

Az endokannabinoid rendszer jelentősége a migrénben

GECSE KINGA^{1,2}, BAGDY GYÖRGY^{2,3,4} ÉS JUHÁSZ GABRIELLA^{1,2,5}

¹ SE-NAP 2 Genetikai Agyi Képző Migrén Kutató Csoport, Nemzeti Agykutató Program, Semmelweis Egyetem, Budapest

² Gyógyszerhatástani Intézet, Gyógyszerésztudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest

³ MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport, Magyar Tudományos Akadémia, Semmelweis Egyetem, Budapest

⁴ NAP-2-SE Új Antidepresszív Gyógyszercélpont Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, Budapest

⁵ Division of Neuroscience and Experimental Psychology, The University of Manchester and Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester, United Kingdom

A *Cannabis* fajok tradicionális fájdalomcsökkentő hatásának vizsgálata során bebizonyosodott, hogy az emberi szervezet rendelkezik egy endogén kannabinoidszerű rendszerrel. Az endokannabinoidok a szervezet homeosztázisának fenntartása során szerepet játszanak többek között a stressz válasz és hangulat, a táplálék felvétel, az energia egyensúly és metabolizmus, az immunológiai folyamatok, és a fájdalom szabályozásában is. Korábbi kutatások felvetették, hogy a migrén kialakulásának és krónikussá válásának egyik fontos tényezője lehet az endokannabinoid rendszer nem megfelelő funkciója, alulműködése. Bár a migrén és az endokannabinoid rendszer közötti kapcsolat pontos mechanizmusát máig sem ismerjük, ebben a rövid összefoglalóban áttekintjük azokat az eddig közölt eredményeket, melyek alapján az endokannabinoid rendszer a migrén kezelésének egy lehetséges célpontja.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2019; 21(1): 12–18)

Kulcsszavak: migrén, endokannabinoid rendszer, genetika, terápia, stressz

BEVEZETÉS

A *Cannabis* fajok tradicionális használata különböző betegségek és tünetek kezelésében tizenkétezer évnél messzebbre nyúlik vissza. Már az ókori görög, Dioszkoridész is említi a növény jótékony hatását a fájdalom csillapításában. Kifejezetten migrén kezelésére azonban csak William Osler, a modern orvoslás egyik atyja javasolta a *Cannabis indica*-t 1915-ben. Ekkor a növény komponenseinek pontos hatásmechanizmusát még nem ismerték. A 20. század végén sikerült klónozni a fő aktív komponens, a delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) célpontját, az 1-es típusú kannabinoid receptort (CB₁) (Matsuda et al., 1990). Ez a felfedezés egy fontos kérdést vetett fel: miért rendelkezik az ember recepttorral egy növényi hatóanyagra? A válasz az endokannabinoid rendszer volt.

AZ ENDOKANNABINOID RENDSZER

Számos élettani funkció szabályozásában endogén kannabinoid szerű transzmitter molekulák vesznek

részt. Közülük a két legismertebb az N-arachidonoil-etanolamin (anandamid, AEA) és a 2-arachidonoil-glicerol (2-AG) (Muccioli, 2010).

Szintézisük membránfoszfolipidekből történik 'en demand', azaz az aktuális igényeknek megfelelően. Az AEA-t az N-acilfoszfatidil-etanolamin-foszfolipáz D (NAPE-PLD) (Okamoto et al., 2009), míg a 2-AG-t a diacilglicerol lipáz (DAGL) (Ueda et al., 2011) hozza létre. Lebontásuk szintén külön úton zajlik, végtermékük az arachidonsav és az etanolamin vagy a glicerin. Az AEA-t lebontó enzim a zsírsav-amid hidroláz (FAAH), mely a 2-AG egy részét is képes lebontani. A 2-AG metabolizmusáért főként a monoacilglicerol lipáz (MGL) felelős. Az AEA nemcsak a CB₁ receptorhoz, hanem a vanilloid 1-es típusú (TRPV1) receptorhoz is kötődik, amely a nociceptív szenzoros neuronokon található (Muccioli, 2010).

