

Az endocannabinoid rendszer jelentősége

Járai Zoltán

Az elmúlt két évtized kannabinoidkutatása, elsősorban az endocannabinoid rendszer felfedezése és e rendszernek a különböző súlyos betegséggel és kórállapottal való kapcsolatának tisztázása miatt, az orvostudományi kutatások egyik legfontosabb témájává vált.

Az endocannabinoid rendszer működését és aktivitását számos szövetben, szervben igazolták, mint például a központi idegrendszerben, a gastrointestinalis, a hepaticus, a pulmonalis, a csont- és a reproduktív rendszerben. Vizsgálták szemészeti vonatkozásait, szerepét a malignus betegségekben, valamint jelentőségét a fájdalom és a gyulladás mechanizmusában.

A cikk szerzője összefoglaló áttekintést nyújt mindezen ismeretekről, legrészletesebben az endocannabinoid rendszernek az energiametabolizmusban és a cardiovascularis szabályozásban betöltött szerepéről.

endocannabinoid rendszer, rimonabant, obesitas, vérnyomás, metabolikus szindróma

THE ROLE OF THE ENDOCANNABINOID SYSTEM

Cannabinoid research in the last two decades became one of the most important fields in medical science, mainly because of the discovery of the endocannabinoid system and the understanding of the close connections between this system and several important diseases and pathological states.

The endocannabinoid system has been shown to be present and active in many tissues and organs including the central nervous, gastrointestinal and reproductive systems, liver, lungs and bones. Its role in eye function, malignant diseases, pain and inflammation has also been studied. This review gives a summary of all these results with special attention to the role of the endocannabinoid system in energy metabolism and cardiovascular regulation.

endocannabinoid system, rimonabant, obesity, blood pressure, metabolic syndrome

dr. Járai Zoltán (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest/Semmelweis University, Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine; H-1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A. E-mail: jarzol@bel1.sote.hu

Érkezett: 2006. szeptember 6. Elfogadva: 2006. október 31.

Az indiai kender (*Cannabis sativa var. indica*) kivonatának alkalmazása a gyógyításban igen hosszú időre nyúlik vissza, hiszen az időszámításunkat megelőző harmadik évezredből származó írásemlékek szerint már akkor használták Kínában fájdalomcsillapításra, Indiában pedig szorongásoldásra és étvágyfokozásra. Ugyanakkor a közkeletű néven marihuánának nevezett kannabiskivonat napjaink kétségtelenül legkedveltebb élvezeti szere a nyugati társadalmakban. Orvosi alkalmazása pont ezért szorult vissza a XX. század első felében, amikor a hozzászokás és abúzus veszélye miatt a világ legtöbb országában betiltották mint hivatalos gyógyszert.

Az elmúlt két évtizedben szerzett ismereteink, elsősorban az endocannabinoid rendszer felfedezése és e rendszer, illetve a különböző súlyos betegség és kórállapot közti kapcsolat a kannabinoidokat az orvostudomány egyik leginkább kutatott területévé tette. Az endocannabinoid rendszer működését és aktivitását nem egy szövetben, szervben igazolták, így szerepe számos fiziológiai és patológiai folyamatban felmerült, akárcsak annak lehetősége, hogy e rendszer működésének befolyásolása terápiás lehetőséget nyújt különböző betegségek kezelésében.

Jelen összefoglaló az endocannabinoid rendszer jelentőségét hivatott felvázolni a jelenleg rendelkezé-

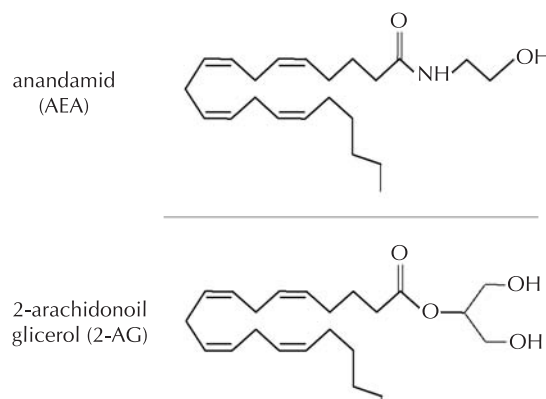
sünkre álló ismeretek alapján, legrészletesebben az energiametabolizmusban és a cardiovascularis szabályozásban betöltött szerepével foglalkozik.

Az endocannabinoid rendszerről általában

Az endocannabinoid rendszer felfedezéséhez az első jelentősebb lépés kétségkívül a marihuána legfontosabb pszichoaktív alkotójának, a Δ^9 -tetrahydrocannabinolnak (THC) az azonosítása volt (1). A THC és az ezt követően szintetizált vegyületekkel végzett vizsgálatok receptor mediálta mechanizmusra utaltak, és ez igazolódott is az 1990-es évek elején, amikor két cannabinoidreceptort (CB_1 és CB_2) azonosítottak (2, 3). A CB_1 az emlősök központi idegrendszerében a leggyakrabban előforduló receptorok közé tartozik, de emellett szinte az összes perifériás szövetben és sejtben igazolták már jelenlétét (4). A CB_2 ezzel szemben elsősorban az immunrendszer sejtjeiben és a hemopoetikus rendszerben expresszálódik, bár az újabb eredmények igazolták jelenlétét a központi idegrendszerben (5), a pancreasban (6) és a csontszövetben is (7). Mind a CB_1 , mind a CB_2 hét transzmembrán doménal rendelkező G-protein-kapcsolt receptor, amelyek főként a $G_{i/o}$ altípushoz tartoznak, de vannak eredmények, amelyek $G_{q/11}$ -kapcsolt aktivitásra is utalnak (4). Jelátvivő rendszerük komplex, aktiválásuk adenilát-cikláshoz kötött, és általában a ciklászaktivitás gátlását eredményezik. Bizonyos esetekben azonban (például a dopamin- D_2 -receptor szimultán aktivációja

