



Potencjalne mechanizmy przeciwdepresyjne układu endokannabinoidowego

Potential antidepressive mechanisms of the endocannabinoid system action

PIOTR WIERZBIŃSKI, WALDEMAR KRYSZKOWSKI, SŁAWOMIR SZUBERT, ANTONI FLORKOWSKI, PIOTR GAŁECKI

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Układ endokannabinoidowy (CB) budzi zainteresowanie nie tylko z powodu zaangażowania w regulację energetyczną organizmu i w procesy związane z pobieraniem pokarmu ale również z powodu wpływu na stan psychiczny jednostki. Niniejsza praca ma na celu opisanie i częściowe wyjaśnienie mechanizmów działania układu endokannabinoidowego w OUN.

Poglądy. Układ endokannabinoidowy tworzy skomplikowaną sieć połączeń między neuronami a poprzez to wpływa na neuroprzebieżność serotonergiczną, noradrenergiczną, dopaminergiczną i oś PPN. Modyfikuje uwalnianie kwasu gammaaminomasłowego. Plejotropowy wpływ endokannabinoidów skłania do poszukiwania nowych substancji wybiórczo oddziałujących na układ CB.

Wnioski. Istnieją doniesienia o przeciwdepresyjnym i przeciwłękowym działaniu endokannabinoidów. Bardziej wnikliwe badania endokannabinoidów i poszukiwanie nowych ligandów dla receptorów CB mogą pozwolić na wytworzenie leków o odmiennym mechanizmie działania. Może się to okazać skuteczne w terapii zaburzeń nastroju i lękowych.

SUMMARY

Background. The endocannabinoid system (CB) is of special interest not only because of its involvement in the organism's energy regulation and digestive processes, but also due to its effect on the individual's psychological well-being. The aim of the paper was to describe and partially explain the mechanisms underpinning the endocannabinoid system action in the CNS.

Views. The endocannabinoid system is an intricate network of connections between neurons that affects serotonergic, noradrenergic and dopaminergic neurotransmission, as well as the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The system modifies GABA release. The pleiotropic effects of endocannabinoids instigate research into new substances that would have a selective effect on the endocannabinoid system.

Conclusions. Antidepressive and anxiolytic effects of endocannabinoids have been reported. A more thorough research on endocannabinoids and on new CB receptor ligands may lead to the development of drugs with a different mechanism of action that might be effective in the treatment of mood and anxiety disorders.

Słowa kluczowe: endokannabinoidy / neuroprzebieżniki

Key words: endocannabinoids / neurotransmitters

Kannabinoidy to związki które są składnikiem konopi indyjskich (*Canabis sativa*). Znane są od kilku tysięcy lat. Obecnie kojarzą się głównie z problemem uzależnienia, choć wzmianki o ich leczniczych właściwościach znane są od bardzo dawna. W Indiach stosowane były w wielu obrzędach religijnych. W XIX wieku w Wielkiej Brytanii stały się dość popularnym środkiem leczniczym stosowanym w leczeniu wymiotów i przewlekłego bólu. Obecnie układ endokannabinoidowy budzi swoje zainteresowanie z powodu zaangażowania w szereg fizjologicznych procesów związanych z regulacją energetyczną organizmu, ze spożywaniem pokarmu, z metabolizmem tłuszczów i węglowodanów. Poprzez swoje receptory w Ośrodkowym Układzie Nerwowym (OUN) kannabinoidy mogą wpływać na objawy psychiczne [1]. Pojawia się zatem pytanie czy receptory endokannabinoidowe obecne na różnych strukturach OUN i ich ligandy mogą modulować fenomeny życia psychicznego i w jakim mechanizmie się to odbywa?

W 1964 roku Raphael Mechoulam wyizolował i opisał pierwszy aktywny składnik marihuany jakim był trans-delta-9-tetrahydrokannabinol. Howlett w 1984 roku wykazała obecność swoistych receptorów dla kannabinoidów, co radiologicznie zostało potwierdzone w 1988 roku. Matsuda i współpracownicy w 1990 roku sklonowali receptor kannabinoidowy szczura i przedstawili dowody na obecność tych receptorów w ludzkich jądrach. Gerard i współpracownicy w 1991 roku wyizolowali DNA kodujące receptor kannabinoidowy CB1, natomiast Hoehe i współpracownicy, również w 1991 roku, określili lokalizację genu dla receptora kannabinoidowego na chromosomie 6 (6q21.1-q23) [2, 3, 4]. Receptor CB2 sklonowano w 1993 roku.

