

Endocannabinoid jelátvitel a HPA-tengely szabályozásában

A molekuláris biológia aktuális kérdései, 2008

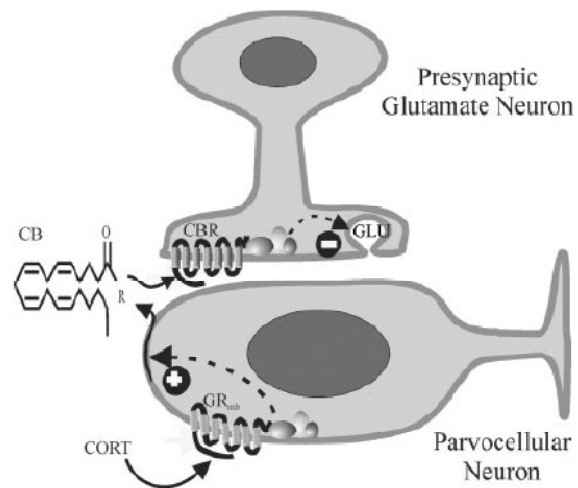
Aliczki Manó

A külső és belső környezetből jövő különböző ingerekre adott válaszok kialakításában az emlős szervezetekben alapvető szerepe van a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengelynek (HPA-tengely, mint Hypothalamo-Pituitary-Adrenal). A tengely idegi központjába, a hypothalamusba, felsőbb agyi központokból (pl. prefrontalis cortex, hippocampus, septum és amygdala) érkező információk serkentik a paraventricularis magvak (PVN) parvocellularis neuronjainak CRH expresszióját. A CRH portális keringésen át az adenohypophysisbe jutva ott serkenti az ACTH képződést és leadást, ami a keringésen keresztül jut el a HPA-tengely utolsó pontjába, a mellékvesekéregbe, ahol a zona fasciculata sejtekben serkenti a glükokortikoidok (kortizol és kortikoszteron) vérbe történő leadását. Maga a folyamat kaszkádszerűen játszódik le, azaz egy CRH molekulából ezres nagyságrendű ACTH molekula, egy ACTH molekulából pedig ezres nagyságrendű glükokortikoid molekula keletkezik. A glükokortikoid molekulák a szisztémás keringéssel jutnak el különböző célszövetekhez, ahol immun-, metabolikus és idegrendszeri hatásokat fejtenek ki. A glükokortikoid termelés szabályzásáért egy ún. hosszúpályás feed-back a felelős, azaz a vérben lévő glükokortikoid molekulák negatív visszajelzéssel csökkentik a hypothalamus CRH termelését, így kevesebb ACTH, ezáltal pedig kevesebb glükokortikoid fog termelődni. A hosszúpályás feed-back mellett van egy kevésbé jelentős rövidpályás negatív visszacsatolás hypophysealis szinten is, illetve kis mértékben a mellékvesekéreg beidegzése is módosíthatja a glükokortikoid termelést.

A glükokortikoidok sejtszinten kétféleképpen fejthetik ki hatásukat. Egyrészt a régen bizonyított (és sokáig kizárólagos hatásmódnak vélt) genomiális módon, másrészt az újonnan bizonyított gyors, nem-genomiális módon. Előbbinél a glükokortikoid molekulák a sejtbe jutva IC receptorokhoz (mineralokortikoid vagy glükokortikoid receptorokhoz) kötődve a sejtmagba transzlokálódva egyes génszakaszok átíródását serkentik vagy gátolják. Az utóbbinál viszont a glükokortikoidok különböző membránreceptorokhoz (pl. feszültség függő Ca^{2+} -csatornák, membrán glükokortikoid, acetil-kolin vagy μ -opioid receptorok) vagy IC enzimekhez, esetleg hősokk fehérjékhez kötött IC glükokortikoid receptorokhoz

kötődve fejtenek ki a genomiálnál jelentősen gyorsabb, transzkripcióhoz nem kötődő hatást. Tapasztalva, hogy a HPA-tengelyen negatív visszacsatolással történő glükokortikoid expresszió szabályzás sebessége rendkívül nagy, feltételezhető, hogy a glükokortikoidok egy gyors, nem-genomiális módon szabályozzák saját termelődésüket.

