

# AZ ENDOGÉN KANNABINOID RENDSZER SZEREPE AZ AGYI JUTALMAZÓ (REWARD) RENDSZEREKBE

Wenger Tibor<sup>1</sup>, Fürst Zsuzsanna<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, <sup>2</sup>Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest, <sup>3</sup>MTA-SE-Neuropszichofarmakológiai Kutatócsoport

Érkezett: 2004. 01. 10. Elfogadva: 2004. 02. 25.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A központi idegrendszeri kannabinoid receptorok (CB<sub>1</sub> receptorok) nagy mennyiségben vannak jelen a bazális ganglionokban, (globus pallidus és a striatum), a substantia nigra pars reticularisában. Az endogén kannabinoidok modulálhatják a neurotranszmitterek működését (pl. a dopamin hatását) a törzsdúcokban. A striatumban CB<sub>1</sub> receptorok és Gi-protein kapcsolt D<sub>2</sub> receptorok azonos neuronokban fordulhatnak elő. A striatális CB<sub>1</sub> receptorok gátolják az adenilcikláz és modulálják a dopamin elváltást. A CB<sub>1</sub> receptorok jelenléte dopaminerg neuronokon arra utal, hogy a kannabinoidok szerepet játszanak a dopaminerg pályák működésének szabályozásában, továbbá, hogy ezen ko-lokalizáció alapján az endokannabinoidok és a dopamin-függő jutalmazó rendszerek között szoros összefüggés van.

**KULCSSZAVAK:** addikció, kannabinoidok, dopamin, kannabinoid receptorok, mesolimbikus dopaminerg struktúrák

## THE ROLE OF CANNABINOIDS IN BRAIN REWARD-RELATED MECHANISMS

Central cannabinoid receptors (CB<sub>1</sub> receptors) are densely located in the output nuclei of the basal ganglia (globus pallidus, substantia nigra pars reticulata). Endogenous cannabinoids appear to modulate transmitter systems (e.g. dopamine) within the basal ganglia. In the striatum, CB<sub>1</sub> receptors are localized on the same neurons as Gi-coupled dopamine D<sub>2</sub> receptors. Striatum CB<sub>1</sub> receptors are also negatively linked to adenylcyclase, and may modulate dopamine release. The presence of CB<sub>1</sub> receptors in dopaminergic neurons strongly suggests that cannabinoids play a modulatory role in dopaminergic neuronal pathways. This co-localization may postulate "cross talk" between endocannabinoids and dopamine-dependent reward mechanisms.

**KEYWORDS:** addiction, cannabinoids, dopamine, cannabinoid receptors, mesolimbic dopaminergic structures

## BEVEZETÉS

A különböző típusokba sorolható pszichotrop szerek (kábitószer) közös tulajdonsága, hogy valamilyen pozitív élményt, eufóriát idéznek elő, amely megerősíti, kikényszeríti a szer ismételt használatát, s hozzászokáshoz vezet.

Számos adat szól amellett, hogy egy közös agyi reward-szisztéma a különböző típusú kábitószerknél azonos neuroanatómiai elemeket érinthet. A legelterjedtebb nézetek szerint a reward tulajdonság létrejöttében a dopaminnak (DA) van kiemelkedő szerepe (Fürst 2001; Fürst, Wenger 2001). Bizonyítást nyert, hogy az agyi „jutalmazó” és „megerősítő” rendszer anatómiai alapja elsősorban a mezolimbikus dopaminerg rendszer

(Hyman, Malenka 2001). Ezen dopaminerg neuronok kapcsolatban vannak a medialis középagyi köteggel (MFB), az area tegmentalis ventralissal (VTA) és a nucleus accumbenssel (Nacb) (Wise 1996; Ritz 1999). Mindezen agyterületeken megtaláljuk a közelmúltban felfedezett (Howlett és mtsai 1990) centrális kannabinoid receptorokat (CB<sub>1</sub> receptorok), valamint azok endogén ligandját, az anandamidot is (Tsou és mtsai 1998; Moldrich és Wenger 2000; Glass és Felder 1997). A receptorok jelenléte, valamint a dopamin-endokannabinoid kapcsolat a kannabisz abúzus morfológiai alapját képezheti, s arra enged következtetni, hogy a kannabinoidok, más addiktív szerekhez hasonlóan, jutalomserző, illetve megerősítő tulajdonságokkal rendelkezhetnek.