Wyróżnia się dwa główne typy receptorów endokannabinoidowych: CB1 i CB2. Według niektórych istnieje jeszcze receptor CB3 (*non CB1, non CB2*) znajdujący się na komórkach endotelium i w OUN, jednak rola jego nie została do końca poznana [5]. Receptory CB1 zlokalizowane

Tablica 1. Rozmieszczenie poszczególnych typów receptorów endokannabinoidowych i skutki ich działania

Table 1. Localization of particular types of endocannabinoid receptors and their effects

Receptor	Miejsce	Działanie	Skutek
CB1	Przysadka, podwzgórze, gruczoł tarczowy, nadnercza	Zmiany w wydzielaniu hormonów, wpływ na oś PPN	Zaburzenia hormonalne i metaboliczne, spożywanie pokarmu, termoregulacja
CB1	Tkanka tłuszczowa	Wzrost lipogenezy	Dyslipidemia, insulino oporność
CB1	Mięśnie	Spadek wychwytu glukozy	Insulinooporność
CB1	Wątroba	Wzrost aktywności enzymów biorących udział w syntezie kwasów tłuszczowych	Insulinooporność, zaburzenia lipidowe
CB1	Przewód pokarmowy	Zmniejszenie oznak sytości, zmiana motoryki przewodu pokarmowego	Wzrost pobierania energii i masy ciała
CB1	Endotelium	Proliferacja	Angiogeneza
CB2	Mięsień sercowy	Zmniejszenie obszaru martwicy	Kardioprotekcja (?)
CB1	Hipokamp, mózdzek	Wpływ na NCAM	Zaburzenia pamięci, koordynacji, plastyczność neuronalna
CB2	Komórki odpornościowe	Zmniejszenie wydzielania IFN-gamma i TNF-alfa poprzez Limfocyty Th1	Spadek odporności komórkowej
CB2	Komórki odpornościowe	Wzrost IL-4,5 w wyniku działania Limfocytów Th2	Wzrost odpowiedzi humoralnej
CB1	Jajniki, komórki Leydiga, łożysko	Udział w spermatogenezie i dojrzewania pęcherzyka Graffa	Zaburzenia owulacji, duże stężenia hamują implantację, zaburzona interakcja plemnik-komórka jajowa

są głównie w OUN (kora przedczołowa, hipokamp, ciało migdałowate, mózdzek, istota czarna, jądra mezolimbiczne, przysadka, podwzgórze). Poza OUN stwierdzono je w płucach, adipocytach, kardiomiocytach, komórkach pęcherza moczowego oraz w komórkach przewodu pokarmowego. Receptory CB2 zlokalizowane są natomiast w komórkach układu odpornościowego (keratynocyty, makrofagi, limfocyty T, B), komórkach hematopoetycznych, zakończeniach nerwów obwodowych oraz mikrogleju. Rozmieszczenie poszczególnych typów receptorów i skutki ich działania pokazuje tablica 1.

LIGANDY RECEPTORÓW ENDOKANNABINOIDOWYCH I MECHANIZM DZIAŁANIA

Pierwszym odkrytym endogennym ligandem receptora kannabinoidowego był anandamid (AEA, N-arachidonoileoetanolid), który jest amidową pochodną kwasu arachidonowego. Zidentyfikowano go w 1992 roku w mózgu świni. Anandamid jest częściowym agonistą receptora CB1 i wykazuje on większe powinowactwo do receptora CB1 niż CB2. Później zidentyfikowano innych agonistów receptora CB występujących fizjologicznie w OUN, m.in. 2-arachidonyloglicerol (2-AG, pełny agonista receptora CB1), noladine-ether (2-AG ether, słaby agonista CB1), virodhamine (0-arachidonyloatanoloaminę, antagonistą CB1) oraz endovanilloid (NADA – N-arachidonoylethanolamine). Endokannabinoidy należą więc do związków, które są pochodnymi omega 6-wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Działają auto- i parakrylnie w obrębie neuronów. Nie są magazynowane w neuronach. Ich synteza następuje chwilę po zadziałaniu bodźca (synteza „na żądanie”). Czas półtrwania waha się od sekund do kilku minut. W przeciwieństwie do innych neuroprzekazników syntetyzowane i uwalniane są

z błony postsynaptycznej i oddziałują na receptory znajdujące się w błonie presynaptycznej. Są więc przekazywanymi wstecznymi. Synteza endokannabinoidów zaczyna się w momencie napływu jonów wapnia do neuronu w wyniku jego depolaryzacji. Dalej następuje przekształcenie się fosfatydyloetanoloaminy pod wpływem transcyklazy w N-Acylofosfatydyloetanoloaminę (NAPE). W wyniku aktywności fosfolipazy z NAPE powstaje AEA oraz kwas fosfatydowy. Rozkład AEA do etanoloaminy i kwasu arachidonowego następuje w wyniku działania hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych [6, 7].

