



AZ ENDOKANNABINOID

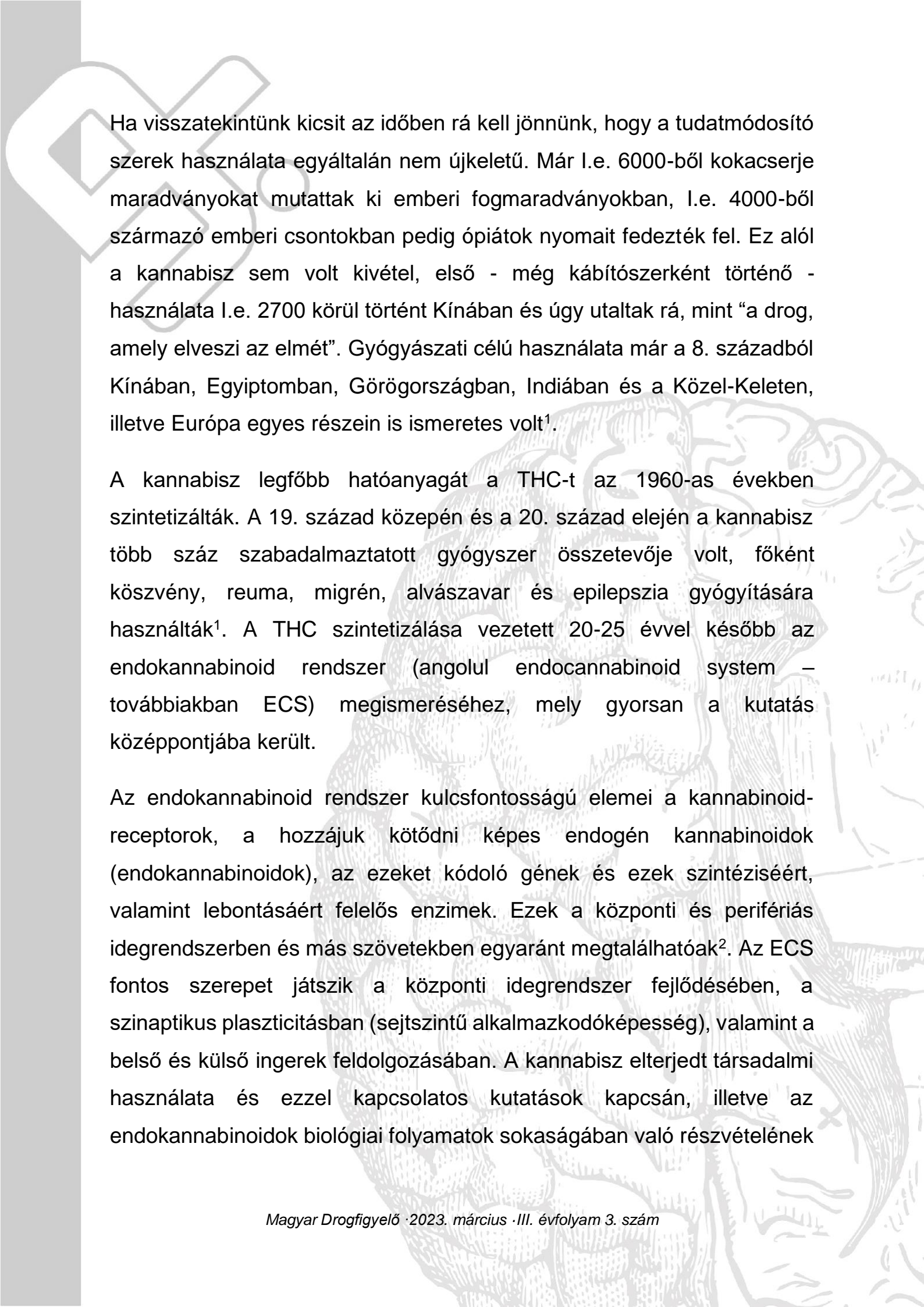
RENDSZERNEK DÖNTŐ SZEREPE

VAN A KÁBÍTÓSZER-FÜGGŐSÉG

KIALAKULÁSÁBAN

BOZSÓ DOROTTYA ÉS GULYÁS ÉVA

Napjainkban minden kannabinoidokkal kapcsolatos hírt fokozott érdeklődés vesz körül, így az endokannabinoid rendszer hallatán a laikusok közül is sokak szeme felcsillanhat. Azonban a rendszer “csupán” azért kapta a kannabinoid elnevezést, mert megismerésére a kannabisz növény hatásmechanizmusának kutatásakor került sor. A viszonylag kései felfedezéssel ellentétben az endokannabinoid rendszer élettani szempontból kiemelkedően fontos, elváltozásai számos betegségben megfigyelhetőek, szerepe van a kábítószer-függőség kialakulásában.