### *A kannabinoid receptorok lokalizációja*

A CB<sub>1</sub> receptor felfedezése (Howlett és mtsai 1990) és szerkezetének tisztázása (Matsuda és mtsai 1990), valamint endogén ligandjainak leírása (Mechoulam és Hanus 2000) nagymértékben hozzájárult ahhoz, hogy megértsük az endogén kannabinoid rendszer működését, az élettani folyamatok szabályozásában játszott szerepét. Az eddig ismert endokannabinoidok (arachidonoyl-ethanolamid, anandamid [AEA], 2-arachidonoyl-glicerol [2-AG], ez utóbbi észterizált formája [2-AG-ether]), hasonló farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a marihuána pszichoaktív anyaga, a <sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol (THC) (Di Marzo és mtsai 1998a-b, 2000). Feltételezhető, hogy az endokannabinoid rendszer szerepét játszik fontos központi idegrendszeri szabályozási mechanizmusokban (Di Marzo és mtsai 2000). A CB<sub>1</sub> receptorok szerkezete az emlősökben, beleértve az embert is, nagymértékben megegyezik. A receptorokat autoradiográfiával, immunhisztokémiai eljárásokkal mutatták ki (Herkenham 1995; Mailleux és Vanderhaegen 1992). A CB<sub>1</sub> receptorokra jellemző mRNS-t nemcsak a központi idegrendszerben, de egyéb szervekben (pl. agyalapi mirigy elülső lebenye, here, bélcsatorna idegi elemei), is megtalálhatjuk (Mechoulam, Hanus 2000; Di Marzo és mtsai 1998).

A központi idegrendszerben található CB<sub>1</sub> receptorok megoszlása szoros összhangban van az endogén kannabinoidok farmakológiai hatásaival. Ilyen receptorokat a kisagykéregben, a hippocampusban, a substantia nigra pars reticularisában, a corpus striatumban, valamint bizonyos dopaminerg rendszerekben találunk, mint pl. a fentebb már jelzett mesolimbicus dopaminerg neuronokon is. A fájdalomérző pályák neuronjain szintén kimutatták CB<sub>1</sub> receptorok jelenlétét, amely felismerés a marihuána fájdalomcsillapító hatásának magyarázatául szolgálhat.

CB<sub>1</sub> receptorok mind a központi idegrendszeri, mind a perifériás idegvégződéseken (CB<sub>2</sub>) preszinaptikusan is jelen vannak, s így különböző neurotranszmitterek – pl. DA, acetilkolin, GABA, glutamát, aszpartát, szerotonin) – felszabadulására is befolyást gyakorolnak (Munro és mtsai 1993; Pertwee 2001; Gardner 1999).

A CB<sub>1</sub> receptorok enantiomer-szelektívek, hatásukat a Gi vagy Go fehérjéken keresztül fejtik ki, gátolják az adenilciklázt, és elősegítik a protein kinázok hatásait. A receptorok aktiválódásának hatására fokozódik a Na-ion csatorna és csökken az N-típusú Ca-ion csatorna működése (Howlett

és mtsai 1990; Di Marzo és mtsai 1998; Gardner 1999; Pertwee 2001). Az endogén kannabinoid rendszer befolyásolja a motoros működéseket is, elsősorban a kisagyban és a bazális ganglionokban elhelyezkedő receptorok aktiválása útján (Tsou és mtsai 1998; Moldrich és Wenger 2000). A bazális ganglionokban a kannabinoidok a DA felszabadulást és/vagy felvételt befolyásolják (Glass és Felder 1997; Di Marzo és mtsai 1998). Specifikus DA receptor agonisták (pl. quinpirol) kivédik az AEA egyes dopaminerg működésekre gyakorolt hatásait (Mechoulam és mtsai 1998). Ez felveti bizonyos, a DA rendszert érintő betegségekben (pl. Parkinson-kórban) a kannabinoidok terápiás alkalmazásának lehetőségét.

A striatumban a CB<sub>1</sub> receptorok ugyanazon a neuronokon található meg, melyeken DA<sub>2</sub> receptorok is vannak. A striatum funkcionális szempontból eléggé heterogén, ugyanakkor a Nacb és a ventralis striatum szerepe a legjelentősebb a „jutalmazó” rendszer szempontjából (Gardner 1992, 1999). A kannabinoidok ezen „reward” területek működését módosítják, de az egyéb abúzust okozó szerektől eltérő módon. A THC dózis-függően emeli a Nacb-ben a DA átáramlást és csökkenti az agyi „reward” küszöböt. Ezen VTA–MFB–Nacb függő mechanizmus szabályozásának változása a központi idegrendszer egyéb területein is okozhat elváltozásokat. Neurobiológiai vizsgálatok bizonyították, hogy a THC hatásai elsősorban a n. accumbensben belül érvényesülnek (Gardner 1992). Említésre érdemes, hogy egyes feltételezések szerint a THC hatása az endogén opioid rendszeren keresztül érvényesül (Manzanares és mtsai 1999).