Katabolizm endokannabinoidów odbywa się poprzez ich wychwyt zwrotny do neuronu w wyniku działania swoistego transportera. Co ciekawe transporter ten jest aktywowany poprzez tlenek azotu. [8]. Zresorbowane kannabinoidy (np. anandamid) są rozkładane poprzez hydrolazę amidów kwasów tłuszczowych (FAAH – fatty acid amide hydrolase) do wspomnianego wyżej kwasu arachidonowego. Receptory endokannabinoidowe należą do receptorów metabotropowych i sprzężone są z białkiem G. Pobudzenie receptora CB aktywuje białko G a poprzez to powoduje zahamowanie aktywności cykazy adenylanowej. W wyniku tego dochodzi do blokady kanałów wapniowych typu N, P/Q i L bramkowanych napięciem. Aktywują się kanały potasowe, wzrasta potencjał transbłonowy dochodzi do hiperpolaryzacji neuronu i zahamowania transmisji presynaptycznej. To powoduje zmniejszone uwalnianie neuromediatorów z neuronów. Interesującym zagadnieniem jest rola jaką odgrywają endokannabinoidy w plastyczności neuronalnej. Mianowicie pobudzenie receptora CB aktywuje szlak kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (*MAP kinases – mitogen activated protein kinases*). Pobudzenie CB powoduje także wzrost aktywności myelin basic protein ważnej w procesie mielinizacji OUN, wzrost aktywności oksydazy cytochromowej oraz neuronalnych cząsteczek adhezyjnych NCAM (*Neural Cell Adhesion Molecule*) w hipokampie szczura [9]. NCAM

jest glikoproteiną obecną na komórkach gleju i neuronach. Odpowiada za adhezję komórek do komórek, odgrywa rolę w plastyczności neuronalnej, uczeniu się i w utrwalaniu się engramów pamięciowych [10, 11, 12, 13, 14]. W wielu doniesieniach podkreśla się rolę jaką endokannabinoidy odgrywają w migracji i rozwoju neuronów. W rozwijających się neuronach wykazano receptory CB. Uważa się, że receptory CB, które zlokalizowane są w regionach wzrostu neuronów mogą determinować rozmieszczenie neuronów, odpowiadać za ich migrację i morfogenezę. Odbywa się to poprzez transaktywację receptora kinazy tyrozynowej typu B (*TrkB* – *tyrosine kinase receptor type 2*). Receptor ten pobudza również BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*) oraz neurotrofina 3 i 4 (NT-3,4 – *Neurotrophin 3 i 4*). Związki te są niezwykle istotne dla procesu różnicowania i przeżycia neuronów. O ile aktywacja TrkB poprzez BDNF jest stosunkowo szybka o tyle pobudzenie TrkB poprzez kannabinoidy jest powolne. TrkB jest aktywowane poprzez fosforylację wskutek działania AEA. W procesie różnicowania neuronów te dwa mechanizmy aktywacji TrkB sumują się co wydaje się mieć korzystne znaczenie. Wykazano ponadto, że AEA działa jak chemoatraktant i reguluje migrację neuronów. Długotrwała ekspozycja na AEA antagonizuje różnicowanie neuronów zależne od BDNF. AEA przeciwnie do BDNF hamuje wydłużanie się neuronów i tworzenie się synaps. Wykazano, że antagoniści receptora CB1 hamują mechanizm wzrostu neuronów zależny od N-kadheryny oraz kaskady sygnałów związanych z pobudzeniem receptora dla czynnika wzrostu fibroblastów (*FGF* – *fibroblastic growth factor*) natomiast nie blokują one działania BDNF [15, 16].

Z punktu widzenia potencjalnego działania układu endokannabinoidowego na objawy chorób afektywnych istotnym wydaje się określenie wzajemnych interakcji między endokannabinodami a głównymi układami neuroprzekąźnikowymi: serotonergicznym, noradrenergicznym i dopaminergicznym. Nie należy również zapominać o istotnych interakcjach między osią przysadka-podwzgórze a kannabinodami. Rozmieszczenie receptorów CB na poszczególnych komórkach przysadki przedstawia tablica 2.

W zaburzeniach depresyjnych wykazano, że w wyniku przewlekłego stresu i aktywacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN) wzrasta poziom kortykoliberyny (CRH) i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). U osób z depresją stwierdzono podwyższone poziomy kortyzolu i ACTH we krwi. CRH działa poprzez receptory CRHR1 i CRHR2, które zlokalizowane są w strukturach układu limbicznego oraz w korze czołowej. Działa prodepresyjnie i nasila lęk. Zaburza sen i procesy przyjmowania pokarmu. Wykazano, że neurony serotoninowe i cholinergiczne pobudzają sekrecję CRH, natomiast układ adrenergiczny poprzez receptory alfa nasila sekrecję CRH, poprzez receptory beta hamuje uwalnianie CRH. Warto zwrócić uwagę również na to, iż kwas gamma aminomasłowy (GABA) hamuje uwalnianie CRH [17, 18].

Pobudzenie CB1 nasila wydzielanie CRH z podwzgórze. Aktywacja CB1 zmniejsza uwalnianie GABA ponieważ wsteczne oddziaływanie endokannabinoidów na błonę presynaptyczną hiperpolaryzuje neuron GABA-ergiczny i hamuje uwalnianie tych neuromediatorów. Ponieważ kwas gamma aminomasłowy jest głównym aminokwasem hamującym w OUN zahamowanie jego uwalniania powoduje zwiększenie uwalniania CRH, które dotychczas było tłumione przez GABA. Wzrost uwalniania CRH nasila reakcje depresyjne i lękowe. W przypadku już istniejących zaburzeń depresyjnych jest to niekorzystne zjawisko gdyż nasila objawy choroby. Biorąc pod uwagę neurony serotoninowe i noradrenergiczne należy podkreślić, że pobudzenie receptora CB1 hamuje uwalnianie serotoniny i noradrenaliny z tych neuronów. To powoduje zmniejszenie sekrecji CRH jako neuromediatora w korze czołowej, obręczy i wyspie ale nie w układzie podwzgórzowo-przysadkowym [18].