2. ÁBRA

A két legjobban ismert endogén cannabinoid, az anandamid és a 2-arachidonoil-glicerol kémiai szerkezete. Látható, hogy mindkét endocannabinoid arachidonsavszármazék (13, 14)

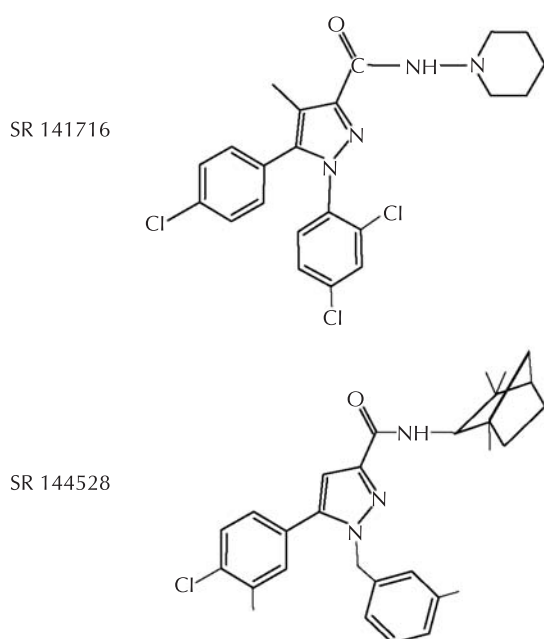


esetén) adenilát-cikláz-aktivációt figyeltek meg. Igen jellemző, hogy a receptorhoz kötődő agonista függvényében ugyanazon receptor aktivációja különböző jelátvivő rendszerek aktiválódásához vezethet (4). Farmakológiai evidenciák ugyanakkor arra utalnak, hogy a két ismert receptor mellett a cannabinoidok más, eddig még nem azonosított receptorokat is aktiválnak. Ezek közül az egyik endothelialis elhelyezkedésű, és aktivációja vasodilatációt okoz (8), a másik pedig a hippocampusban a glutamátfelszabadulás gátlását eredményezi (9).

A cannabinoidreceptorok élettani hatását jól lehetett tanulmányozni szintetikus antagonistá vegyületek (SR141716 vagy jelenlegi nevén: rimonabant a CB_1 - és SR144528 a CB_2 -receptor esetében, 1. ábra) (10, 11), valamint genetikailag módosított CB_1 -receptor-hiányos egerek segítségével (12). A receptorok felfedezése az endorfinok analógiájára rögtön felvetette a természetes, endogén ligand kérdését. Az 1990-es évek közepén két, szervezetben termelődő lipidszerű arachidonsavszármazékról, az arachidonoil-etanol-amidról (2. ábra), népszerű nevén az anandamidról (az *ananda* szanszkrit szó, boldogságot jelent) és a 2-arachidonoil-glicerolról (2-AG) (2. ábra) is bebizonyosodott, hogy nemcsak kötődnek a CB-receptorokhoz, de aktiválják is azokat, és így hatásaikban a növényi eredetű cannabinoidokat (fitocannabinoidok) utánozzák (13, 14). Az anandamid in vivo egy membrán-lipidprekursorból, az N-arachidonoil-foszfátidol-etanol-amidból képződik, s a folyamatban, a jelenlegi ismeretek szerint, több enzim is részt vehet (foszfolipáz D, foszfolipáz C). Ezen enzimek működésének befolyásolása (gátlása vagy éppen serkentése) terápiás célként szerepelhetnek a későbbiekben (4). A 2-AG a diacil-glicerolból (DAG) képződik a DAG-lipáz segítségével (4). Az endocannabinoidok, a prosztanoidokhoz hasonlóan, nem tárolódnak, hanem a „szükségletnek” megfelelő ütemben termelődnek és szabadulnak fel, amely utóbbi folyamat számos eleme még nem ismert. Az extracelluláris tér-

1. ÁBRA

A CB_1 -receptor-antagonista SR141716 (rimonabant) és a CB_2 -receptor-antagonista SR144528 kémiai szerkezete (10, 11)



ben lévő endocannabinoidokat egy szelektív „uptake” mechanizmus révén keletkezésüket követően eltávolítja, hogy aztán a sejtekben zsírsav-amid-hidroláz (15) vagy a 2-AG esetében monoacilglicerol-lipáz (16) segítségével metabolizálódjanak. Az endocannabinoid rendszert a cannabinoidreceptorok, az endocannabinoidok és a bioszintézisükért, valamint metabolizmusukért felelős enzimek együttesen alkotják (3. ábra).

Az endocannabinoid rendszer hatásai

Központi idegrendszer

Bár a CB₁-receptort a felfedezése óta eltelt másfél évtizedben a szervezet majd minden szövetében megtalálták, nem kétséges, hogy legnagyobb sűrűséggel a központi idegrendszer különböző struktúráinak sejtjein van jelen. Emiatt számos központi idegrendszeri eltérésben vizsgálták az endocannabinoid rendszer jelentőségét.

A rendelkezésünkre álló adatok szerint az endocannabinoid rendszer szerepet játszik az akut (neurotrauma, ischaemiás stroke) és krónikus (sclerosis multiplex, amyotrophiás lateralsclerosis, Alzheimer-betegség) idegkárosodás elleni neuroprotekción kialakulásában (17), a basalis ganglionok betegségei okozta mozgászavarok (Parkinson-kór, Huntington-chorea, Gilles de la Tourette-szindróma) elleni védekezésben (18). Ellentmondásos adataink vannak az epilepszia és az endocannabinoid rendszer közti kapcsolatról, de a betegség bizonyos formájában az endocannabinoid anandamid hatékonynak bizonyult a görcsrohamok oldásában és megelőzésében (19).

