

## **Az endokannabinoid metabolizmus befolyásolásának hatása a szorongásra**

A viselkedésbiológia aktuális kérdései, 2008

**Aliczki Manó**, V. évfolyam

Szakirodalmi adatok bizonyítják, hogy az endokannabinoid rendszer befolyásolja a szorongásos állapotok kialakulását. Ezeknek a kapcsolatok vizsgálatában alapvetően két módszer adódik lehetőségként. Egyik a genetikai modell, ahol olyan állatokat szelektálunk, melyek nem expresszálják a CB<sub>1</sub> kannabinoid receptort, így a vizsgált állatok csökkent endokannabinoid funkciót mutatnak. A másik lehetőség az endokannabinoid aktivitás farmakológiai ágensekkel történő növelése vagy csökkentése, melyhez használhatók kannabinoid receptor agonisták és antagonisták, illetve befolyásolható az endokannabinoidok metabolizmusa, sejtekbe történő transzportja is.

Az endokannabinoid molekulák, például az anandamid lebontását gátló, ezáltal az endokannabinoid aktivitást növelő vegyületek több okból szelektívebbnek tekinthetők a kannabinoid receptor agonistáknál az endokannabinoid funkció növelésében, ezért ígéretes gyógyszercélpontnak tekintik, és jelenleg is intenzíven kutatják ezeket a vegyületeket. A nagyfokú szelektivitás oka egyrészt az, hogy főleg az anandamid által mediált folyamatok erősödnek, míg a másik főbb endokannabinoid, a 2-AG (mely kevésbé jelentős a magatartási folyamatok szabályozásában) által befolyásoltak nem. Ezen kívül nem indukálódnak az endokannabinoid rendszer által befolyásolt folyamatok az összes CB<sub>1</sub> receptor aktiválásával, mint az agonisták esetében, hanem az amúgy is lezajló folyamatok erősödnek fel, így specifikusan tanulmányozható egyes agyterületek kannabinoid aktivitása és ezek magatartási hatásai, míg más agyterületek kannabinoid receptorai intaktak maradnak a vizsgálat során.

Az endokannabinoidok lebontása gátolható egyrészt közvetlenül a degradációjukért felelős enzim, a zsírsav-amid-hidroláz (Fatty Acid Amide Hydrolase, FAAH) gátlásával, de gátolható a lebontandó endokannabinoid molekulák a sejtekbe történő transzportja is. A legelterjedtebb FAAH gátló vegyület az URB597-t, míg az anandamid sejtekbe történő transzportjának leggyakoribb inhibitora az AM404 nevű vegyület.

A szorongást az endokannabinoid metabolizmus befolyásolásának módszerével vizsgálva elmondható, hogy mind a FAAH, mind az endokannabinoid

transzport gátlása több fajban és törzsben is szorongásoldó vegyületnek bizonyult a 0-palló, az izoláció-indukált ultrahang vokalizáció, a megemelt keresztpalló és a világos/sötét doboz tesztben is (KATHURIA és mtsai., 2003; BORTOLATO és mtsai., 2006; PATEL és HILLARD, 2006; MOISE és mtsai., 2008; MOREIRA és mtsai., 2008; SCHERMA és mtsai., 2008).

Ez összhangban van egyes olyan vizsgálatok eredményeivel, amelyekben az endokannabinoid rendszert más módon manipulálták. A CB1 kannabinoid receptor kiütésével (HALLER és mtsai., 2004a), kannabinoid receptor antagonistákkal, több vizsgálatban megemelkedett szorongás volt tapasztalható, míg a receptor agonisták ennek megfelelően szorongásoldást okoztak az alanyokban (HALLER és mtsai., 2004b).