Ha visszatekintünk kicsit az időben rá kell jönnünk, hogy a tudatmódosító szerek használata egyáltalán nem újkeletű. Már I.e. 6000-ből kokacserje maradványokat mutattak ki emberi fogmaradványokban, I.e. 4000-ből származó emberi csontokban pedig ópíátok nyomait fedezték fel. Ez alól a kannabisz sem volt kivétel, első - még kábítószerként történő - használata I.e. 2700 körül történt Kínában és úgy utaltak rá, mint “a drog, amely elveszi az elmét”. Gyógyászati célú használata már a 8. századból Kínában, Egyiptomban, Görögországban, Indiában és a Közel-Keleten, illetve Európa egyes részein is ismeretes volt¹.

A kannabisz legfőbb hatóanyagát a THC-t az 1960-as években szintetizálták. A 19. század közepén és a 20. század elején a kannabisz több száz szabadalmaztatott gyógyszer összetevője volt, főként köszvény, reuma, migrén, alvászavar és epilepszia gyógyítására használták¹. A THC szintetizálása vezetett 20-25 évvel később az endokannabinoid rendszer (angolul endocannabinoid system – továbbiakban ECS) megismeréséhez, mely gyorsan a kutatás középpontjába került.

Az endokannabinoid rendszer kulcsfontosságú elemei a kannabinoid-receptorok, a hozzájuk kötődni képes endogén kannabinoidok (endokannabinoidok), az ezeket kódoló gének és ezek szintéziséért, valamint lebontásáért felelős enzimek. Ezek a központi és perifériás idegrendszerben és más szövetekben egyaránt megtalálhatóak². Az ECS fontos szerepet játszik a központi idegrendszer fejlődésében, a szinaptikus plaszticitásban (sejtszintű alkalmazkodóképesség), valamint a belső és külső ingerek feldolgozásában. A kannabisz elterjedt társadalmi használata és ezzel kapcsolatos kutatások kapcsán, illetve az endokannabinoidok biológiai folyamatok sokaságában való részvételének