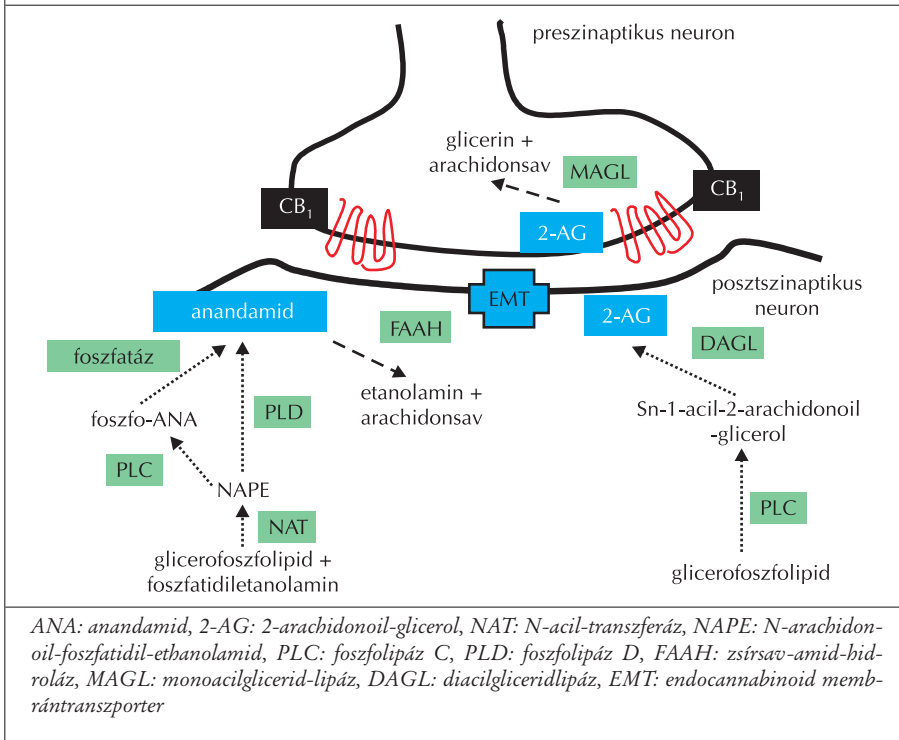
Az egyik hipotézis szerint, a pszichiátriai megbetegedések közül a szkizofréniában az endocannabinoid rendszer hiperaktivációja hiperdopaminerg és hipoglutaminerg állapothoz vezet, amelyek együttesen felelősek a tünetek egy részéért (20). Emellett triciklikus antidepresszáns kezelés hatására a CB₁-receptor-sűrűség megemelkedik a hypothalamusban és a hippocampusban, amely felveti az endocannabinoid rendszer szerepét az antidepresszáns kezelés során (21).

Fájdalom és gyulladás, asthma bronchiale

Nem kétséges, hogy a cannabist legkorábban fájdalomcsillapításra használták az ókorban, és ismert a fito- és endocannabinoidok jelentős mértékű analgetikus hatása állatokban. A humán alkalmazást azonban a gyenge hatékonyság és a számos mellékhatás korlátozza. Egy

3. ÁBRA

Az endocannabinoid rendszer sematikus ábrázolása. Pontozott nyíllal az endocannabinoid-szintézis, szaggatott nyíllal az endocannabinoid-metabolizmus folyamatai vannak jelölve (4). (Az American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics engedélyével.)



érdekes, új adat viszont felveti, hogy az endocannabinoid rendszernek szerepe lehet egyéb analgetikumok (például paracetamol) hatásmechanizmusában (22).

Miután az immunrendszer sejtjeiben is igazolták az endocannabinoid rendszer létét, kiterjedt kutatásokat végeztek a gyulladásos folyamatokban játszott szerepéről. Az immunrendszer különböző stimulusok hatására bekövetkező aktivációja a lymphocytákban és macrophagokban nemcsak az endogén cannabinoid termelését eredményezi, de megváltoztatja e sejtek cannabinoidreceptor-expresszióját is (4). E hatások eredőjeként megváltozik az immunsejtek citokin (tumornekrózis-faktor-alfa, interleukin-1 β , interleukin-6) termelése. A különböző cannabinoidok a különböző vizsgálatokban (betegekben, illetve különböző állatmodellekben) eltérő módon befolyásolták a gyulladásos citokinek szintjét, némely esetben csökkentették, máskor növelték (23). Érdekes módon számos esetben receptormediált mechanizmust sem sikerült igazolni a cannabinoidhatásban. A cannabinoidreceptor-aktiváció a T- és B-lymphocytákon, valamint az antigén-prezentáló sejteken olyan citokinek termeléséhez vezet, amelyek gátolják az 1-es, míg fokozzák a 2-es típusú helper T-sejtek működését (23). A vastagbél gyulladásos megbetegedéseiben, részben a simaizmokra gyakorolt hatás révén, a cannabinoidok lassítják a gastrointestinalis tranzitidőt, másrészt pedig szupprimálják a gyulladásos mediátorok termelését, így összességében a tünetek jelentős javulását eredményezik (23). A

fenti hatások mellett a CB_2 -aktiváció az ereken csökkent a vascularis gyulladást (23). A cannabinoidok jól ismert antiasthmaticus hatásának is egyik alapvető oka e vegyületek gyulladásgátló tulajdonsága.

A fentiek alapján terápiás cél lehet olyan cannabinoid vegyületek alkalmazása, amelyek pszichoaktivitással nem rendelkeznek, ugyanakkor csökkentik a gyulladással kapcsolatos citokinek termelésének mértékét (23).

