

# Från Alvedon till minskad smärta – hur går det till?

**Linda Kjærnsmo**

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2016

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Paracetamol, som är den verksamma substansen i exempelvis Alvedon och Panodil används runt om i hela världen. Läkemedlet verkar både smärtlindrande och febernedsättande och är dessutom skonsamt mot olika organ i kroppen i jämförelse med andra läkemedel (vissa bidrar exempelvis till försurning i magsäcken). Det som forskare fortfarande inte vet med hundra procents säkerhet är hur paracetamol faktiskt utför sin verkan i kroppen, alltså vad som händer i kroppen efter tillförsel av läkemedlet för att vi ska uppleva smärtlindring. Eftersom paracetamol har funnits väldigt länge så är detta en frågeställning som prövats av många forskare inom fältet och det finns en lång rad hypoteser men ännu inget konkret svar på frågan. Några förslag på teorier och hypoteser presenteras nedan.

## **Hypoteser kring paracetamols verkningsmekanism (figur 1)**

Cyklooxygenasenzym (COX) är enzym (proteiner som katalyserar kemiska reaktioner) i kroppen som gynnar bildningen av substanser som kallas prostaglandiner. Prostaglandiner kan i sin tur verka på andra substanser i kroppen som förmedlar smärta. Många smärtstillande läkemedel verkar inhiberande (bromsande, så att enzymet inte kan utföra sin normala funktion) på COX-enzymerna och då talar man oftast om två subtyper, COX-1 och COX-2. COX-3-hypotesen (som är en av alla hypoteser kring paracetamols verkningsmekanism) bygger på att paracetamol hämmar ett tredje COX-enzym, COX-3. COX-3 finns beläget i hjämbarken och hjärtat hos människa. I experimentella försök har inhibering av de olika enzymerna testats och studier pekar på att paracetamol inhiberar COX-3 i större utsträckning än COX-1 och 2.

Serotoninhypotesen utgår från att paracetamol utför sin verkan i serotoninsystemet. Serotoninsystemet kallas systemet där serotonin verkar i hjärnan och ryggmärgen, serotonin kallas då för signalsubstans (förmedlar en signal). Serotonin har många viktiga funktioner som att reglera humör, aptit och smärtupplevelser. Vidare så pekar denna hypotes på att paracetamol verkar som en ligand (ämne som binder till och aktiverar) på serotoninreceptorn och på så sätt minskas smärtupplevelsen. Denna hypotes har testats av ett flertal forskare som har tillsatt serotoninantagonister (blockerar receptorn för serotonin) varpå resultatet har pekat mot en minskad effekt av paracetamol.

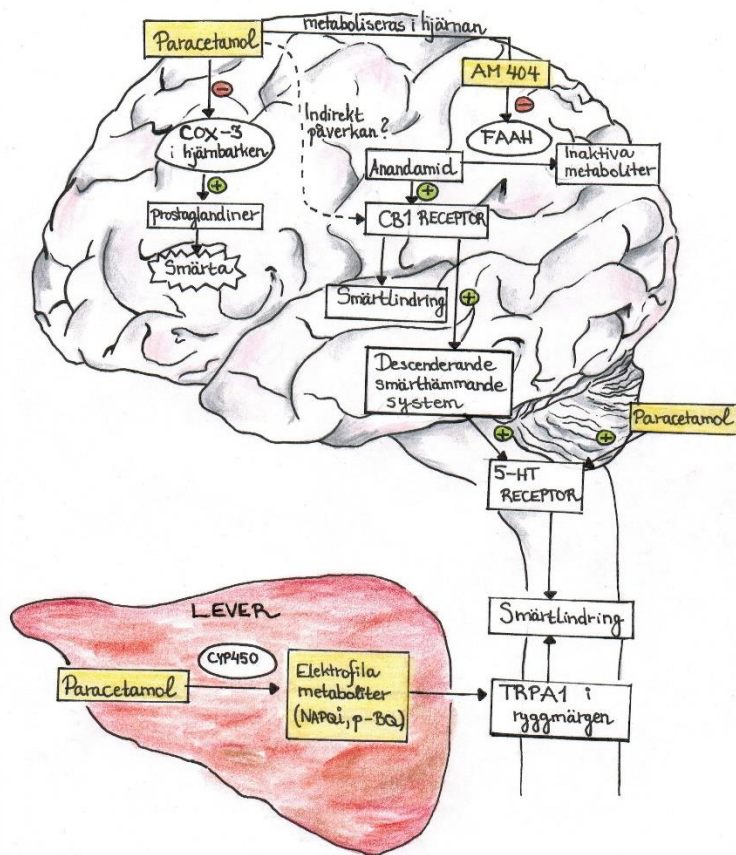
En annan hypotes bygger på att paracetamol har förmågan att förstärka ett annat system, kallat det endocannabinoida systemet. När det endocannabinoida systemet aktiveras, det vill säga att en ligand binder till sin receptor så kan smärtlindring uppnås. Detta är något som sker i kroppen av kroppsegna substanser. En kroppsegen substans som heter Anandamid kan verka på cannabinoid receptor 1. Anandamid metaboliseras (bryts ner) av ett ämne kallat FAAH (fettsyraamid hydrolas). Därefter kan en metabolit (en nedbrytningsprodukt) av paracetamol inhibera FAAH så att inte lika mycket kroppsegen anandamid bryts ner. På så sätt ökar mängden anandamid som får större spelrum och kan verka ostört och ge upphov till mer smärtlindring. Paracetamols metabolit inhiberar alltså substansen som bryter ner anandamid. (Den sistnämnda mekanismen är ganska komplicerad och förtydligas i figur 1). En hypotes bygger på att serotoninsystemet och det endocannabinoida systemet skulle vara kopplat och att båda systemen skulle spela en viktig roll för paracetamols verkan. Detta underbyggs av