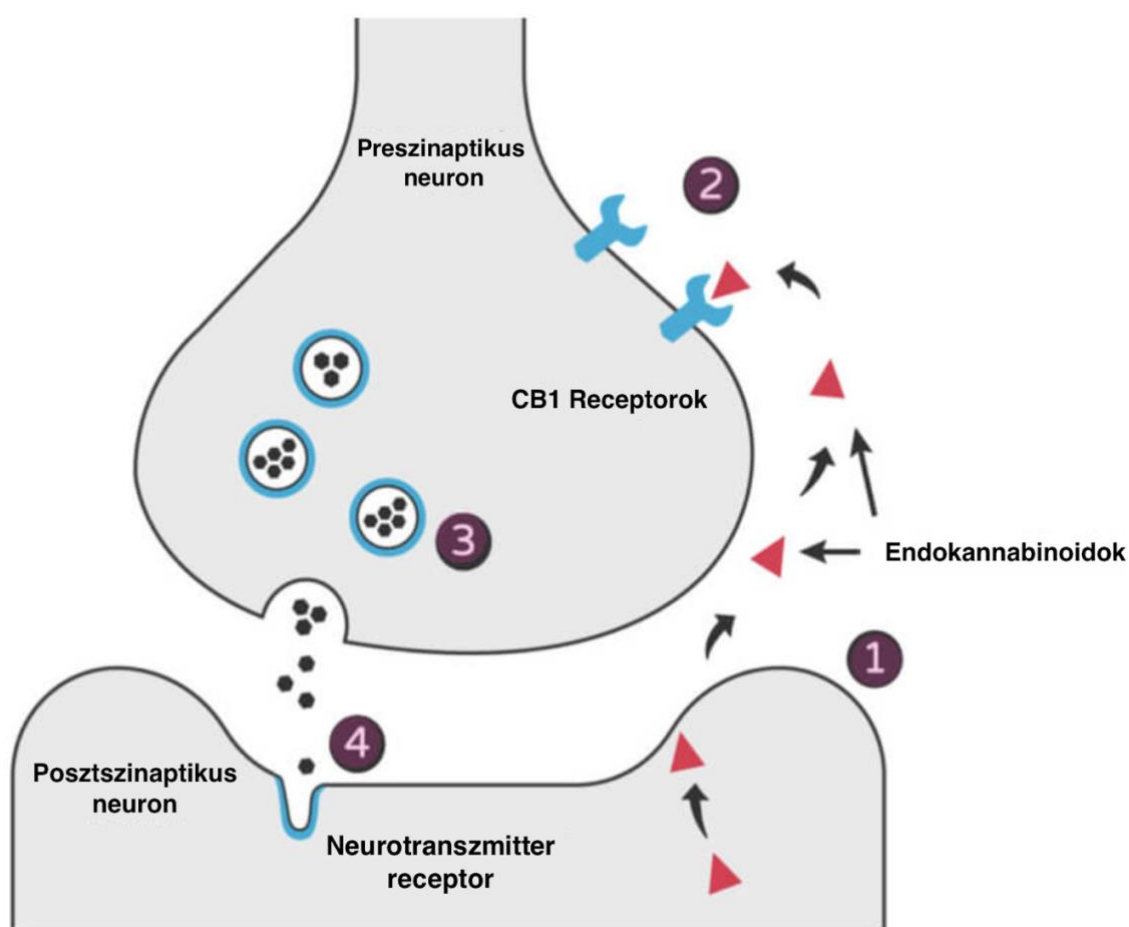
köszönhetően már jelentős tudáshalmazzal rendelkezünk az ECS fiziológiai és patofiziológiai szerepét illetően³.

Kannabinoid receptorok

Az endogén és exogén (kívülről eredő, pl. THC) kannabinoidok hatásait a kannabinoid receptorok (CB1 és CB2) közvetítik. A CB1 receptor köti meg a THC-t és úgy vélik, hogy a marihuána mámorító hatásáért felelős¹. A CB1 receptorok különösen az érzékelésért és motoros funkciókért felelős agyi régiókban fordulnak elő és magas szintje a motivációban, kognitív funkciókban és a környezeti kihívások által kiváltott neuronális válaszok szabályozásában betöltött szerepére utal⁴. A receptor már a magzati fejlődés korai szakaszában jelen van és az idegrendszer fejlődését erősen befolyásolja, formálja⁵.

A CB2 receptorok a CB1-hez képest kisebb számban fordulnak elő a központi idegrendszerben. Sokáig úgy hitték, hogy ezek a receptorok csupán az immunrendszer sejteiben vannak jelen, úgy tűnik azonban, hogy a CB2-t az agyban is expresszálódik, legfőképpen bizonyos patológias körülmények között (pl. idegsérülés). Feladatuk a gyulladással, függőséggel és a szinaptikus plaszticitással hozhatók összefüggésbe¹. A THC a CB2 receptorokhoz kötődve nem váltja ki azt a mámort, mint amikor a CB1 receptorokhoz kötődik. Ennek oka, hogy a CB2 receptorok - a CB1-el ellentétben - nem az agyban koncentrálnak, hanem a perifériás idegrendszerben⁵. Amennyiben a CB2 receptorok jelátvitelére sérül olyan betegségek megjelenésében van szerepe, mint a metabolikus szindróma, a perifériás neuropátia, az inzulinrezisztencia, májbetegségek és más gyulladásos állapotok⁷.

Míg egyes neurotranszmitterek (olyan kémiai anyag, melyet az idegsejtek arra használnak, hogy jeleket küldjenek más idegsejteknek), mint például a dopamin vagy szerotonin vezikulákban tárolódnak és a megfelelő ingerre ürülnek, az endokannabinoidok szükség esetén helyben szintetizálódnak⁵. Az endokannabinoidok szerepüket tekintve afféle molekuláris fékek, amelyek más neurotranszmitterek felszabadulását gátolják, így végső soron az endokannabinoid jelátvitel fő szerepe a túlzott neuronális aktiváció blokkolása^{2; 4}.



