



Prostaglandiner kan påvirke både hjerne og muskler

FRA ANDRE TIDSSKRIFTER

HAAKON B. BENESTAD

Universitetet i Oslo

Inflammasjonsmediatoren prostaglandin E₂ kan ha negativ effekt på kognitive evner, men positiv effekt på muskelstyrke hos gamle mus.



Illustrasjon: Valeriy Kachaev / NTB

Aldring medfører kronisk inflammasjon, som bidrar til utvikling av arteriosklerose, metabolsk syndrom og kognitivt forfall. Derfor kan det tenkes at hemming av inflammasjonsmediatorer med legemidler kan motvirke aldring. To nye studier viser at inflammasjonsmediatoren prostaglandin E₂ kan ha spesielle effekter på både kognisjon (1) og muskelstyrke, såkalt sarkopeni (2).

I den første studien med vanlige makrofager og hjernens mikroglia fra gamle mennesker og mus stimulerte prostaglandin E₂ via en oppregulert inflammatorisk EP₂-reseptor, lagring av glukose i glykogen, mens glykolyse og mitokondrierespirasjon ble redusert (1). Sviktende cellulær energiproduksjon ble forverret av at gamle makrofager er avhengige av glukose. Disse inflammatoriske makrofagene ble drivere av kronisk inflammasjon og kognitivt forfall. Hemming av prostaglandin E₂-signaleringen, farmakologisk eller ved å slå ut reseptor-EP₂-genet, økte makrofagenes ATP-dannelse, reduserte inflammasjon både

systemisk og i hjernen samt polariserte makrofagene henimot renovasjonstypen. Dessuten økte hippocampus' synapseplasticitet og musenes romlige hukommelse.

I den andre studien hadde *nedsatt* prostaglandin E₂-effekt betydning for sarkopeni hos gamle mus (2). Prostaglandin E₂ er en viktig aktivator av anabol metabolisme, via reseptoren EP₄, for stamcellefunksjon og for regenerasjon i forskjellige vev, bl.a. skjelettmuskelvev. Med alderen økte musene produksjonen av enzymet 15-hydroksyprostaglandin-dehydrogenase i muskler og i deres makrofager via kartlagte cellulære signalveier. Økt dehydrogenase økte nedbrytningen av prostaglandin E₂ med nedsatt proteinsyntese i musklene, økt proteasomdegradering av proteiner og nedsatt autofagi, med tydelig mitokondrieskade ved elektronmikroskopi. Ved å hemme dehydrogenasen farmakologisk eller ved å slå ut genet ble prostaglandin E₂-signaleringen restituert, slik at mitokondriefunksjonen, utholdenheten på tredemølle og muskelsvekkelsen ble bedret i løpet av en måneds tid.

– Man kan teoretisk se for seg at en selektiv EP₂-antagonist kan bidra til å bevare gode kognitive evner, mens de som vil beholde god muskelstyrke, heller vil ønske seg en selektiv EP₄-agonist, sier Guttorm Haraldsen, som er professor i patologi ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Han mener at en vanlig, men ikke veldig god innvending, er at man ikke kan manipulere den brede effekten av prostaglandiner. Utviklingen av JAK/STAT-hemmere har nemlig ført til innovativ utvikling av effektive medikamenter, selv om nullmutasjon av samtlige JAK-isoformer er letale under embryogenesen, sier Haraldsen.

LITTERATUR:

1. Minhas PS, Latif-Hernandez A, McReynolds MR et al. Restoring metabolism of myeloid cells reverses cognitive decline in ageing. *Nature* 2021; 590: 122–8. [PubMed][CrossRef]
2. Palla AR, Ravichandran M, Wang YX et al. Inhibition of prostaglandin-degrading enzyme 15-PGDH rejuvenates aged muscle mass and strength. *Science* 2021; 371: eabc8059. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 29. april 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0208
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no