

Az endocannabinoid rendszer és a stresszreaktivitás kapcsolata

Cikkolvasó szeminárium, 2008

Aliczki Manó

Az endocannabinoid rendszer egy elsősorban idegrendszerben megtalálható szabályozórendszer, mely retrográd módon, postsynapticus-presynapticus irányban ad át információt a neuronok közt, szabályozva a neurotranszmitterek kibocsátásának mértékét a szinapszisok során. Az endocannabinoid vegyületek terpenofenol származékok, melyek közt legjelentősebb az N-arachidonolil-ethanolamin (másnéven anandamid) és a 2-arachidonolil-glicerol. Szintézisüket a neuronban megnövekvő Ca^{2+} -ion koncentráció spontán indítja be, ezután egy eddig ismeretlen szerkezetű, feltételezett transzporter segítségével jutnak ki az extracelluláris mátrixba, ahonnan szintén egy ismeretlen transzporterrel át jutnak majd vissza a sejtbe, ahol a zsírsav-amid hidroláz enzim bontja le őket (Di Marzo et al. 2007). A szervezetben az endocannabinoid vegyületek kétféle eddig ismert receptorhoz kötődhetnek. Egyik a kizárólag az idegrendszerben megtalálható CB1, másik a kizárólag az immunrendszerben megtalálható CB2 cannabinoid receptor, de feltételezik egy CBx nevű, harmadik cannabinoid receptor létezését is, melyet sokan a vanilloid receptorral vélnek azonosnak vagy rokonnak. A rendszer az eddigi ismeretek alapján fontos szerepet tölt be több idegi mechanizmusban is, mint például a memória, a motoros tanulás, a szinaptikus plaszticitás vagy a stresszreaktivitás.

Több forrás is bizonyította már, hogy a cannabinoid vegyületek és a stressz között komoly összefüggések állnak. Az indiai kender (*Cannabis indica*) felhasználói is elsősorban szorongásoldó és a szociális interakciókra való kedvező hatásai miatt élnek ezzel a növényvel. Számos laboratóriumi példa is komoly szerepet sugall az endocannabinoid rendszernek a stresszválasz kialakításában.

Ha stressz éri az emberi szervezetet, a felsőbb agyi központokba került információk nyomán aktiválódik a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg (HPA) tengely, és a szervezet adekvát választ küld a külső vagy belső ingerre. A mellékvesekéreg által termelt glükokortikoidok túltermelődésük megakadályozására hypothalamicus szinten negatív feed-back-vel gátolják a HPA-tengely további aktiválódását. Azonban közelmúltbeli kutatások megerősítették, hogy ehhez szükséges egy retrográd cannabinoid szignál, mely a glükokortikoidokat kötő hypothalamicus PVN-ben

található parvocelluláris neuronokról szabadul fel, és glutamáterg presynapticus neuronokra jutva gátolja a CRH termelő sejtekre átadódó szinapszisokat (Di et al. 2003, 2005; Barna et al. 2004; Cota et al. 2007). Enélkül a cannabinoid szignál nélkül felborul a glükokortikoid feed-back és hormonális, idegrendszeri és viselkedésbeli rendellenességek lépnek fel. Több forrásban írták le, hogy a CB1 cannabinoid receptorral nem rendelkező (CB1 KO) egerek magasabb bazális és stressz-indukált kortikoszteron és ACTH szintet mutatnak a vad típusú egereknél (Haller et al. 2004; Barna et al. 2004; Cota et al. 2007). Emellé a felborult HPA-tengely működés és károsult glükokortikoid feed-back mellé rendszeresen társulnak viselkedési jelenségek is. Haller és munkatársai kimutatták 2004-ben, hogy a CB1 cannabinoid receptor génjének kiütése kontextus-dependens módon változtat meg egyes viselkedésformákat. CB1 KO és vad típusú egereket vizsgálva a megemelt keresztpalló tesztben a kevésbé stresszes sötét kontextusban ugyan nem volt különbség a genotípusok viselkedése közt, azonban fényben, mely erősebb stresszt jelent az állatoknak, a CB1 KO egerek erősebb szorongást mutattak a vad típusúaknál. A rezidens-intruder tesztben a CB1 KO-k sokkal erősebb territoriális agressziót mutattak, azonban a szociális interakció tesztjében, ahol ugyan a viselkedési repertoár szinte azonos, de más a kontextus, a CB1 KO egereknél drasztikusan lecsökkentek a szociális viselkedésformák (Haller et al. 2004).

Több publikáció mutatott olyan viselkedési cannabinoid hatásokat is, melyeket nem hoztak szoros összefüggésbe az endokrin rendszerrel. Többek közt ilyen a cannabinoidok hatása a kontextuális kondicionált félelemre is. CB1 KO egereken elvégezve a kondicionált félelem tesztjét látható, hogy azokon a kondicionált félelem válasz nem mutatható ki, és ez az eredmény vad típusú egereken is megismételhető CB1 cannabinoid receptor antagonisták adagolásával is, agonisták injektálásával pedig a válasz újra kiváltható. Valószínűsíthető, hogy a jelenség mögött az amygdaláris és a hippocampális cannabinoid szignál állhat, előbbi az averzív emlék eltűnésében, utóbbi a kontextushoz kötődő félelem kialakulásában játszhat szerepet (Mikics et al. 2006).

A fenti néhány példán egyértelműen látszik, hogy alapvető szerepe lehet a cannabinoid rendszernek a stressz agyi reprezentációjában, mely több egymással párhuzamos mechanizmuson keresztül befolyásolja a stresszreaktivitást. Azonban ez a terület még további kutatást igényel, a komplex összefüggések megértésének érdekében.

Hivatkozások

1. I. Barna, D. Zelena, A.C. Arszovszki, C. Ledent: **The role of endogenous cannabinoids in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis regulation in vivo and in vitro studies in CB1 receptor knockout mice** 2004. *Life Sciences* 75: 2959-2970
2. D. Cota, M-A. Steiner, G. Marsicano, C. Cervino, J. P. Herman, Y. Grübler, J. Stalla, R. Pasquali, B. Lutz, G. K. Stalla, U. Pagotto: **Requirement of Cannabinoid Receptor Type 1 for the Basal Modulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function** 2007. *Endocrinology*, 148:1574-1581
3. S.Di, R. Malcher-Lopes, K. Cs. Halmos, J. G. Tasker: **Nongenomic Glucocorticoid Inhibition via Endocannabinoid Release in the Hypothalamus: A Fast Feedback Mechanism** 2003.*The Journal of Neuroscience*, 23(12): 4850–4857
4. S. Di, R. Malcher-Lopes, V. L. Marcheselli, N. G. Bazan, J. G. Tasker: **Rapid Glucocorticoid-Mediated Endocannabinoid Release and Opposing Regulation of Glutamate and -Aminobutyric Acid Inputs to Hypothalamic Magnocellular Neurons** 2005. *Endocrinology*, 145: 4292–4301
5. V. Di Marzo, S. Petrosino: **Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease** 2007. *Current Opinion in Lipidology*, 18: 129-140
6. J. Haller, B. Varga, C. Ledent, I. Barna, T.F. Freund: **Context-dependent effects of CB1 cannabinoid gene disruption on anxiety-like and social behaviours in mice** 2004. *European Journal of Neuroscience*, 19: 1906-1912
7. É. Mikics, T. Dombi, B. Barsvári, B. Varga, C. Ledent, T. F. Freund, J. Haller: **The effects of cannabinoids on contextual conditioned fear in CB1 knockout and CD1 mice** 2006. *Behavioural Pharmacology* 17:223–230