Di és munkatársai 2003-ban látva, hogy a HPA-tengely szabályzásában szereplő hypothalamicus területeken jelentős az endocannabinoid szignálmolekulákat kötő CB1 receptorok jelenléte, azt feltételezték, hogy a glükokortikoid feed-back-ben is szerepe lehet a retrográd cannabinoid jelzésnek. Ezt vizsgálva hypothalamicus metszeteken *in vitro* végzett kísérletekben a következő eredményekre jutottak. A hypothalamus PVN neuronok glutamaterg szinapszisai jelentősen csökkentek glükokortikoidok hatására, és a hatás akkor is látható volt, ha bovine serum albuminnal konjugált glükokortikoidokat adtak a preparátumhoz, mely a membránon nem juthatott át, azaz a hatás a membránon történt. A preparátumhoz post szinaptikus G-protein aktivitást gátló anyagot adva a gátlás nem történt meg, így feltételezhető, hogy a glükokortikoidok G-proteinhez kötött receptorokhoz kötődnek. Ha pedig a preparátumhoz CB1 cannabinoid receptor antagonistát adtak, a glutamaterg szinaptikus gátlás ugyanúgy nem volt tapasztalható. Ezek az eredmények azt sugallhatják, hogy a feed-back szabályzásában egy hypothalamicus szintű retrográd cannabinoid jelzés szerepel (a feltételezett mechanizmus összefoglalva az ábra 1.-ben; forrás: Di et al., 2003).



ábra 1.

Ezeket az eredményeket erősítette meg Cota és munkatársainak vizsgálata is 2007-ben. Ők azt találták, hogy a CB1 cannabinoid receptort nem expresszáló (innen CB1 KO) egerek ultradian glükokortikoid oszcillációja eltér egymástól, a CB1 KO egerek az aktív (sötét) napszakban jóval magasabb kortikoszteron szintet mutattak a vad típusú egyedeknél. Emellett a CB1 KO állatokból készített hypophysis preparátumok magasabb ACTH szekrécióval reagáltak a CRH-ra, illetve a CB1 KO

állatok hypothalamicus PVN-jében jóval magasabb CRH mRNS szint volt detektálható, mint a vad típusúakéban. Ezek az adatok mind-mind azt bizonyítják, hogy a CB1 cannabinoid receptor hiánya megemeli a glükokortikoidok szintjét a HPA tengely-aktivitásának tetőpontján, illetve azt, hogy ezzel együtt gyengül a glükokortikoid feed-back (Cota et al., 2007).

Habár az utóbbi két kísérlet alapján jól látható, hogy a HPA-tengely szabályzásában hypothalamicus szinten szerepe van a retrográd cannabinoid jelzésnek, ugyanez nem mondható el a hypophysealis szintről. Barna és munkatársai 2004-ben vizsgálták CB1 KO és vad típusú egereken azt, hogy azok HPA-tengelyének agyalapi mirigy szintű működésében tapasztalható-e valamilyen különbség. Ugyan azt kimutatták, hogy a vérplazma bazális és az újdonság stressz által indukált kortikoszteron és ACTH szint is magasabb volt a CB1 KO egerekben, de ez a különbség valószínűleg a két genotípus hypothalamicus különbségeiből eredt. Egy adenohipophysis preparátumokhoz kötött perfúziós rendszer segítségével azt állapították meg, hogy a CB1 KO és vad típusú egyedek bazális és CRH-indukált ACTH kibocsátása közt nincs különbség. Glükokortikoid adagolással mindkét genotípusban azonos mértékben érték el CRH-indukált ACTH szekréció csökkenést, és cannabinoid agonista (WIN 55,212-2) adagolásával sem volt különbség sem a bazális, sem a CRH-indukált ACTH kibocsátásban. Ezek az eredmények egyrészt egybevágóan azzal, hogy a cannabinoid jelzés fontos szerepet tölt be a HPA-tengely szabályzásában, hiszen a CB1 KO és vad típusú egerek közt alapvető glükokortikoid és ACTH szintbeli különbségeket tapasztalhattunk, másrészt azt sugallják, hogy a különbség oka nem hypophysealis szinten keresendő.

Az eddig közölt eredmények alapján elmondható, hogy a cannabinoid jelátvitelnek alapvető szerepe lehet a HPA-tengely szabályzásában a hypothalamicus szinten, és ezen keresztül a különböző környezeti ingerekre való válaszadásban is. Úgy tűnik, hogy az endocannabinoidok glükokortikoid feed-backet erősítő hatásai és egyes más idegrendszeri hatások is fontosak a stresszreaktivásban, ami a jövőben számos stresszel kapcsolatos betegség (pl. szorongás, depresszió) kezelésében új lehetőséget jelenthet, de ehhez még további kutatásokra van szükség ezen a területen.

Hivatkozások

1. É. Mikics: **Glükokortikoidok gyors, nem-genomiális hatásai a magatartásra (PHD értekezés)**, *Semmelweis Egyetem Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola, 2007*
2. S. Di, R. Malcher-Lopes, K. Cs. Halmos, J. G. Tasker: **Nongenomic Glucocorticoid Inhibition via Endocannabinoid Release in the Hypothalamus A Fast Feedback Mechanism**, *The Journal Of Neuroscience, 23: 4850-4857, 2003*
3. 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**, *Endocrinology, 148:1574-1581, 2007*
4. 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**, *Life Sciences 75: 2959-2970, 2004*