INTERAKCJE ENDOKANNABINOIDÓW Z UKŁADEM SEROTONINERGICZNYM

Najwięcej receptorów CB1 zlokalizowano w błonie presynaptycznej zawierającej receptory 5-HT₂. Aktywacja receptorów CB w błonie presynaptycznej powoduje

Tablica 2. Rozmieszczenie receptorów CB na komórkach przysadki.

Table 2. Localization of CB receptors in pituitary cells.

Receptor	Komórki przysadki	Skutek działania	Komentarz
CB1	Kortykotropowe	Zwiększone uwalnianie ACTH głównie w wyniku zwiększenia sekrecji CRH	
CB1	Laktotropowe	Pobudzenie sekrecji PRL, ale poprzez neurony dopaminergiczne przeważa hamujące działanie	
CB1	Tyreotropowe	Obniżenie wydzielania TRH, zahamowanie uwalniania hormonów tarczycy poprzez bezpośrednie oddziaływanie na tarczycę	
CB1	Gonadotropowe	Obniżenie wydzielania LH (brak pulsacji) Zmniejszenie wydzielania LH i testosteronu u mężczyzn	Po syntetycznych endokannabinoidach obniża się sekrecja estradiolu i progesteronu u kobiet U mężczyzn pogorszeniu ulega spermatogeneza może dojść do obniżenia libido
CB1	Somatotropowe	Obniżenie sekrecji hormonu wzrostu	
CB1	Jądra nadwzrokowe podwzgórze, tylny płąt przysadki	Obniżenie wydzielania wazopresyny	Zwiększenie diurezy

zahamowanie uwalniania serotoniny. Odbywa się to w wyniku hyperpolaryzacji neuronu spowodowanej otwarciem kanałów potasowych. Prowadzi to do osłabienia transmisji serotoninergicznej. W wyniku tego może obniżyć się stężenie serotoniny w korze przedczołowej co istotnie wpływa na nastrój. Nasileniu mogą ulec zachowania agresywne i impulsywne, spowodowane osłabieniem hamującej funkcji ośrodków nadrzędnych. Ponadto spadek transmisji serotoninergicznej do jąder podstawy może powodować nasilenie obsesji i kompulsji, zaś osłabienie przewodnictwa z jąder szwu do układu limbicznego może powodować zwiększenie lęku. Wykazano, że AEA hamuje narastanie agresji u myszy wskutek jej odizolowania od otoczenia, natomiast związki hamujące metabolizm endokannabinoidów poprzez blokowanie ich rozkładu (inhibicja FAAH) a tym samym podnoszące ich stężenia działają przeciwlękowo [19, 20].

Spadek stężenia serotoniny (wskutek działania receptorów endokannabinoidowych) w neuronach podwzgórza może nasilać głód i zwiększać przyjmowanie pokarmu. Aktywacja receptora CB1 w podwzgórzu stymuluje apetyt, głównie na słodkie i tłuste oraz słone potrawy. Receptory CB w układzie nagrody i układzie limbicznym odgrywają rolę w wyzwalaniu motywacji do poszukiwania pokarmu i odczuwania przyjemności z jego spożywania. Aktywacja obwodowych receptorów CB1 powoduje wzrost aktywności karboksylazy-1-acetylokoenzymu A i syntazy kwasów tłuszczowych (poprzez czynnik transkrypcyjny SREBP-1 – Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1). To powoduje zwiększenie lipogenezy w adipocytach i hepatocytach co prowadzi do nadmiernego gromadzenia się tłuszczu w wątrobie i tkance tłuszczowej jamy brzusznej. Stłuszczone wątroby słabiej reaguje na działanie insuliny (insulinooporność). W wątrobie zwiększa się produkcja glukozy i jej uwalnianie do krwiobiegu, dochodzi więc do hiperglikemii. Jak istotną rolę odgrywa układ endokannabinoidowy w regulacji energetycznej organizmu potwierdza badanie, w którym wykazano, że transgeniczna mysz pozbawiona genu dla receptora CB1 w porównaniu do myszy typu dzikiego była 60% chudsza, spożywała również mniej pokarmu, przejawiając mniejszy apetyt [21].

Natomiast pozbawiona receptora CB1 mysz w porównaniu z osobnikiem dzikim wykazywała deficyty w zakresie czynności motorycznych oraz rozwoju pamięci [22]. Myszy te miały również więcej incydentów udarowych i napadów drgawkowych w porównaniu z osobnikami dzikimi [23, 24].