Táplálékfelvétel, energia-háztartás

Évezredes megfigyelés, hogy a cannabisfogyasztás első napjaiban étvágyfokozódás figyelhető meg, amelyet követően a testsúly fokozatos gyarapodása következik be állandó mennyiségű táplálékfelvétel mellett is. Ezért az endocannabinoid rendszer felfedezését követően

felmerült a kérdés, hogy milyen szerepe van e rendszernek az étvágy szabályozásában és az energiametabolizmusban. Az endocannabinoidok kutatásának talán legjobban felderített területe ez, hiszen nemcsak preklinikai, hanem klinikai adatok is rendelkezésünkre állnak. A preklinikai adatok alapján az endocannabinoid rendszer három különböző területen is jelentős befolyást gyakorol a táplálékfogyasztás és az energia-háztartás szabályozására.

1. Kísérleti körülmények között a hypothalamusba vagy szisztémásan adott endocannabinoidok hatására fokozódik a táplálékfelvétel (24). Munkacsoportunk eredményei azt mutatták, hogy ételmegvonást követően a CB_1 -hiányos egerek kevesebb táplálékot vesznek fel, mint kontrolltársaik, és míg az utóbbiak táplálékfelvételét a CB_1 -antagonista rimonabanttal gátolni lehet, addig a CB_1 -hiányos egereknél nem (25). Mindezek alapján az éhség

motiválta táplálékfelvétel szabályozásában a CB_1 -receptoron ható endocannabinoidok is részt vesznek. A leptin egy anorexigén hormon, amelyet a zsírsejtek választanak el a táplálkozást követően. A leptinrezisztencia, illetve -hiány esetében – amely alkalmas modellje a humán obesitasnak – a CB_1 -antagonista rimonabant képes gátolni a hyperphagiát, amely azt jelzi, hogy a leptinhatás hiánya fokozott endocannabinoid-aktivitást eredményez (25). Erre utal az a tény is, hogy leptinrezisztens vagy -hiányos állatokban magasabb endocannabinoid-szintek mérhetők a hypothalamusban (25). Az endocannabinoid rendszer hypothalamicus jelenlétét bizonyítja, hogy CB_1 -receptorok találhatóak számos, a táplálékfelvétel szabályozásában részt vevő neuropeptidet szintetizáló neuronon, például a paraventricularis magban, a nucleus arcuatusban és a lateralis hypothalamusban (26). A fenti adatok alapján a hypothalamicus endocannabinoid rendszer a leptin mediálta neurális hálózat részeként egy orexigén me-

chanizmus, amely aktiválja a CB_1 -receptorokat ételmegvonás esetén.

2. Az endocannabinoidok nemcsak a hypothalamusban, hanem a limbicus rendszerben is beindítanak orexigén mechanizmusokat. Ételmegvonást követően mindkét ismert endocannabinoid szintje szignifikánsan nő a limbicus agy területén, míg táplálkozás alatt az endocannabinoidok szintje szignifikánsan csökken (27). A CB_1 -receptorok gátlása főként az édes ételek (szukróz, sűrített tej) és az alkohol fogyasztását csökkenti, emellett az opioid μ -receptor-antagonisták és a CB_1 -receptor antagonisták hatása összeadódik a táplálékfelvétel gátlásában, amely szinergista kapcsolatot feltételez e rendszerek között (28). Mindezek alapján az endocannabinoid rendszer a táplálékfelvétel motivációjának megerősítésében és fenntartásában is jelentős szerepet játszik.

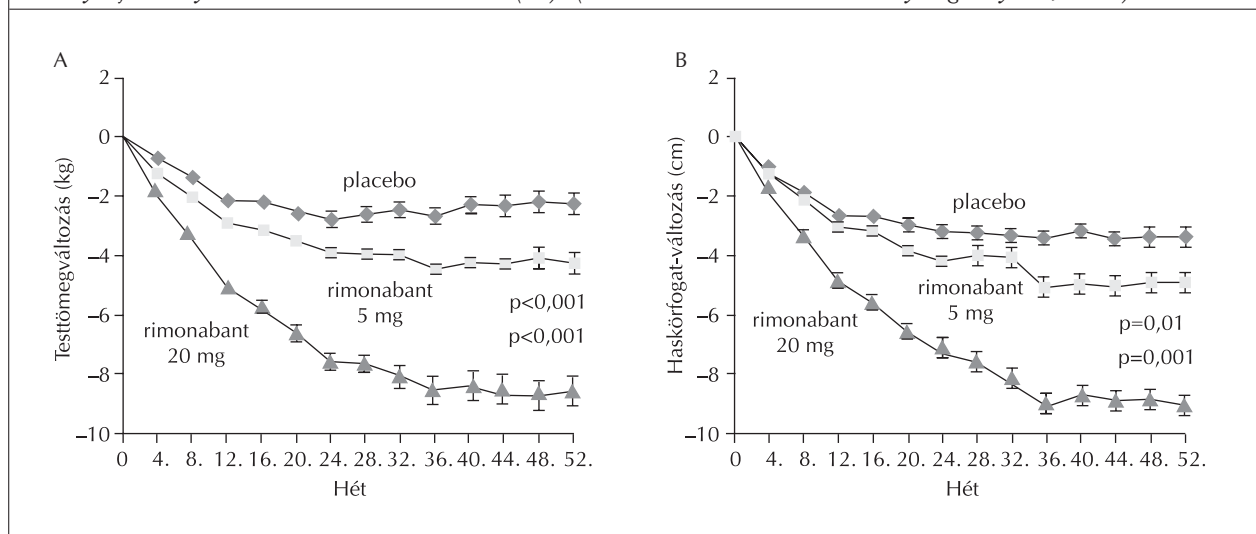
3. A CB_1 -receptor-antagonista rimonabant táplálékfelvételre kifejtett gátló hatása csak átmeneti (pár napig tartó), ugyanakkor a testsúlycsökkenés hosszan tartó kezelése kapcsán folyamatosan megfigyelhető volt a különböző állatmodellekben [normál patkányok, diéta indukálta obes (DIO) egerek]. Ezek alapján nyilvánvalóvá vált, hogy nemcsak a táplálékfelvétel csökkenése, hanem egyéb hatások is szerepet játszanak a rimonabant okozta testsúlycsökkentő hatásban. A CB_1 -receptor-hiányos („knockout”) egerek születésüket követően 12 hétig kismértékben ugyan, de szignifikánsan kisebb testsúlyúak, mint kontrolltársaik. A kisebb testsúly a kevesebb zsírszövet következménye (26). Az endocannabinoid rendszer perifériás hatását a zsírsejteken, elsősorban a metabolikusan aktív abdominalis zsírszövetben fejt ki. E hatás központi elemei a zsírsejtek által termelt plazmafehérje, az adiponektinszintézis szabályozása, a lipoprotein-lipáz-aktivitás növelése, fokozott lipogenesis és csökkent zsírsavoxidáció (26, 29). Emellett igazolódott, hogy az endocannabinoid hatására a májban fokozódik a lipogenesis (30), illetve a pancreas béta-sejteiben az inzulinszekréció (31). Ugyanakkor rimonabant hatására fokozódik az izomzat glükózfelvétele (javuló glükóztolerancia), megnő az energialeadás (termogenezis) (32) és fokozódik a zsírsejtek adiponektinválasztása (29). Emellett obes állatokban megnövekedett a CB_1 -receptorok expressziója, kövér betegekben emelkedett a plazmában az endocannabinoid-szint, valamint csökkent az endocannabinoidokat bontó enzim szintje (29, 31).