Mindezzel szemben bizonyos eredmények arra utalnak, hogy az endokannabinoid vegyületek lebontásának gátlása nem minden paradigmában vezet szorongásoldó hatáshoz ilyen egyértelműen. Például Naidu és munkatársai (2007) csak olyan speciális körülmények között tudták kimutatni az URB597 kezelés szorongásoldó hatását a megemelt keresztpalló tesztben, ha a nyílt karokat erősen, a zárt karokat viszont enyhén világították meg, így növelve a különbséget a két kar között a stressz mértékében (NAIDU és mtsai., 2007). Kimutatható volt több kutatás során az is, hogy az URB597 kezelés egyes tesztekben hatékonyan oldotta a szorongást, míg más tesztekben nem. Moreira és munkatársai (2008) ugyan a megemelt keresztpalló tesztben kimutatták a szorongásoldó hatást, de ezt a világos/sötét doboz tesztben nem tudták reprodukálni (MOREIRA és mtsai., 2008), habár más kutatócsoportoknak ez sikerült (SCHERMA és mtsai., 2008), bizonyítva, hogy az URB597 szorongásoldó hatása nem teszt-specifikus, hanem esetleg egyéb körülményektől függhet. A használt dózis alapján is ellentétes eredmények születtek, alacsony dózis szorongásoldó vegyületként hatott, míg a magas dózis fokozta a szorongást (RUBINO és mtsai., 2008).

A fenti ellentmondások mind-mind arra utalnak, hogy az endokannabinoid metabolizmus befolyásolása nem egy általános hatást fejt ki a szorongásra. A hatások külső körülményektől való nagyfokú függése, azt sugallja, hogy az endokannabinoid rendszer leginkább a környezetből jövő ingerekre adott válaszképesség intenzitását befolyásolhatja.

## Hivatkozások

1. Bortolato M., Campolongo P., Mangieri R.A., Scattoni M.L., Frau R., Trezza V., La Rana G., Russo R., Calignano A., Gessa G.L., Cuomo V., Piomelli D. (2006) Anxiolytic-like properties of the anandamide transport inhibitor AM404. *Neuropsychopharmacology* 31, 2652-2659.
2. Haller J., Varga B., Ledent C., Barna I., Freund T.F. (2004a) Context-dependent effects of CB1 cannabinoid gene disruption on anxiety-like and social behaviour in mice. *European Journal of Neuroscience* 19, 1906-1912
3. Haller J., Varga B., Ledent C., Freund T. F. (2004b) CB1 cannabinoid receptors mediate anxiolytic effects: convergent genetic and pharmacological evidence with CB1-specific agents. *Behavioural Pharmacology* 15, 299–304
4. Kathuria S, Gaetani S, Fegley D, Valiño F, Duranti A, Tontini A, Mor M, Tarzia G, La Rana G, Calignano A, Giustino A, Tattoli M, Palmery M, Cuomo V, Piomelli D. (2003) Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nature Medicine* 9, 76-81.
5. Moise A.M., Eisenstein S.A., Astarita G., Piomelli D., Hohmann A.G. (2008) An endocannabinoid signaling system modulates anxiety-like behavior in male Syrian hamsters. *Psychopharmacology* 200, 333-346
6. Moreira F.A., Kaiser N., Monory K., Lutz B. (2008) Reduced anxiety-like behaviour induced by genetic and pharmacological inhibition of the endocannabinoid-degrading enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH) is mediated by CB1 receptors. *Neuropsychopharmacology* 54, 141-150.
7. Naidu P.S., Varvel S.A., Ahn K., Cravatt B.F., Martin B.R., Lichtman A.H. (2007) Evaluation of fatty acid amide hydrolase inhibition in murine models of emotionality. *Psychopharmacology* 192, 61-70.
8. Patel S., Hillard C.J. (2006) Pharmacological evaluation of cannabinoid receptor ligands in a mouse model of anxiety: further evidence for an anxiolytic role for endogenous cannabinoid signaling. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 318, 304-311.
9. Rubino T., Realini N., Castiglioni C, Guidali C., Viganó D, Marras E., Petrosino S., Perletti G., Maccarrone M., Di Marzo V., Parolaro D. (2008) Role in anxiety behavior of the endocannabinoid system in the prefrontal cortex. *Cerebral Cortex* 18, 1292-1301.

10. Scherma M., Medalie J., Fratta W, Vadivel S.K., Makriyannis A., Piomelli D., Mikics E., Haller J., Yasar S., Tanda G., Goldberg S.R. (2008) The endogenous cannabinoid anandamide has effects on motivation and anxiety that are revealed by fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition. *Neuropharmacology* 54, 129-140.