

---

# En vei mot nye og bedre analgetika?

---

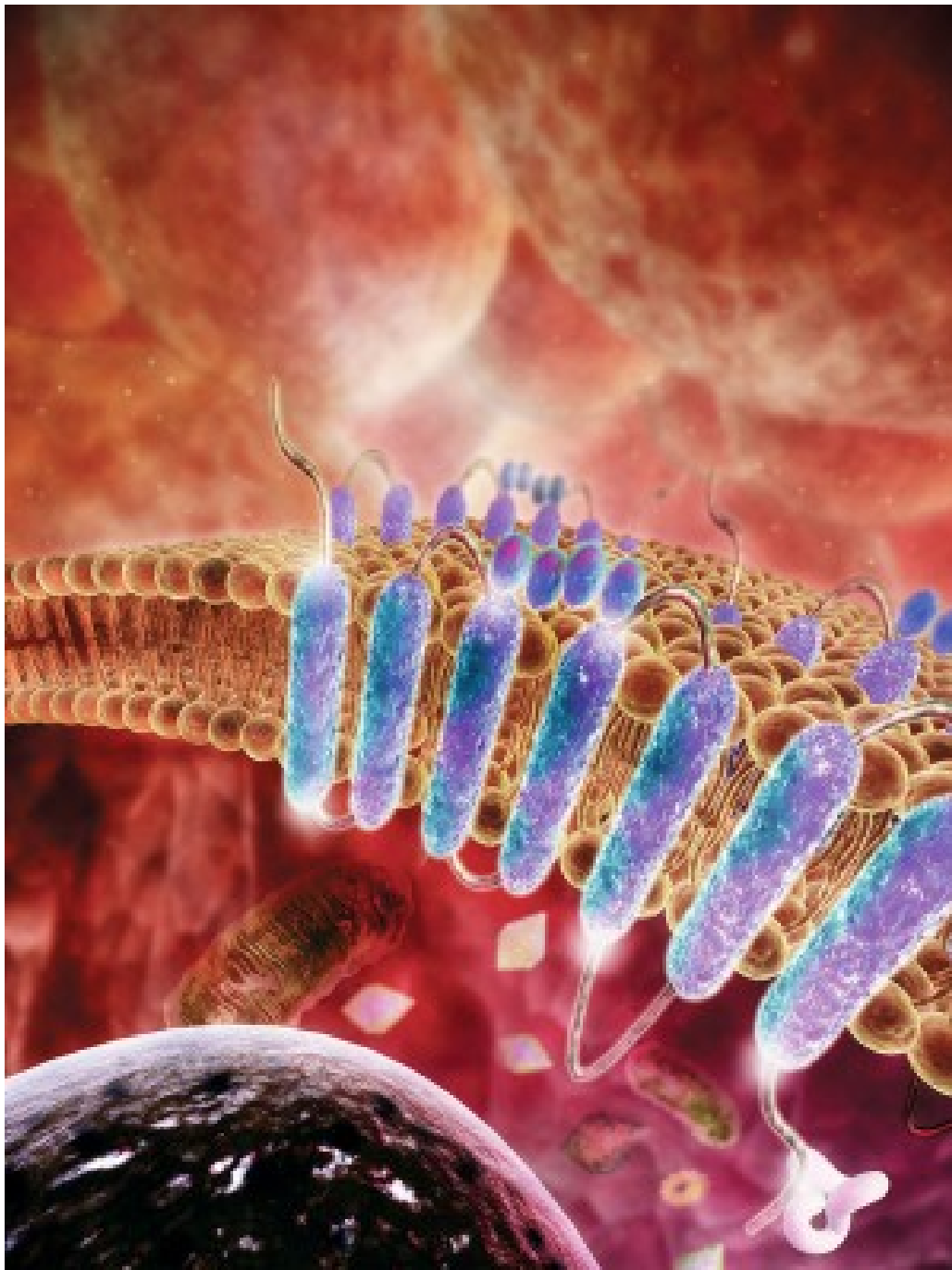
FRA ANDRE TIDSSKRIFTER

HAAKON B. BENESTAD

Universitetet i Oslo

---

**Nye kjemiske forbindelser kan trolig utvikles til ikke-opioide analgetika med ny virkemåte og mindre bivirkninger.**



Plasmamembran med G-proteinkoblede reseptorer. Digital illustrasjon: Science Photo Library / NTB

