-A and NGFI-B in rat striatum following acute caffeine administration. *J Neurosci* 1995; 15: 7612-24.
- Svenningsson P, Nomikos GG, Ongini E, Fredholm BB. Antagonism of adenosine A_{2A} receptors underlies the behavioural activating effect of caffeine and is associated with reduced expression of mRNA for NGFI-A and NGFI-B in caudate-putamen and nucleus accumbens. *Neuroscience* 1997; 79: 753-64.
- Fredholm BB, Sollevi A. Cardiovascular effects of adenosine. *J Clin Physiol* 1986; 6: 1-21.
- Ongini E, Fredholm BB. Pharmacology of adenosine A_{2A} receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 364-72.
- Fredholm BB. Hirschsprungs sjukdom. En receptordefekt. *Läkartidningen* 1995; 92: 1662-4.