1. kép: Az endokannabinoid jelátvitel sematikus ábrája. Míg általánosságban a jelátvitel - ahogy az elnevezés is sugallja - a preszinaptikus neuron felől a posztzinaptikus neuron felé zajlik, addig az endokannabinoid jelátvitel esetében ez visszafelé történik. Az endokannabinoidok a posztzinaptikus neuronban termelődnek és onnan jutnak a szinaptikus részbe, majd a preszinaptikus terminál sejt felszínén lévő kannabinoid-receptorokhoz (pl. CB1) kötődnek. A receptorok aktiválása a preszinaptikus neuron ingerületátvivő anyagainak felszabadulását csökkenti. Hétköznapi szavakkal élve ez folyamat jelenti a “molekuláris fék”-et¹⁷.

Endokannabinoidok

1992-ben Mechoulam laboratóriumában sikerült az első endokannabinoidot izolálni. Ez egy olyan molekula volt, mely a CB1 receptor agonistája (azokat az anyagok, amelyek valamely receptorhoz kötődnek és azon biológiai választ idéznek elő), neve anandamid¹. Az agyunk által termelt saját kannabinoid, az anandamid kémiai osztályát tekintve teljesen különbözik a kannabisztól, hatása mégis szinte ugyanaz⁶. A THC-hoz hasonlóan, olyan változások sorát indítja el a sejtekben, melyek szabályozzák az étvágyat, a hangulatváltozásokat, a glükóz-anyagcserét, a fájdalomérzetét és a termékenységet is. A magas anandamidszint szükséges az ovulációhoz, valamint szintjének ingadozása pedig befolyásolhatja a magzati fejlődést. Kutatások bizonyítják, hogy a testmozgás növeli az anandamidszintet, CB1 receptorhoz kötődve védi az idegsejteket, elősegíti a neurogenézist. Az anandamid minden idegrendszerrel rendelkező állatban megtalálható⁷.

A következő endokannabinoidot három évvel később, 1995-ben azonosították. A 2-arachidonoil-glicerin, röviden 2-AG szintje az emberi agyban 170-szer magasabb, mint az anandamidé, és hatékonyan kötődik a CB1 és CB2 receptorhoz egyaránt. A 2-AG fontos szerepet játszik az immunrendszer működésének szabályozásában, valamint visszaszorítja a túlműködő immunsejteket. Szintje megugrik fejsérülést vagy stroke-ot követően⁷.

Bár a két endokannabinoid sokban hasonlít egymásra, mégis funkcionális különbségek vannak közöttük. Különböző metabolikus enzimek hozzák létre és hatástalanítják őket. Az anandamid és a 2-AG egyaránt védi a sejteket az oxidatív károsodástól és mindkét vegyület részt vesz a stresszre adott válasz kialakításában, de különböző módon teszi azt.⁷

Endokannabinoid rendszerek szerepe

Miután világossá vált, hogy a kannabinoid rendszer részt vesz a homeosztázis (belső környezet dinamikus állandósága) helyreállításában a neurológiai sérülések során, a kutatók érdeklődését felkeltette, mint lehetséges terápiás célpont. A rendszer szerepét számos neurológiai rendellenesség esetében kezdték vizsgálni, mint például Parkinson-kór, Alzheimer-kór, Huntington-kór, multiplex szklerózis, epilepszia és pszichológiai rendellenességek.

A CB1 receptor és az endokannabinoid rendszer elemeinek megváltozott expresszióját figyelték meg különböző neurodegeneratív betegségekben. Parkinson-kór esetében például azt találták, hogy a CB1 receptorok szintje nő, azonban ezen változás protektív vagy káros jellege kérdéses. A Parkinson-kór kezelésében sikerrel használják terápiás célzattal a nabilont, mely egy szintetikus THC analóg és a CB1 receptort aktiválásával elnyomja a neuronális ingerlékenységet és a transzmitterek felszabadulását. A nabiximol (amely a THC és CBD kombinációja) 2005-ös engedélyezése pedig mérföldkő volt a kannabisz kutatásban. A szájspray formájában forgalomba került szert neuropátiás fájdalom, kóros izom összehúzódás és a szklerózis multiplex egyéb tüneteinek enyhítésére alkalmazzák⁸.