Az igen izgalmas preklinikai adatok, amelyek alapján a fokozott endocannabinoid-aktivitás hozzájárulhat az obesitas és metabolikus szövődményeinek kialakulásához, nagy, multicentrikus klinikai vizsgálatokhoz is vezetett. A RIO-EUROPE III. fázisú vizsgálatba 1507 olyan kövér, európai egyént vontak be, akiknek BMI-értéke meghaladta a 30 vagy a 27 $ttkg/m^2$ -t és még dyslipidaemiában, illetve hypertóniában is szenvedtek. Napi 20 mg rimonabant és enyhén hipokalóriás étrend mellett nemcsak a kezelt testsúlya csökkent szignifikáns mértékben a placebo-csoportéhoz képest, de a plazmatriglicerid-, a plazmainzulinszint és az inzulinrezisztencia is, míg a HDL-koleszterin értéke emelke-

Preklinikai adatok, majd multicentrikus klinikai vizsgálatok eredményei is azt mutatják, hogy a fokozott endocannabinoid-aktivitás hozzájárulhat az obesitas és metabolikus szövődményeinek kialakulásához.

4. ÁBRA

A RIO-LIPID vizsgálatban napi 20 mg rimonabant hatására szignifikánsan csökkent a testsúly és a haskőrfogat, amelyet jótékony metabolikus hatások kísértek (35). (A Massachusetts Medical Society engedélyével, 2005.)



dett. A testsúlycsökkenéssel párhuzamosan csökkent a haskőrfogat is, amely arra mutat rá, hogy elsősorban a metabolikusan igen aktív abdominalis zsírszövet vesztett mennyiségéből az aktív kezelés hatására (33).

Hasonló eredményeket hozott a RIO-North America vizsgálat, amely két évig tartott. Az első évét követően újra randomizálták a betegeket, és azon betegeknél, akik a korábbi aktív kezeléssel placebová váltak, a testsúly a kiindulási értékre emelkedett, míg a továbbra is rimonabantkezelésben részesülők testsúlya alacsony maradt (34).

A RIO-LIPID vizsgálatban szintén több mint 1000 beteg vett részt. Az aktívan kezelt csoportjában, hasonlóan a másik két vizsgálathoz, szignifikánsan csökkent a testsúly ($8,6 \pm 6,0$ kg) és a haskőrfogat ($9,1 \pm 6,6$ cm) (4. ábra). Emellett ebben a vizsgálatban is csökkent a trigliceridérték, emelkedett a HDL-koleszterin-érték, javult a glükóztolerancia, emelkedett az adiponektinszint, amelyek összességében a metabolikus szindrómás betegek arányának jelentős, 50%-os csökkenéséhez vezetett. Ebben a vizsgálatban, szemben a másik kettővel, egy enyhe szisztolés és diasztolés vérnyomáscsökkenés is megfigyelhető volt, amely azonban elmaradt a hasonló mértékű testsúlycsökkenésnél várhatótól. Ez a megfigyelés mindenképpen további vizsgálatokat igényel (35).

Fontos megjegyezni, hogy e vizsgálatokban a metabolikus tényezőkben bekövetkező javulás függetlennek tűnt a testsúlycsökkenés mértékétől. Ez aláhúzza a preklinikai adatok közül azok jelentőségét, amelyek az endocannabinoid rendszer blokkolásának perifériás zsírszövetre gyakorolt humoralis hatásait igazolják. A klinikai vizsgálatok során a vizsgált személyek jól tolerálták az aktív hatóanyagot, leggyakoribb mellékhatásként émelygés, hasmenés, illetve pszichiátriai mellékhatások, elsősorban depresszió jelentkezett. Ez utóbbi mellékhatás mértékét jelzi, hogy például a RIO-Europe vizsgálatban a betegek 3,7%-a emiatt hagyta

abba a kezelést (megjegyzendő azonban, hogy a placeboágban hasonló okok miatt a betegek 3,0%-a függesztette fel a kezelést) (33). Az eddigi klinikai vizsgálatok bizonyító erejűek a tekintetben, hogy a CB₁-receptor blokkolása egyedülálló hatásmechanizmusú terápiás lehetőséget képvisel a fokozott endocannabinoid-aktivitással járó obesitasban és az ezzel társult metabolikus szindrómában. Nyilván fontos szerepet fog kapni ezeknek a betegeknek a kezelésében a kombinációk alkalmazása is (rimonabant+statin, rimonabant+inzulin, rimonabant+inzulinérzékenységet fokozó szerek).