Misbruk av opioider innebærer behov for nye, ikke-opioide analgetika som ikke er avhengighetskapende eller respirasjonsdempende. Slike midler kunne f.eks. virke via en av de mange ikke-opioide reseptorene som man vet er med på smertebearbeidingen i hjernen. En av disse reseptorene er en  $\alpha_{2A}$ -adrenerg reseptor. Men medikamenter som virker via denne reseptoren, har også en sterk sedativ effekt, slik som deksmedetomidin, et sedasjonsmiddel som brukes når pasienten skal kunne snakkes til under kirurgi og andre inngrep, men som bare er tilgjengelig som infusjonsvæske.

Noen G-proteinkoblede reseptorer i cellemembranen kan aktivere mer enn én signalvei inn i cellen. Kan man finne en  $\alpha_{2A}$ -adrenerg reseptoragonist med analgetisk effekt, men uten sedativ effekt? I en ny studie ble over 300 millioner kjemiske forbindelser i et virtuelt bibliotek undersøkt mot en adrenerg reseptor

fra en proteinstrukturdatabase for å se om noen av forbindelsene passet inn i agonistbindingssetet i den  $\alpha_{2A}$ -adrenerge reseptoren og samtidig ga signaler som var tilstrekkelig forskjellige fra signalene fra kjente sedativer som bindes der (1).

Forskerne valgte ut flere ligander til testing og noen få av dem til syntese. De utvalgte ligandene bandt seg sterkt in vitro til  $\alpha_{2A}$ -adrenerg reseptor uttrykt i en cellelinje og hadde agonistvirkning i museforsøk. Disse agonistene hadde et snevrere sett av intracellulære signalveier enn standardagonistene, slik som deksmedetomidin. De to beste hadde analgetisk effekt mot nevropatisk, inflammatorisk og varmeutløst smerte hos forsøksmus – uten sedasjon – og dessuten penetrans til hjernen etter oral dosering. Den analgetiske effekten kunne oppheves både av en mutasjon i genet som koder for  $\alpha_{2A}$ -adrenerg reseptor hos musene, og av en  $\alpha_{2A}$ -adrenerg reseptorantagonist.

– Dette er imponerende studier som bygger på de siste 10–15 års store fremskritt i grunnleggende forståelse av G-proteinkoblede reseptorers struktur og virkemåte, sier Finn Olav Levy. Han er professor i farmakologi ved Universitetet i Oslo og Oslo universitetssykehus.

– Her har fem store forskningsgrupper fra tre kontinenter samlet sin spisskompetanse innen simulering av ligandbinding, strukturbestemmelse med kryoelektronmikroskopi og avanserte metoder for å studere aktivering av signalveier. De har funnet frem til helt nye kjemiske strukturer som kan legge grunnlaget for å utvikle smertestillende legemidler med ny virkemåte og mindre bivirkninger. Resultatene er svært lovende, selv om man ikke har undersøkt mulig sympatikushemmende effekt og andre kardiovaskulære effekter, sier Levy, som mener studien nok en gang viser hvordan grunnforskning legger grunnlaget for medisinske fremskritt.

---

## REFERENCES

1. Fink EA, Xu J, Hübner H et al. Structure-based discovery of nonopioid analgesics acting through the  $\alpha_{2A}$ -adrenergic receptor. *Science* 2022; 377: eabn7065. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 12. desember 2022. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0723  
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 26. juni 2026.