A pszichológiai rendellenességek és hangulatzavarok hátterében is állhat az endokannabinoid rendszer nem megfelelő működése, azonban ezek kapcsolatáról egyelőre kevés vizsgálat áll rendelkezésre. A vizsgálatok az anandamid, a 2-AG és az agyban előforduló CB1 receptorok megváltozását mutatja a depresszióban. Az unipoláris depresszióban a perifériás vérben végzett vizsgálatok a CB1 receptorok emelkedett expressziójáról és a 2-AG alacsonyabb szintjéről számolnak be, míg az

anandamid a betegség stádiumától függően emelkedhet vagy csökkenhet. Az unipoláris depresszióhoz képest a bipoláris zavarban az endokannabinoid rendszert leíró irodalom még gyerekcipőben jár⁹.

A női reproduktív rendszer és az endokannabinoid rendszer között is szoros összefüggéseket találtak. A hormonális ingadozások a menstruációs ciklus és a terhesség során a kannabinoid receptorok, az endokannabinoidok és a hozzájuk kapcsolódó szintetikus és metabolikus enzimek kifejeződése változásokhoz vezet az agyban, a petefészkekben, a petevezőkben, a méhben és a keringési rendszerben egyaránt. Az endokannabinoid rendszer elemeinek megváltozott expressziója csökkent termékenységgel, méhen kívül terhességgel és spontán vetéléssel hozható összefüggésbe¹⁰.

Függőségben betöltött szerepe

Ma már tudjuk, hogy az endokannabinoid rendszer többek között részt vesz a kábítószer-függőség hátterében álló mechanizmusokban, így megfelelő célpontot jelenthet a kábítószerrel való visszaélés korlátozására vagy a rehabilitáció elősegítésére^{11;12}. Az endokannabinoidok felszabadulásának fontos szerepe van a droggereső magatartás motivációjában, továbbá a kannabinoidok, a nikotin, az alkohol és az opioidok elsődleges jutalmazó hatásaiban¹². A CB1 receptorok nagy számban fordulnak elő az agy jutalmazásban részt vevő területeinek összességén. A receptorok az itt lévő dopamint felszabadító neuronokat modulálják, a már fentebb említett "fékező" módon¹².

A következőkben az endokannabinoid rendszer opioid és pszichostimulánsok által kialakított függőségben betöltött szerepét járjuk

körül. Az alkohol és nikotin addikcióban betöltött hatását, legális szerek lévén nem tárgyaljuk a cikkben.

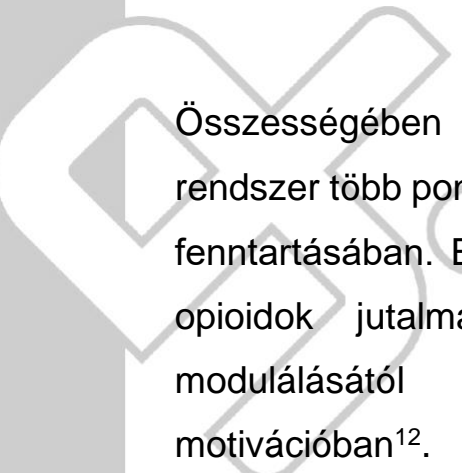
Számos tanulmány kimutatta az opioid és az endokannabinoid rendszer közötti kétirányú kölcsönhatás létezését. A CB1 receptoroknak fontos szerepe van az opioidok jutalmazó hatásaiban, alapvető fontosságú a függőség motivációja szempontjából, és részt vesz a fogyasztásukat elősegítő operáns viselkedés végrehajtásában. A Rimonabant volt az első olyan gyógyszer, amely a CB1 receptorhoz kötődve gátolta az endokannabinoidok (és THC) kapcsolódását a receptorhoz. A szer állatkísérletekben többek között sikeresen csökkentette a kábítószer kereső viselkedést, és önadagolását. (Az önadagolós módszer lényege az, hogy az állatok szívesen adagolnak önmaguknak drogot pedálynomogatással, ha erre lehetőséget kapnak). A Rimonabant humán célra történő alkalmazásában ígéretesnek bizonyult a dohányzásról történő leszokásban és az alkoholfüggőség kezelésében. Európában 2006-ban engedélyezték először, mint étvágycsökkentő gyógyszert az elhízás kezelésére, azonban súlyos pszichiátriai mellékhatásai (depresszió, szorongás, öngyilkossági hajlamok) miatt 2008-ban világszerte betiltották. Ugyanakkor a mechanizmusra vonatkozó felismerések értékét nem csökkenti az, hogy gyógyszerként nem vált be. Az opioid és endokannabinoid rendszer közötti kölcsönhatást igazolja, hogy amennyiben az opioid receptorokat blokkolták, az csökkentette a THC által kiváltott jutalmazó hatást^{11, 12}.