Cardiovascularis rendszer

Az elmúlt évtizedben nagy jelentőségű felismerések születtek az endocannabinoid rendszer cardiovascularis hatásaival kapcsolatban is. E hatások igen összetettek, hiszen számos adat bizonyítja, hogy az endocannabinoidok a szív- és érrendszer majd minden elemének működését befolyásolják, és összességükben jelentős fokú vérnyomáseséshez vezetnek. Direkt vasodilatator hatásuk van (8), negatív inotrop hatást fejtenek ki a myocardiumra (36), valamint aktiválják a cardiovascularis szabályozásban szerepet játszó centrális szimpatikus idegrendszert (37). E hatások döntő többségét lényegében CB₁-receptorok mediálják, ez alól, úgy tűnik, a myocardium ischaemiás prekon-díciója, illetve ischaemiás-reperfúziós károsodása tűnik kivételnek, amelyben a CB₂-receptorok szerepét vetették fel. Ugyancsak érdekes megfigyelés, hogy az atheroscleroticus plakkokban levő immunsejtekben CB₂-receptor jelenlétét mutatták ki, és e receptorok blokkolása specifikus antagonistával gátolja a cannabinoidok antiatherogén hatását (38). Az endocannabinoid rendszer tónusos aktivitását igazolták különböző etiológiájú hypertóniában, amikor kompenzáló mechanizmusként, a CB₁-receptorok aktivációja útján,

a myocardiumban negatív inotropia, az erekben vasodilatatio jön létre (39). E tónus fokozása (például az endocannabinoidok enzimatis le bomlásának gátlásával) újszerű terápiás lehetőséget jelenthet a hipertonia kezelésében (4).

Az endocannabinoidoknak direkt vasodilatator hatásuk van, negatív inotrop hatást fejtenek ki a myocardiumra, valamint a cardiovascularis szabályozásban szerepet játszó szimpatikus idegrendszerre.

Különösen figyelemre méltók az endocannabinoid rendszer olyan nagy letalitású kórképekben betöltött szerepével kapcsolatos kutatási eredmények, mint a különböző etiológiájú súlyos keringési elégtelenség, a sokk. Miután a cannabinoidok okozta vérnyomásesés mértéke igen jelentős, felvetődött a kérdés, hogy van-e szerepe ennek a rendszernek a sokk különböző formáinak patogenezisében. Egyértelmű adatok igazolják e rendszer aktiválódását vérzéses (40), szeptikus (41) és kardiogén (42) sokkban. A hypotensio hátterében részben vasodilatatio, részben jelentős fokú kardiodepresszió áll. Érdekes módon bizonyos endocannabinoidok okozta hatás nem védhető ki az eddig ismert receptorantagonistákkal, amely felveti a két ismert receptor mellett egyéb cannabinoidreceptorok létezésének lehetőségét is.

Hazánkban is jelentős morbiditási tényező a különböző eredetű májcirrhosis, amely előrehaladott stádiumában mindmáig ismeretlen okú, generalizált vasodilatatióval jár együtt.

Munkacsoportunk a cannabinoid rendszer aktivációját igazolta ebben a nagy letalitású kórképben (43) (lásd később).

Az endogén cannabinoidok által kiváltott jelentős cardiovascularis hatások rendkívül komplexek, és nem magyarázhatók meg egy kizárólagos mechanizmussal, minthogy nem igazolható mindössze egy célszerv vagy célsejt szerepe sem e hatások létrejöttében. Az elmúlt 15 év kutatásai azt bizonyították, hogy ezek jelentős részéért a CB₁-receptor-aktiváció felelős. Ilyen hatásnak tűnik a noradrenalin felszabadulás preszinaptikus gátlása a szimpatikus végkészülékekben. A hipertonia bizonyos eseteiben a szimpatikus kiáramlás és tónus fokozott volta patogenetikai tényező, ezekben az esetekben terápiás lehetőségként merül fel egy nem pszichoaktív CB₁-receptor-agonista alkalmazása vagy az endogén cannabinoidok hatásának fokozása (például enzimatis le bomlásuk vagy a sejtekbe történő újrafelvételük gyógyszeres gátlásával).

Gastrointestinalis és hepaticus rendszer

A cannabinoidok mellett, hogy gyulladásgátló hatásúak, csökkentik a gastrointestinalis motilitást és a nyálkahártya-szekréciót. Preklinikai adatok alapján gyulladós bélbetegségekben (colitis ulcerosa, Crohn-be-

tegség) aktiválódik az endocannabinoid rendszer, mintegy a motilitást és gyulladást gátló endogén védőmechanizmus (23, 44). Érdekes megjegyezni, hogy úgy tűnik, a gastrointestinumban nemcsak a CB₁-, hanem a főként az immunrendszerben reprezentált CB₂-receptor is felelős az endocannabinoid fenti hatásaiért. Természetesen humán vizsgálatoknak kell megerősíteniük a preklinikai adatokat (endogén cannabinoid le bomlását gátló szerek, anandamid reuptake inhibitorok alkalmazása), e vizsgálatok azonban még váratnak magukra.

A májcirrhosist szisztémás hypotonia, mesenterialis vasodilatatio és portalis nyomásnövekedés kialakulása jellemzi. Patkányokban e hatásokat gátolni lehetett CB₁-receptor-antagonista alkalmazásával, amely a májcirrhosisban létrejövő endogén cannabinoidtónus kialakulására utal (43). Munkacsoportunk májcirrhosisban szenvedő betegekből származó vérmintákban is igazolta a cannabinoid rendszer aktivációját. Emellett e betegek májából izolált vascularis endothelialis sejtekben a CB₁-receptor-sűrűség háromszorosa volt a kontrollnak (43). Újabb adatok pedig myocardialis CB₁-receptoron keresztül megvalósuló cirrhosisos cardiomyopathia létrejöttére utalnak (45). A hemodinamikai hatások mellett fontos megjegyezni, hogy a legújabb adatok szerint az experimentális májfibrosis progressziója lassabb a CB₁-hiányos egerekben, illetve a rimobantkezelésben részesült kísérleti állatokban (46).