studier som pekar på att den smärtstillande effekten från både paracetamol och de substanser som selektivt binder till en cannabinoidreceptor minskade när serotoninssystemet utsattes för skada.

Det finns en hypotes som pekar på att paracetamol eller dess metaboliter kan aktivera så kallade TRPA1-receptorer. TRPA1 är en grupp jonkanaler som ingår i gruppen TRP-kanaler (transient receptor potential), vilka fungerar som en sensor för vissa typer av smärta. Aktivering av dessa i ryggmärgen inducerar smärtlindring. Studier indikerade på att paracetamols metaboliter hade egenskapen att aktivera dessa TRPA1-kanaler och att det också kunde vara en förklaring till den smärtstillande verkningsmekanismen.

### **Kloka förslag men inget konkret svar**

Hypoteser finns det gott om i fallet med paracetamol, dock finns ännu ingen allmänt accepterad mekanism för hur smärtlindringen går till. Forskningen går med stormsteg framåt och viktiga hypoteser presenteras med jämna mellanrum. Kanske går några hypoteser hand i hand, kanske finns det bara ett rätt svar. Kanske presenteras ett svar under vår levnadstid?



COX-3 (Cyklooxygenas 3) – gynnar bildning av prostaglandiner.

Prostaglandiner – verkar aktiverande på andra substanser som medierar smärta.

AM404 (N-arakidonylaminofenol) – nedbrytningsprodukt av paracetamol.

Anandamid – kroppsegen substans som kan verka positivt på det endocannabinoida systemet och på så sätt inducera smärtlindring.

CB1-receptor – cannabinoid receptor 1 (ingår i det endocannabinoida systemet för att bland annat ge upphov till smärtlindring).

FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) – Metaboliserar anandamid till inaktiva metaboliter.

5-HT-receptor (serotoninreceptor).

CYP450 (cytokrom p450) – enzym som kan metabolisera paracetamol.

TRPA1 (transient receptor potential, av typ A1) – kan ge upphov till smärtlindring om de aktiveras i ryggmärgen.

Figur 1. Sammanfattande bild inkluderande alla hypoteser som presenterats. Inhibering av COX-3 medför minskad mängd prostaglandiner och därmed också minskad smärta. Paracetamol verkar på serotoninreceptorer vilket också medför smärtlindring. Paracetamols metabolit som inhiberar substansen som bryter ner anandamid, vilket leder till att mer anandamid kan verka på det endocannabinoida systemet och då inducera smärtlindring. Paracetamols interagerande med både det endocannabinoida systemet och serotoninssystemet för att inducera smärtlindring. Paracetamols nedbrytningsprodukter i exempelvis levern kan verka på specifika receptorer i ryggmärgen för att ge upphov till smärtlindring. Bild ritad av Petra Marttila.

### Mer information

Kjernsmo L. 2016. Paracetamol och dess smärtlindrande verkningsmekanism/er. Självtändigt arbete i biologi. Uppsala universitet.