UKŁAD ENDOKANNABINOIDOWY A INNE NEUROPRZEKAŹNIKI

Aktywacja układu endokannabinoidowego zmniejsza uwalnianie GABA który jest głównym neuroprzebieżnikiem hamującym w OUN. Nasileniu ulegają sygnały ze strony układu glutamatergicznego i dopaminergicznego. Jeśli ma to miejsce w korze czołowej i układzie limbicznym to dochodzi do nasilenia lęku, który często jest immanentną częścią zespołu depresyjnego. Wydaje się więc, że związki

potencjalnie selektywnie oddziałujące na układ endokannabinoidowy mogłyby odgrywać rolę w zmniejszeniu lęku i działałyby przeciwdepresyjnie. Trudno jest jednoznacznie powiedzieć w jakim mechanizmie leki te mogłyby działać, ponieważ wykazano, że zarówno agonista jak i antagonist receptorów CB1 działają przeciwdepresyjnie. Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem jest jednak oddziaływanie na przekazywanie serotoninergiczne, noradrenergiczne oraz oś PPN [25, 26].

Bezpośrednie interakcje między układem endokannabinoidowym a neuronami dopaminergicznymi przynoszą inne efekty. Aktywacja receptorów CB w obrębie neuronów dopaminergicznych zmniejsza uwalnianie dopaminy do przestrzeni synaptycznej. To powoduje obniżone stężenie dopaminy w ośrodkach nagrody za który uważa się obszar obejmujący nakrywkę brzusznej, jądro półleżące, zakręt obręczy i korę przedczołową. Wydaje się, że może to w pewnym stopniu tłumaczyć wpływ kannabinoidów na rozwój uzależnienia. Ośrodek nagrody nie jest wtedy stymulowany wystarczająco i organizm dąży do większego wysycenia dopaminą. Wydaje się to być zgodne z dopaminową teorią uzależnień, w której dopaminę uznaje się za zasadniczy neuroprzebieżnik odpowiadający za uzależnienie, ponieważ stanowi główny mediator w układzie nagrody [27].

W wielu badaniach szukano potwierdzenia tej teorii. Wykazano, że myszy z genetycznie zmniejszonym poziomem receptorów CB1 „unikają” spożywania alkoholu (→ poziom dopaminy w układzie nagrody nie obniża się). Aktywacja receptora CB1 wiąże się ze zwiększonym spożyciem alkoholu (→ obniżony jest poziom dopaminy w układzie nagrody). Mysz przyjmująca alkohol spożywała go z wiekiem coraz mniej, ponieważ poziom transmisji przez receptory CB obniża się z wiekiem. Również obniżenie liczby receptorów wraz z wiekiem zmniejsza spożywanie alkoholu [28, 29].

ENDOKANNABINOIDY W DEPRESJI

Istnieje wiele doniesień na temat roli układu endokannabinoidowego w depresji. Zainteresowania oscylują wokół oceny receptorów dla endokannabinoidów oraz poziomu poszczególnych agonistów receptora CB. U osób chorujących na depresję stwierdza się większą gęstość receptorów CB1 w korze przedczołowej w porównaniu z grupą kontrolną [30]. Z kolei analizując ekspresję receptora CB na komórkach gleju w przypadku epizodu „dużej depresji” wykazano zmniejszoną ich ilość w porównaniu z osobami z mniejszym nasileniem zaburzeń depresyjnych [30, 31]. U pacjentek z rozpoznaniem zaburzeniem depresyjnym poziom 2-AG był znacząco niższy w grupie z cięższym nasileniem choroby, ponadto istotnie korelował z czasem trwania choroby (im dłużej trwała choroba tym niższe poziomy 2-AG obserwowano). Ponadto określając poziom AEA w surowicy wykazano, że jest on negatywnie skorelowany z wynikami skali Hamiltona, głównie w zakresie lęku. Wydaje się, że endokannabinoidy prawdopodobnie odgrywają rolę w powstawaniu lęku towarzyszącemu depresji. Oddziałując farmakologicznie

w tym zakresie można by modyfikować nasilenie lęku w depresji, co wydaje się mieć istotne znaczenie w poprawie funkcjonowania pacjenta [32]. Ci sami autorzy analizowali rolę układu endokannabinoidowego u szczura narażonego na nieprzewidywalny stres. Narażenie zwierzęcia na taki stres pozwala stworzyć laboratoryjny model zaburzeń depresyjnych. Określano wpływ przewlekłego stresu na grupę zwierząt, której podawano imipraminę oraz syntetycznego agonistę receptora CB1 (CP55940). Wykazano zmniejszenie gęstości receptorów CB1 w hipokampie, brzusznej części prądkowia i podwzgórzu oraz zwiększenie miejsc wiązania receptora CB w korze przedczołowej. Ponadto przewlekły stres spowodował istotny spadek stężenia AEA w powyższych regionach mózgu szczura. U zwierząt otrzymujących leki przeciwdepresyjne takie zmiany nie były statystycznie istotne, prawdopodobnie wskutek znoszenia przez leki negatywnego wpływu stresu na układ endokannabinoidowy [33].