Csontrendszer

Az endocannabinoid rendszernek a csonttömeg szabályozásában betöltött szerepére utal néhány új felismerés. Egyrészt kimutatták, hogy az osteoblastok és osteoclastok CB₂-receptorokat expresszálnak (7). Emellett CB₂-receptor-hiányos egerekben kifejezett korfüggő csontvesztés figyelhető meg a kontrollállatokhoz képest, valamint az ovariectomia indukálta csontvesztést ki lehet védeni szelektív CB₂-agonistával (az osteoclastszám csökkenése és az endocorticalis csontképződés elősegítése révén) (7). Ezeknek ellentmondanak más kutatók adatai, akik azt találták, hogy elsősorban a CB₁-receptoroknak van szerepe a csontképződés szabályozásában, és in vitro vizsgálataik szerint a CB₁-receptor-antagonista vegyület gátolta az osteoclast-aktivitást (47). Az eddigi vizsgálatok ellentmondásait nyilvánvalóan csak további, a világszerte nagy problémát jelentő osteoporosis kezelése szempontjából igen izgalmas kutatómunka tisztázhatja.

Malignus betegségek

Amellett, hogy a fitocannabinoid THC-t és származékait rákos betegek kemoterápia okozta hányingerének kezelésére és AIDS-betegek étvágystimulálására az amerikai Gyógyszerügyi Hivatal (Food and Drug Administration, FDA) jóváhagyta, számos kísérleti adat mutatja azt, hogy az endocannabinoidok elősegítik

az apoptotikus sejthalált, gátolják a proliferációt és a migrációt, valamint az érújdonképződést különböző tumoros sejtvonalakban, illetve daganatokban (48). Emellett azonban meg kell jegyezni, hogy bizonyos daganattípusok esetén a fenti daganatellenes hatások csak nagyobb koncentráció esetén érvényesülnek, és kis koncentrációban a cannabinoid indukálta immunszuppresszió miatt még fokozódhat is a daganat növekedése vagy a metasztázisképzés gyakorisága (49).

Szemészeti hatások

Az endocannabinoidok, aktiválva az ocularis CB₁-receptorokat, részt vesznek az intraocularis nyomás szabályozásában (lokális vasodilatatio, kapilláris nyomáscsökkenés) (50), emellett védőhatásúnak tűnnek retinopathiákban, miután a CB₁-aktiváció segít megőrizni a vér-retina gát épségét (51).

Reproduktív rendszer

A spermiumokon működő CB₁-receptorok vannak, ezek aktivációja a sperma fertilizációs képességének

gátlását eredményezik (52). Ugyanakkor állatkísérletek szerint centrálisan alkalmazott CB₁-receptor-gátlás erekiót indukálhat (53). Az uterusban képződő anandamid magas szintje vetéléshez vezet. Az endocannabinoidok emellett jelentősen befolyásolják a különböző szexuálhormonok termelődését is (54).

Összegzés

Nehéz teljes képet adni arról a sokféle hatásról, amely jellemző az endocannabinoid rendszerre. Tanulmányom célja az volt, hogy összefoglaljam az eddigi legfontosabb ismereteket. Az endocannabinoid rendszer különböző hatásait taglaló fejezetcímek jelzik, hogy kevés olyan ága van az orvostudománynak, ahol ne bukkanna fel ennek a rendszernek valamilyen szerepe. A jövőben nyilván egyre több esetben merül fel az endocannabinoid rendszer működésének befolyásolása a legkülönbözőbb betegségek kezelése kapcsán. Bizonyos területeken már klinikai vizsgálatok zajlanak ilyen gyógyszerekkel (metabolikus szindróma), más területeken még csak most születnek tervek klinikai tanulmányok végzésére. Egy biztos: a közeljövőben még sok érdekes újdonság várható e témában.

IRODALOM

1. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Amer Chem Soc* 1964;86:1646-7.
2. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature (London)* 1990;346:561-4.
3. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature (London)* 1993;365:61-5.
4. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006;58:389-462.
5. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 2005;310:329-32.
6. Juan-Pico P, Fuentes E, Javier Bermudez-Silva F, Javier Diaz-Molina F, Ripoll C, Rodríguez de Fonseca F, et al. Cannabinoid receptors regulate Ca²⁺ signals and insulin secretion in pancreatic beta-cell. *Cell Calcium* 2005;39:155-62.
7. Ofek O, Karsak M, Leclerc N, Fogel M, Frenkel B, Wright K, et al. Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(3):696-701.
8. Járai Z, Wagner JA, Varga K, Lake KD, Compton DR, Martin BR, et al. Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14136-41.
9. Hájos N, Ledent C, Freund TF. Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuroscience* 2001;106:1-4.
10. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Héaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994;350:240-244.
11. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Millan J, Derocq JM, Casellas P, Congy C, et al. SR144528, the first potent and selective antagonist of the CB2 cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:644-50.
12. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petit F, Aubert JF, Beslot F, et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999;283:401-4.
13. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992;258:1946-9.
14. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995;50:83-90.
15. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz J-C, et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature (London)* 1994;372:686-91.
16. Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, Freund TF, Katona I, Sensi SL, et al. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:10819-24.
17. Ramos JA, Gonzalez S, Sagredo O, Gomez-Ruiz M, Fernandez-Ruiz J. Therapeutic potential of the endocannabinoid system in the brain. *Mini Rev Med Chem* 2005;5:609-17.
18. Romero J, Lastres-Becker I, de Miguel R, Berrendero F, Ramos JA, Fernandez-Ruiz J. The endogenous cannabinoid system and the basal ganglia. Biochemical, pharmacological and therapeutic aspects. *Pharmacol Ther* 2002;95:137-52.
19. Wallace MJ, Martin BR, DeLorenzo RJ. Evidence for a physiological role of endocannabinoids in the modulation of seizure threshold and severity. *Eur J Pharmacol* 2002;452:295-301.
20. Laviolette SR, Grace AA. The roles of cannabinoid and dopamine receptor systems in neural emotional learning circuits: implications for schizophrenia and addiction. *Cell Mol Life Sci* 2006;63(14):1597-613.
21. Hill MN, Ho WS, Sinopoli KJ, Viau V, Hillard CJ, Gorzalka BB. Involvement of the endocannabinoid system in the ability of long-term tricyclic antidepressant treatment to suppress stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuropsychopharmacology* 2006. May 10; [Epub ahead of print].
22. Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A, Bertolini A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 2006;531:280-81.
23. Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol* 2005;5:400-411.
24. Williams CM, Kirkham TC. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berlin)* 1999;143:315-7.
25. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Járai Z, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;410(6830):822-5.
26. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112(3):423-31.

27. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol* 2002;136(4):550-7.
28. Kirkham TC, Williams CM. Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake. *Psychopharmacology (Berlin)* 2001;159:267-70.
29. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003;63(4):908-14.
30. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005;115:1298-305.
31. Matias I, Gonthier M-P, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, et al. Regulation, function and dysregulation of endocannabinoids in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):3171-80.
32. Liu YL, Connoley IP, Wilson CA, Stock MJ. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005;29:183-7.
33. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
34. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J for the RIO-North America Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA* 2006;295:761-75.
35. Després J-P, Golay A, Sjöström L for the Rimonabant in obesity – lipids study group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Eng J Med* 2005;353:2121-34.
36. Bonz A, Laser M, Kullmer S, Kniesch S, Babin-Ebell J, Popp V, et al. Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:657-64.
37. Niederhoffer N, Szabo B. Cannabinoids cause central sympathoexcitation and bradycardia in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:707-13.
38. Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, Pelli G, Burger F, Stub C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature (London)* 2005;434:782-6.
39. Batkai S, Pacher P, Osei-Hyiaman D, Radaeva S, Liu J, Harvey-White J, et al. Endocannabinoids acting at CB1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation* 2004;110:1996-2002.
40. Wagner JA, Varga K, Ellis EF, Rzigalinski BA, Martin BR, Kunos G. Activation of peripheral CB1 cannabinoid receptors in haemorrhagic shock. *Nature (London)* 1997;390:518-21.
41. Varga K, Wagner JA, Bridgen DT, Kunos G. Platelet- and macrophage-derived cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *FASEB J* 1998;12:1035-44.
42. Wagner JA, Hu K, Bauersachs J, Karcher J, Wiesler M, Goparaju SK, et al. Endogenous cannabinoids mediate hypotension after experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2048-54.
43. Batkai S, Járai Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga K, Liu J, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nature Medicine* 2001;7:827-32.
44. Kunos G, Pacher P. Cannabinoids cool the intestine. *Nat Med* 2004;10:678-9.
45. Pacher P, Batkai S, Kunos G. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? *Br J Pharmacol* 2005;146:313-4.
46. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006;12(6):671-6.
47. Idris AI, van 't Hof RJ, Greig IR, Ridge SA, Baker D, Ross RA, et al. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. *Nat Med* 2005;11(7):774-9.
48. Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Rev Cancer* 2003;3:745-55.
49. McCallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances breast cancer growth and metastasis by suppression of the antitumor immune response. *J Immunol* 2005;174:3281-9.
50. Jarvinen T, Pate DW, Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther* 2002;95(2):203-20.
51. El-Remessy AB, Al-Shabrawey M, Khalifa Y, Tsai NT, Caldwell RB, Liou GI. Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabinoids in experimental diabetes. *Am J Pathol* 2006;168:235-44.
52. Rossato M, Ion Popa F, Ferigo M, Clari G, Foresta C. Human sperm express cannabinoid receptor CB1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):984-91.
53. Melis MR, Succu S, Mascia MS, Sanna F, Melis T, Castelli MP, et al. The cannabinoid receptor antagonist SR-141716A induces penile erection in male rats: involvement of paraventricular glutamic acid and nitric oxide. *Neuropharmacology* 2006;50(2):219-28.
54. Gammon CM, Freeman GM Jr, Xie W, Petersen SL, Wetsel WC. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by cannabinoids. *Endocrinology* 2005;146:4491-9.



AKTUALITÁSOK A HYPERTONIA KEZELÉSÉBEN Tudományos továbbképző konferencia

Időpont: 2007. január 20. (szombat) 9.00–16.30.

Helyszín: Debreceni Egyetem, Központi Épület, aula.

A konferencián való részvételt ajánljuk családorvosoknak, belgyógyászoknak, kardiológusoknak, nefrológusoknak, rezidens és PhD-hallgatóknak.

Főtémák: A hipertonia epidemiológiája, diagnosztikája; Aktualitások a hipertonia kezelésében; A hipertonia kezelése speciális állapotokban I., II. Tesztvizsga.

Részvételi díj nincs, de előzetes regisztráció szükséges! Akkreditációk folyamatban. Az előző évek akkreditált pontszámai: családorvosi továbbképzés keretében 20 pont; hipertológusképzés esetén 1,5 pont; a PhD-képzésben 0,4 pont.

További információ: dr. Páll Dénes, DEOEC, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19. Telefon: (52) 414-227, (30) 965-7913. E-mail: pall@internal.med.unideb.hu.