Az endokannabinoid rendszert célzó gyógyszerek opioidhasználati zavarok kezelésére történő használatát nem rég kezdték tanulmányozni. Az eddigi eredmények szerint a dronabinol (ami egy szintetikus THC gyógyszer) csökkentheti az opioid elvonási elvonási tüneteket. A kannabidiol (CBD) preklinikai vizsgálatokban hasznosnak tűnt a

visszaesés megelőzésében, azonban még további kísérletekre van szükség¹³.

A pszichostimulánsok hatásmechanizmusa annyiban eltérő, hogy közvetlenül fokozzák a dopamin visszavételét a transzporterekhez kötődve, ezáltal fokozva ezen neuronok aktivitását. Érdekes módon a pszichostimulánsok beadása nem változtatta meg viselkedési választ a CB1 receptort blokkolt egerekben. A Rimonabanttal történő kezelés nem zavarta meg a kokain önadagolását, mely eredmények azt jelzik, hogy a CB1 receptorok nem vesznek részt a pszichostimulánsok elsődleges hatásaiban. Azonban fontos szerepük van a pszichostimuláns kereső viselkedés fenntartásában^{11, 12}.

A CB receptorok függőségben betöltött szerepének kapcsán nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy a marihuána egyik fő hatóanyaga a THC, ami hat az endokannabinoid jelátvitelre és így része azon idegrendszeri folyamatoknak, melyek a drogfüggőség kialakításában játszanak szerepet. A kapudrog, mint kifejezés legtöbbször a marihuána vonatkozásában hangzik el. Egy definíció szerint mindazon szereket kapudrognak tekintjük, melyek használata erősebb, függőséget okozó anyagok szükségszerű használatához vezet¹⁴. Számos tanulmányban kimutatták, hogy a marihuána negatívan befolyásolja a serdülők kognitív fejlődését, sok esetben eredményezhet későbbi opioid használatot, ami opioid függőségi zavar kialakulásához is vezethet¹⁵. Az USA-ból, Ausztráliából és Új-Zélandról származó releváns adatokat feldolgozó tanulmányban, 1977 és 2017 között gyűjtött adatokból, összesen 102 461 résztvevővel végeztek kutatást. A tanulmány azt mutatta ki, hogy a kannabiszt használó személyek aránytalanul nagyobb valószínűséggel kezdenek opioidok használatába, mint a kannabiszt nem használó személyek¹⁶.



Összességében az eddigi kutatások alapján az endokannabinoid rendszer több ponton vesz részt a kábítószer-függőség kialakulásában és fenntartásában. Elsősorban közvetlen feladata van a kannabinoidok és opioidok jutalmazó hatásaiban. Továbbá a dopamin neuronok modulálásától függetlenül befolyásolja a kábítószer-kereső motivációban¹².

Az endokannabinoid rendszer és az endokannabinoidok élettani szerepének feltárása rendkívül összetett és szerteágazó kutatásokat kíván. Tekintettel arra, hogy az endokannabinoid rendszert célzó vizsgálatok legtöbbször preklinikai jellegű volt, további kutatások szükségesek a tudásbeli hiányosságok pótlásához. Gyakori tévhit, hogy a kannabinoidok mindegyike pszichoaktív, azonban a kannabisz növényben található több, mint 100 kannabinoid közül a THC felelős leginkább a pszichoaktív hatásért. Nem szabad arról megfeledkezni, hogy a többi kannabinoid is potenciális neuroterápiás eszköz lehet pszichoaktív hatás nélkül és segítséget jelenthet szintetikus kannabinoidok tervezésében². Az endokannabinoid rendszerrel kapcsolatos kutatások 1992-ben kezdődtek, a 2000-es évek elejére már közel 500 publikáció jelent meg a témában, majd ez a szám napjainkra elérte a 12.000-et. A fenti adatok tükrözik, hogy a tudomány ezzel foglalkozó területe rendkívül dinamikusan fejlődik, számtalan kutatócsoport igyekszik feltárni ezt a titokzatos, ámde igen sokoldalú rendszert.