Badania pokazują, że syntetyczne związki oddziałujące agonistycznie na układ endokannabinoidowy posiadają konkretne farmakologiczne właściwości. Agoniści CB1 oraz inhibitory FAAH zwiększające poziom endogennych kannabinoidów poprzez hamowanie ich rozkładu modulują transmisję serotonergiczną oraz nasilają neurogenezę w hipokampie [34]. Interesujących wyników dostarcza badanie w którym oceniano wpływ leczenia przeciwdepresyjnego na układ endokannabinoidowy szczura. Podając przez 3 tygodnie tranilcyprominę (inhibitor monoamino-oksydazy w dawce 10mg/kg) oraz fluoksetynę (inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny w dawce 5mg/d) określano gęstość receptorów CB oraz zawartość AEA w układzie limbicznym szczura. Zwierzęta otrzymujące tranilcyprominę miały obniżony poziom AEA w korze przedczołowej, hipokampie i podwzgórzu. Co ciekawe poziom 2-AG w korze prefrontalnej był podwyższony w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto szczury które otrzymały tranilcyprominę wykazywały większą gęstość receptora CB w korze przedczołowej i hipokampie, ale nie w podwzgórzu. Podając fluoksetynę zauważono wzrost gęstości receptora CB tylko w korze przedczołowej. W pozostałych badanych strukturach nie wykazano istotnej różnicy w porównaniu z grupą kontrolną. Powyższe dane mogą sugerować, że leki oddziałujące na transmisję noradrenergiczną wpływają na układ kannabinoidowy. Podkreśla to rolę kannabinoidów w terapii zaburzeń afektywnych i pozwala sądzić, że dalsze prace nad mechanizmem ich działania pozwolą lepiej wpływać na objawy afektywne [35].

Związki działające na układ endokannabinoidowy (agoniści CB1, inhibitory FAAH) zwiększają aktywność neuronów serotoninowych i noradrenergicznych w mózgu myszy oraz nasilają uwalnianie serotoniny z hipokampa. Wydaje się, że mogą stymulować neurogenezę. W praktyce może to posłużyć do stworzenia odrębnej klasy leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych o zupełnie odmiennym mechanizmie działania niż dotychczas stosowane leki [36].

Porównanie mechanizmu działania agonistów wobec receptora CB1 oraz inhibitorów FAAH z mechanizmami działania leków przeciwdepresyjnych pozwala racjonalnie uzasadnić rolę kannabinoidów w depresji i stwierdzić, że

oddziaływanie na układ endokannabinoidowy posiada właściwości przeciwdepresyjne i przeciwłękowe. Odbywa się to głównie poprzez neuromodulujący wpływ kannabinoidów, które uwydatniają transmisję serotonergiczną i dopaminergiczną. Znajduje to potwierdzenie w możliwych działaniach niepożądanych zarejestrowanego leku rimonabantu, który jest antagonistą CB1. Lek ten hamuje działanie endokannabinoidów. Poprzez to powoduje zwiększenie uczucia sytości, zmniejsza motywację do spożywania pokarmu i magazynowania energii, zwalnia lipogenezę, zmniejsza gromadzenie tłuszczu w jamie brzusznej i wątrobie oraz przynosi poprawę w zakresie obwodowego zużyciwania glukozy. Stosowany jest jako środek uzupełniający dietę i aktywność fizyczną u osób z BMI > 27kg/m² i czynnikami ryzyka jak cukrzyca typu 2 i dyslipidemia. Do często pojawiających się działań niepożądanych w badaniach trzeciej fazy zalicza się zwiększone ryzyko depresji i lęku. Pojawiły się również zachowania samobójcze. Wszystkie te objawy są związane prawdopodobnie z interakcjami układu endokannabinoidowego z innymi neuromediatorami, których modulacja prowadzi do określonych objawów psychopatologicznych. W 2006 roku rimonabant został zarejestrowany w Europie i dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej, nie został jednak dopuszczony do obrotu przez FDA (*Food and Drug Administration*). W momencie dopuszczenia do obrotu znany był problem możliwych działań niepożądanych związanych ze sferą psychiczną. W 2007 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zdecydowała się ograniczyć stosowanie leku u pacjentów chorujących na depresję oraz przyjmujących leki przeciwdepresyjne. Również u pacjentów u których w czasie stosowania leku rozwinął się zespół depresyjny lek powinien zostać odstawiony. Zwrócono uwagę na potrzebę większego monitorowania pacjenta po rozpoczęciu terapii rimonabantem głównie pod kątem oceny jego stanu psychicznego. W 2008 roku grupa ekspertów, działająca przy EMA, analizując doniesienia na temat działania leku stwierdziła, że ryzyko pojawienia się psychiatrycznych objawów ubocznych takich jak: zaburzenia snu, lęk, pojawienie się agresji jest dwa razy wyższe u pacjentów z otyłością przyjmujących rimonabant w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo. Wg ekspertów wskazywało to na wyższe w porównaniu z badaniami klinicznymi ryzyko pojawienia się zaburzeń psychicznych. Od momentu wprowadzenia leku na rynek notowano przypadki poważnych psychiatrycznych działań niepożądanych (w tym samobójstw) ponadto pomiędzy czerwcem a sierpniem 2008 roku zanotowano 5 przypadków samobójstw u pacjentów przyjmujących rimonabant w trakcie badań klinicznych w porównaniu z jednym takim przypadkiem osoby przyjmującej placebo. Stwierdzono, że korzyści wynikające ze stosowania tego preparatu nie przewyższają potencjalnych działań niepożądanych. 23 października 2008 roku EMA zawiesiła pozwolenie dla rimonabantu na terenie Unii Europejskiej.

