

# Prostaglandinsyntese, redoksregulering og smerte

Oksidativt stress forårsaker aktivering både av fosfolipase A<sub>2</sub> og av begge syklooksygenasene (COX-1 og COX-2). Oksidativt stress øker også ekspresjonen av COX-2. Inflammasjonstilstander er vanligvis ledsaget av økt oksidativt stress, men effekten av dette i forhold til prostaglandinsyntesen vil være avhengig av pasientens ernæringstilstand og hvordan cellenes antioksidative forsvarssystem fungerer.

Vi har tidligere pekt på at fettsyresammensetningen i kostholdet er viktig ved kroniske smertetilstander. Det er fordi for mye omega-6-fettsyrer gir økt prostaglandinsyntese, som igjen sensibiliserer C-fibrene samtidig som det gir økt transmisjon av smertesignaler innenfor sentralnervesystemet (1). Prostaglandinsyntesen kan imidlertid også påvirkes av andre kostfaktorer, slik som selen og glutatjon (2). Dette har sammenheng med at både frigjøringen av prostaglandinprekursorfettsyrer fra membranlipider (3) og den påfølgende omdanning av C20-fettsyrer til prostaglandiner (2) er sterkt redoksregulert.

Det er vanlig at inflammasjonstilstander er ledsaget av økt oksidativt stress. Dette skyldes flere mekanismer, blant annet at flere cytokiner, inklusive TNF-alfa, stimulerer til økt frigjøring av ceramid, som igjen hemmer ATP-syntesen og øker produksjonen av superoksidanionradikaler i mitokondriene (4).

Oksidativt stress forårsaker økt fosfolipase A<sub>2</sub>-aktivitet (3). Dette gir økt substrattilbud for syklooksygenasene. Syklooksygenasene må imidlertid oksideres for å bli aktivert (2). Dette kan skje enten med H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5), organiske hydroperoksider (2) eller peroksynitritt (6).

Når enzymet aktiveres, starter ikke bare prostaglandinsyntesen, men også en langsom suicidal inaktivering av enzymet (2). Glutationperoksidase (Gpx-1) og fosfolipidhydroperoksidglutationperoksidase (Gpx-4) hemmer både aktiveringen og den suicidal inaktivering (2, 7). Fordi Gpx-1 (8) og Gpx-4 har tert-uni pingpongkinetikk,

er størrelsen av disse effektene bestemt av produktet av enzymkonsentrasjonen (som avhenger av seleninntaket) og GSH-konsentrasjonen i cellene (som lett kan bli redusert som følge av forskjellige sykdomsprosesser).

Når det oksidative stress er forhøyet som følge av en betennelsestilstand, vil dette altså ikke bare virke stimulerende på prostaglandinsyntesen, men også øke hastigheten av suicidal inaktivering av syklooksygenasene. Men det oksidative stresset øker samtidig ekspresjonen av COX-2. Dette skjer blant annet gjennom aktivering av transkripsjonsfaktoren NF-kappaB, som igjen stimulerer til økt ekspresjon av COX-2 (9), men også via andre oksidativt regulerte signalsystemer. Slik kan leukocytene opprettholde eller øke nivået av COX-2 på tross av forhøyet suicidal nedbrytning.

Når en kronisk sykdomstilstand er ledsaget av forhøyet oksidativt stress, vil dette øke nedbrytningshastigheten for flere oksidationslabile mikronæringsstoffer. Samtidig øker nedbrytningshastigheten for protein totalt (10) og for flere av de essensielle aminosyrene.

Det ser også ut til at ekskresjonshastigheten for selen kan øke. Dersom man ikke kompenserer for økt nedbrytning eller økt ekskresjon av viktige antioksidative næringsstoffer, vil det utvikle seg ernæringsmessige mangeltilstander. Dette kan føre til at cellenes antioksidative forsvarssystem blir svekket, for eksempel depleksjon av glutatjon eller selen. Gjennom de ovenforbeskrevne mekanismer vil dette gi økt ekspresjon av COX-2 og økt prostaglandinsyntese. Dette vil medføre økt smertesensibilitet (1) og forsterket nevrogen inflammasjon (1), som igjen kan gjøre at den underliggende sykdomstilstand blir forverret.

Man må forvente at det vil være en synergistisk interaksjon mellom langkjedede omega-3-fettsyrer og antioksidative næringsstoffer, som midler til å bremse prostaglandinsyntesen i forbindelse med kronisk smerte og inflammasjon. Det er påvist at selen og glutatjon ikke bare hemmer syklooksygenasene (via Gpx-1 og Gpx-4), men også motvirker aktiveringen av NF-kappaB (11, 12). For å oppnå størst mulig samlet effekt bør man derfor både ha et høyt inntak av antioksidative næringsstoffer

og et kosthold med et lavt omega-6/omega-3-forhold.

**Olav Albert Christophersen**  
Ragnhild Schibbyes vei 26  
0968 Oslo

**Anna Haug**  
anna.haug@umb.no  
Universitetet for miljø- og biovitenskap  
Postboks 5003  
1432 Ås

*Manuskriptet ble godkjent 29.9. 2005.*

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

## Litteratur

1. Christophersen OA, Haug A. Kosthold og smerte. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1219.
2. Lands WEM, Rome LH. Inhibition of prostaglandin biosynthesis. I: Karim SMM, red. Prostaglandins: chemical and biochemical aspects. St. Leonardsgate, UK: MTP Press, 1976: 87–137.
3. van Rossum GS, Drummen GP, Verkleij AJ et al. Activation of cytosolic phospholipase A2 in Her14 fibroblasts by hydrogen peroxide: a p42/44(MAPK)-dependent and phosphorylation-independent mechanism. Biochim Biophys Acta 2004; 1636: 183–95.
4. Suematsu N, Tsutsui H, Wen J et al. Oxidative stress mediates tumor necrosis factor-alpha-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes. Circulation 2003; 107: 1418–23.
5. Hecker G, Utz J, Kupferschmidt RJ et al. Low levels of hydrogen peroxide enhance platelet aggregation by cyclooxygenase activation. Eicosanoids 1991; 4: 107–13.
6. Landino LM, Crews BC, Timmons MD et al. Peroxynitrite, the coupling product of nitric oxide and superoxide, activates prostaglandin biosynthesis. Proc Natl Acad Sci 1996; 93: 15069–74.
7. Sakamoto H, Imai H, Nakagawa Y. Involvement of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in the modulation of prostaglandinD2 synthesis. J Biol Chem 2000; 275: 40028–35.
8. Ganther HE, Hafeman DG, Lawrence RA et al. Selenium and glutathione peroxidase in health and disease – a review. I: Prasad AS, Oberleas D, red. Trace elements in human health and disease. Bd. 2. Essential and toxic elements. New York: Academic Press, 1976: 165–234.
9. Nakao S, Ogtata Y, Shimizu E et al. Tumor necrosis factor alpha-induced prostaglandinE<sub>2</sub> release is mediated by the activation of cyclooxygenase-2 transcription via NFkappaB in human gingival fibroblasts. Mol Cell Biochem 2002; 238: 11–8.
10. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interactions of nutrition and infection. Monogr Ser World Health Organ 1968; 57: 3–329.
11. Staal FJ, Ela SW, Roederer M et al. Glutathione deficiency and human immunodeficiency virus infection. Lancet 1992; 339: 1603–4.
12. Faure P, Ramon O, Favier A et al. Selenium supplementation decreases nuclear factor-kappa B activity in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2004; 34: 475–81.