### *Az opioid és kannabinoid rendszerek kölcsönhatásai*

Számos vizsgálat bizonyítja, hogy az opioidok és a kannabinoidok hasonló farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek (pl. hipotermia, hipotenzio, a lokomotoros aktivitás gátlása, fájdalomcsillapítás stb.). Mindkét drog befolyásolhatja ugyanazon neuronok működését (Chen 1990, Pertwee 1997; Tanda és mtsai 1997, Ledent és mtsai 1999, McLennan és mtsai 2000). Mind a kannabinoid, mind az opioid receptorok G-fehérjéken keresztül hatnak, gátolják a cAMP szintézisét. A THC gátolja az opioid receptor ligandok kötődését. Enkefalin hiányos egerek a THC-hez kisebb toleranciát mutatnak.

A THC és az opioidok dopaminerg neuronokat aktiváló hatása a VTA–MFB–Nacb tengelyben hasonló. Találunk az irodalomban arra utaló ada-

tokat, hogy a kannabinoidok egyes hatásai opioid receptorokon keresztül jönnek létre, pl. a kannabinoidok részben az opioid rendszeren keresztül fejthetik ki fájdalomcsillapító hatásukat (Manzanares és mtsai 1999, Valjent és Maldonado 2000). A kannabinoidok gátolják a és receptorokhoz való kötődést. Krónikus THC adagolás megnöveli a methionin enkefalin és a -endorfin mennyiségét a hypothalamusban. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a kannabinoidok és az opioidok számos hasonló és/vagy közös mechanizmus útján fejtik ki farmakológiai hatásukat, illetve vesznek részt az agyi örömszerző mechanizmusok aktiválásában.

## ÖSSZEGEZÉS

Élettani és elektrofiziológiai vizsgálati eredményekre támaszkodva megállapíthatjuk, hogy a kannabinoidok a többi kábítószerhez hasonlóan

aktiválják a központi idegrendszer "reward" mechanizmusait. CB<sub>1</sub> receptorok jelenléte dopaminerg neuronokon e hipotézis morfológiai bizonyítékaul szolgál. Lehetséges az is, hogy a kannabinoid addikció átalakítja a neuronok közötti szinaptikus kapcsolatokat, illetve a szinapszisok membránjain jelenlevő receptorokat, azok érzékenységét módosíthatja.

Az addikció komplex agyi megbetegedés. Gyógyítása még nem vagy csak alig megoldott. Az újabb mechanizmusok feltárása mindenképpen újabb terápiás lehetőségek megismeréséhez vezethet.

Levelezési cím:  
Dr. Wenger Tibor  
Semmelweis Egyetem  
Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Int.  
Túzóltó u. 58.  
Pf. 95. 1450 Budapest