Do innych zarejestrowanych preparatów oddziałujących na układ endokannabinoidowy należy dronabinol, który jest agonistą dla receptora endokannabinoidowego. FDA dopuściła ten preparat w 1985 roku. Stosuje się go do

leczenia nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią u osób w których inne leki nie przynoszą oczekiwanego skutku. Ponadto preparat ten w 1992 roku uzyskał kolejne wskazanie obejmujące leczenie zaburzeń łaknienia i utraty masy ciała u chorych na AIDS. W Holandii i Wielkiej Brytanii lek ten stosuje się również u chorych na AIDS i nowotwory jako preparat przeciwbólowy i poprawiający samopoczucie [37].

PODSUMOWANIE

W powyższej publikacji przedstawiono złożony mechanizm działania układu endokannabinoidowego oraz jego wzajemne interakcje z najważniejszymi układami neuroprzekądnymi w OUN. Kannabinoidy regulują wiele funkcji fizjologicznych związanych z równowagą energetyczną organizmu i spożywaniem pokarmu. Wpływając na działanie hormonów i neuroprzekądników mogą modulować fenomeny życia psychicznego. Wiele aspektów działania tej skomplikowanej sieci zależności nie jest wyjaśniona, jednak doniesienia wciąż niewielu badań sugerują, że potencjalne zastosowanie związków oddziałujących na receptory kannabinoidowe może mieć działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe. Pierwsze przykłady psychiatrycznych skutków ingerencji terapeutycznej w układ endokannabinoidowy dostarczył rimonabant. Bardziej wnikliwe badania endokannabinoidów i poszukiwanie nowych ligandów dla receptorów CB mogą pozwolić na wytworzenie leków o odmiennym mechanizmie działania. Może się to okazać skuteczne w terapii zaburzeń nastroju i lękowych.

PIŚMIENNICTWO

- Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 107–115.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brown-Stein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990; 346: 561–564.
- Gerard CM, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M. Molecular cloning of human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J*. 1991; 279: 129–134.
- Hoehe MR, Caenazzo L, Martinez MM, Hsieh WT, Modi WS, Gershon ES, Bonner TI. Genetic and physical mapping of the human cannabinoid receptor gene to chromosome 6q14-q15. *New Biologist*. 1991; 3: 880–885.
- Brooks JW. Cannabinoids and analgesia. *Curr Anaesth Crit Care*. 2002; 13: 215–220.
- Okamoto Y, Wang J, Morishita J, Ueda N. Biosynthetic pathways of the endocannabinoid anandamide. *Chem Biodivers*. 2007; 4 (8): 1842–57.
- Liu J, Wang L, Harvey-White J, Osei-Hyiaman D, Razdan R, Gong Q, Chan AC, Zhou Z, Huang BX, Kim HY, Kunos G. A biosynthetic pathway for anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103 (36): 13345–50.
- Ortar G, Ligresti A, De Petrocellis L, Morera E, Di Marzo V. Novel selective and metabolically stable inhibitors of anandamide cellular uptake. *Biochem Pharmacol*. 2003; 65: 1473–1481.
- Kittler JT, Grogorenko EV, Clayton C, Zhuang SY, Budney SC, Trower MM, Wallace D, Hampson R, Deadwyler S. Large-scale analysis of gene expression changes during acute and chronic exposure to [Delta] 9-THC in rats. *Physiol Genomics*. 2000; 3 (3): 175–85.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pretwe RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992; 258: 1946–1949.
- Hanus L, Abu-Lafi S, Fride EI, Breuer A, Fogel Z, Shalev DE, Kustanovich I, Mechoulam R. 2-arachidonyl glycerol ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 3662–3665.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus LI, Ligumski M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Alon S, Martin BR, Compton DR. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 1995; 50: 83–90.
- Pertwee RG, Ross RA. Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 66 (2–3): 101–121.
- Reggio PH. Endocannabinoid structure-activity relationships for interaction at the cannabinoid receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 66 (2–3): 143–160.
- Berghuis P, Dobszay MB, Wang X, Spano S, Ledda F, Sousa KM, Schulte G, Emfors P, Mackie K, Paratcha G, Hurd YL, Harkany T. Endocannabinoids regulate interneuron migration and morphogenesis by transactivating the TrkB receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (52): 19115–20.
- Williams EJ, Frank SW, Doherty P. The FGF receptor uses the endocannabinoid signaling system to couple to an axonal growth response. *The Journal of Cell Biology*. 2003; 160 (4): 481–486.
- Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev*. 1991; 43: 425–473.
- Parker K, Schatzberg A, Lyons D. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav*. 2003; 43: 60–66.
- Pagotto U, Marsicano G, Fezza F, Theodoropoulou M, Grubler Y, Stalla J, Arzeberger T, Milone A, Losa M, Di Marzo V, Lutz B, Stalla GK. Normal human pituitary gland and pituitary adenomas express cannabinoid: first evidence for a direct role of cannabinoid on hormone modulation at the human pituitary level. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 2687–2696.
- Gaetani S, Coumo V, Piomelli D. Anandamide hydrolysis: a new target for anti-anxiety drugs? *Trends Mol Med*. 2003; 11: 474–478.
- De Miguel R, Hernandez-Tristan R. Cannabinoid effects on anxiety – related behaviours and hypothalamic neurotransmitters. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001; 70: 123–131.
- Ravinet Trillou C, Delgorge C, Menet C, Arnone M, Soubrie P. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28 (4): 640–8.
- Niyuhire F, Varvel SA, Martin BR, Lichtman AH. Exposure to marijuana smoke impairs memory retrieval in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 322 (3): 1067–75.
- Wallace MJ, Wiley JL, Martin BR, DeLorenzo RJ. Assessment of the role of CB1 receptors in cannabinoid anticonvulsant effects. *Eur J Pharmacol*. 2001; 428 (1): 51–7.
- Marsicano G, Goodenough S, Monory K, Hermann H, Eder M, Cannich A, Azad SC, Cascio MG, Gutierrez SO, van der Stelt M, Lopez-Rodriguez ML, Casanova E, Schutz G, Zieglgansberger W, Di Marzo V, Behl C, Lutz B. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science*. 2003; 302 (5642): 84–8.