FELHASZNÁLT IRODALOM

1. [International League Against Epilepsy](http://www.newswise.com), The discovery of the endocannabinoid system: Centuries in the making, 2019, www.newswise.com, Letöltve: 2022.11.25. (<https://www.newswise.com/articles/the-discovery-of-the-endocannabinoid-system-centuries-in-the-making>)
2. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:21-47. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143739. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22804774.
3. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry.* 2016 Apr 1;79(7):516-25. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26698193; PMCID: PMC4789136
4. Zanettini C, Panlilio LV, Alicki M, Goldberg SR, Haller J, Yasar S. Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior. *Front Behav Neurosci.* 2011 Sep 13;5:57. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00057. PMID: 21949506; PMCID: PMC3171696.
5. Joshi N, Onaivi ES. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1162:1-12. doi: 10.1007/978-3-030-21737-2_1. PMID: 31332731
6. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020 Sep;22(3):223-228. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq. PMID: 33162765; PMCID: PMC7605027.
7. [Martin A. Lee](http://www.projectcbd.org), ENDOCANNABINOID DISCOVERY TIMELINE. 25 years of groundbreaking research — an annotated history, 2020, www.projectcbd.org, Letöltve:2022.11.20.

<https://www.projectcbd.org/science/endocannabinoid-discovery-timeline>)

8. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2020 Jan;16(1):9-29. doi: 10.1038/s41582-019-0284-z. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31831863.
9. Garani R, Watts JJ, Mizrahi R. Endocannabinoid system in psychotic and mood disorders, a review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 2;106:110096. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110096. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32898588; PMCID: PMC8582009
10. Bretons LK. Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. *Yale J Biol Med*. 2016 Jun 27;89(2):175-91. PMID: 27354844; PMCID: PMC4918871.
11. Manzanares J, Cabañero D, Puente N, García-Gutiérrez MS, Grandes P, Maldonado R. Role of the endocannabinoid system in drug addiction. *Biochem Pharmacol*. 2018 Nov;157:108-121. doi: 10.1016/j.bcp.2018.09.013. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30217570.
12. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci*. 2006 Apr;29(4):225-32. doi: 10.1016/j.tins.2006.01.008. Epub 2006 Feb 17. PMID: 16483675.
13. Sloan ME, Gowin JL, Ramchandani VA, Hurd YL, Le Foll B. The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: Trials and tribulations. *Neuropharmacology*. 2017 Sep 15;124:73-83. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.05.031. Epub 2017 May 28. PMID: 28564576.
14. Belügyi Szemle: Interjú Haller Józseffel - [HTTP://REAL.MTAK.HU/129129/1/INTERJU-DANOSSZABOCS-](http://REAL.MTAK.HU/129129/1/INTERJU-DANOSSZABOCS-)

[BELUGYISZEMLE2021.EVI9.SZAM1673-1680.PDF](#) (letöltés ideje: 2023.03.18.).

15. Arnold, J., & Sade, R. (2020). Regulating Marijuana Use in the United States: Moving Past the Gateway Hypothesis of Drug Use. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 48(2), 275-278. doi:10.1177/1073110520935339
16. Wilson, J., Mills, K., Freeman, T. P., Sunderland, M., Visontay, R., & Marel, C. (2022). Weeding out the truth: a systematic review and meta-analysis on the transition from cannabis use to opioid use and opioid use disorders, abuse or dependence. *Addiction* (Abingdon, England), 117(2), 284–298. <https://doi.org/10.1111/add.15581>
17. https://www.spectrumtherapeutics.com/czech/en/health-professionals/_jcr_content/par/sl_unauthorized_cont