## IRODALOM

- Chen J (1990) Delta 9-THC produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious freely moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology* 102 156-162
- Di Marzo V, Bisogno T, Melck D, Ross R, Brockie H, Stevenson L, Pertwee R, De Petrocellis L (1998) Interactions between synthetic vanilloids and the endogenous cannabinoid system. *FEBS Lett* 436, 449- 454.
- Di Marzo V, Breivogel CS, Tao Q, Bridgen DT, Razdan RK, Zimmer AM, Zimmer A, Martin BR (2000) Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB<sub>1</sub>, non CB<sub>2</sub> receptor mediated actions of anandamide in mouse brain. *J. Neurochem* 6, 2434-2444
- Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L (1998) Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with modulatory action. *Trends Neurosci* 21, 521-528
- Di Marzo V, Bisogno T, Melck D, Ross R, Brockie H, Stevenson L, Pertwee R, De Petrocellis L (1998) Interactions between synthetic vanilloids and the endogenous cannabinoid system. *FEBS Lett* 436, 449.
- Fürst Zs (szerk.) (2001): *Farmakológia Medicina*, Budapest
- Fürst Zs, Wenger T (szerk.) (2001): *A kábítószerkérdés orvosi, jogi és társadalmi vonatkozásai*. ISM, Budapest.
- Gardner EL (1992) *Cannabinoid interaction with brain reward systems. The neurobiological basis of cannabinoid abuse*. In Murphy L, Bartke, A (eds.) *Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology* 275-336, CRC Press, Boca Raton
- Gardner EL (1999) Cannabinoid interaction with brain reward systems. In Nahas GG et al. (eds.) *Marihuana and Medicine*. 187-205, Humana Press, Totowa
- Glass M, Felder CC (1997) Concurrent stimulation of cannabinoid CB<sub>1</sub> and dopamine D<sub>2</sub> receptors augment cAMP accumulation of striatal neurons: evidence for GS linkage to the CB<sub>1</sub> receptor. *J. Neurosci* 17, 5327- 5333
- Herkenham M (1995) Localization of cannabinoid receptors in brain and periphery. In Pertwee RG (ed.) *Cannabinoid Receptors* 145-166, Academic Press, London-San Diego
- Howlett AC, Bidaut-Russel M, Devane WA, Melvin S, Johnson MR, Herkenham M et al. (1990) The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioral characterisation. *Trends Neurosci* 13, 420-423
- Hyman SE, Malenka RC (2001) Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Rev. Neurosci* 2, 695-703
- Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitot F, Auber JF, Beslot F, Böhme GA, Imperato A, Pedrazzini T, Roques BP, Vassart G, Fratta W, Parmentier M (1999) Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB<sub>1</sub> receptor knockout mice. *Science* 283, 401-404
- Mailleux P, Vanderhaeghen JJ (1992) Distribution of neuronal cannabinoid receptors in the adult rat brain: a comparative receptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience* 48, 655-668
- Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA (1999) Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharm Sci* 20, 287-294

- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AL, Bonner T (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346, 561-564.
- McLennan AT, Poussart Y, Koishi K (2000) Drug dependence, a chronic medical illness: implication for treatment, insurance, and outcome evaluation. *J Am. Med. Assoc* 284, 1689-1695
- Mechoulam R, Hanuš L (2000) A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem Phys. Lipids* 108, 1-13
- Mechoulam R, Friede E, Di Marzo V (1998) Endocannabinoids. *Eur J Pharmacol* 359, 1-18
- Moldrich G, Wenger T (2000) Localization of CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor in the rat brain. An immunohistochemical study. *Peptides* 21, 1735-1742
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365, 61.
- Pertwee RG (1997) Pharmacology of cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. *Pharmacol Ther* 74, 129-180
- Pertwee RG (2001) Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 63, 569-611
- Ritz MC (1999) Molecular mechanisms of addictive substances. In Niesink RJM, Jaspers RMA et al (eds.) *Drugs of Abuse and Addiction: neurobehavioral toxicity* 125-150, CRC Press, Boca Raton.
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G (1997) Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common 1 opioid receptor mechanism. *Science* 276, 2048-2050
- Tsou K, Browns S, Sañudo-Pena MC, Mackie K, Walker JM (1998) Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 83, 393-411
- Valjent E, Maldonado R (2000) A behavioural model to reveal place preference to delta-9 tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology* 147, 436-438
- Wise RA (1996) Addictive drugs and brain stimulation reward. *Ann Rev Neurosci* 19, 319-340

Magyar Neuropszichofarmakológusok Társasága  
Neuropszichofarmakológiai Továbbképzése

**A DEPRESSZIÓ PSZICHOFARMAKOLÓGIÁJA**

Tihany, 2004. szept. 29.  
Hotel Club Tihany

Érdeklődni lehet:

Dr. Kovács Gábor, Központi Honvéd Kórház Pszichiátriai Osztály  
1134 Budapest, Róbert K. krt. 44. E-mail: kovacs-gabor@axelero.hu

(A továbbképzésen való részvételért 10 CME pontot kapnak a résztvevők)

Magyar Neuropszichofarmakológusok Társasága  
VII. Neuropszichofarmakológiai Kongresszus

**GÉNEK ÉS A NEUROPSZICHOFARMAKOLÓGIA**

Tihany, 2004. szept. 30--okt. 2.  
Hotel Club Tihany

Érdeklődni lehet:

Dr. Faludi Gábor

SE Kútvölgyi Klinikai Tömb Pszichiátriai Klinikai Csoport  
Tel/fax: 355-8498 e-mail: faludi@kut.sote.hu