26. Rutkowska M, Jachimczuk O. The antidepressant-like properties of ACEA (arachidonyl-2-chlorethyleamide) the selective agonist of CB1 receptors. *Acta Pol Pharm.* 2004; 61: 169-171.
27. Tzavara ET, Davis RJ, Perry KW, Li X, Salhoff C, Bymaster FP, Witkin JM, Nomikos GG. The CB1 receptor antagonist SR 141716A increases monoaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex: implications for therapeutic actions. *Br J Pharmacol.* 2003; 138: 544-553.
28. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology.* 1997; 129: 99-111.
29. Basavarajappa BS, Hungund BL. Neuromodulatory role of the endocannabinoid signaling system in alcoholism: an overview. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002; 66 (2-3): 287-99.
30. Koethe D, Lienos IC, Dulay JR, Hoyer C, Torrey EF, Leweke FM, Weiss S. Expressions of CB (1) cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *J Neural Transm.* 2007; 114 (8): 1055-63.
31. Vinod KY, Arango V, Xie S, Kassir SA, Mann JJ, Cooper TB, Hungund BL. Elevated levels of endocannabinoids and CB1 receptors-mediated G-protein signaling in the prefrontal cortex of alcoholic suicide victims. *Biol Psychiatry.* 2005; 1; 57 (5): 480-486.
32. Hill MN, Miller GE, Ho WS, Gorzalka BB, Hillard CJ. Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry.* 2008; 41 (2): 48-53.
33. Hill MN, Carrier EJ, McLaughlin RJ, Morrish AC, Meier SE, Hillard CJ, Gorzalka BB. Regional alterations in the endocannabinoid system in an animal model of depression: effects of concurrent antidepressant treatment. *J Neurochem.* 2008; 106 (6): 2322-36.
34. Bambico FR, Gobbi G. The cannabinoid CB1 receptor and the endocannabinoid anandamide: possible antidepressant targets. *Expert Opin Ther Targets.* 2008; 12 (11): 1347-66.
35. Hill MN, Ho WS, Hillard CJ, Gorzalka BB. Differential effects of the antidepressants tranylcypromine and fluoxetine on limbic cannabinoid receptor binding and endocannabinoid contents. *J neural Transm.* 2008; 115 (12): 1673-9.
36. Bambico FR, Duranti A, Tontini A, Tarzia A, Gobbi G. Endocannabinoids in the treatment of mood disorder: evidence from animal models. *Curr Pharm Des.* 2009; 15 (14): 1623-46.
37. Leite CE, Mocelin CA, Petersen GO, Leal MB, Thiesen FV. Rimonabant: an antagonist drug of the endocannabinoid system for the treatment of obesity. *Pharmacol Rep.* 2009; 61 (2): 217-24.

Wpłynęło: 18.08.2009. Zrecenzowano: 09.09.2009. Przyjęto: 09.11.2009.

Adres: lek. Piotr Wierzbński, Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego, Szpital im. J. Babińskiego, Oddział XIB, ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź, tel.0-42-6521289.