Az endokannabinoid rendszer másik ismert receptora a 2-es típusú kannabinoid receptor (CB₂). A két receptor fehérjeszinten 44%-os hasonlóságot mutat. Mindkét receptor a hét transzmembrán domént tartalmazó receptor nagycsaládba tartozik.

Aktivációjuk során a $G_{i/o}$ fehérjéhez kapcsolódnak, így az adenilát-cikláz enzim aktivitását gátolják és a mitogén-aktivált protein kinázt (MAPK) serkentik. Továbbá a CB_1 receptor aktiválódása az $5-HT_3$ ioncsatornát is gátolhatja (Greco et al., 2018). Míg a CB_1 receptor főként a központi idegrendszerben, a gerincvelőben és a perifériás idegrendszerben található, de más szervekben és szövetekben is jelen van például a lépben és a reproduktív szervekben, addig a CB_2 inkább az immunsejtekben fejeződik ki, ahol immunszuppresszív hatást közvetít (Greco et al., 2014).

Az endokannabinoidok az idegsejtekből retrográd módon a postszinaptikus membránból felszabadulva a preszinaptikus oldalon található receptoraikhoz kötődve különböző élettani funkciót szabályoznak, közülük a legfontosabbak a memória, az alvás, az étéség és a fájdalom. A CB_1 aktivációja gátolja a GABA, glutamát, noradrenalin és más neurotranszmitterek felszabadulását, ezzel szerepet játszik többek között a fájdalom feldolgozásában és modulációjában. Az endokannabinoidok ennek megfelelően a fájdalomérzet kialakulásával kapcsolatos területeken például: a bőrben, a szenzoros idegvégződésekben, a gerincvelő hátsó szarvában és a periaqueductális szürkeállományban is megtalálhatóak (Manzanares et al., 2006).

A MIGRÉN

A migrén egy rohamokban jelentkező, ismétlődő fejfájás típus. Legtöbbször egyoldali, erős, pulzáló fájdalom, mely befolyással van a fizikai aktivitásra is, továbbá hányinger és/vagy fény- és hangérzékenység kísérheti. A WHO 2013. évi felmérése alapján a migrén a harmadik leggyakoribb megbetegedés a világon. Prevalenciája 14,7%-ra tehető, ami alapján minden 7. ember érintett (Steiner et al., 2013). Nem csak magas előfordulási aránya, de az általa okozott komoly gazdasági teher is indokolja a betegség kutatását.

Régóta ismert, hogy a migrén egy multifaktoriális neurológiai kórkép, mely jelentős genetikai háttérrel rendelkezik. Számos készítmény került fejlesztésre a migrénes rohamok kezelésére és megelőzésére, melyek azonban csak a betegek egy részében hatékonyak. Mindez jelezi, hogy nem egy egységes kórképről, hanem egy heterogén módon kialakuló tünet együttesről van szó. Ezért még mindig fontos lenne a migrén kialakulásának pontosabb megértése és új támadáspontú migrén specifikus gyógyszerek fejlesztése.

A MIGRÉN ÉS AZ ENDOKANNABINOID RENDSZER KAPCSOLATA

A migrén hátterében feltételezhető az endokannabinoid rendszer nem megfelelő működése, melyet az elmúlt évtizedekben több kutatás is bizonyított. Azonban pontosan nem lehet tudni, hogy a betegség kialakulását okozza, vagy annak következményeként jön létre. Ezért az erre irányuló vizsgálatok több szemszögből közelítik meg a problémát. A leggyakrabban alkalmazott állatkísérletek között szerepel az endokannabinoid rendszerre ható molekulák beadása egészséges és génkiütött állatoknak különböző fájdalom paradigmák alkalmazása során. Azonban a migrén vizsgálatát nehezíti, hogy rohamokban jelentkező emberi betegség, ezért modellezésére a nitroglicerín (NTG) migrén modell alkalmazása terjedt el, mely egy enyhe azonnali fejfájás mellett arra hajlamos személyekben migrénes rohamot provokál (Bagdy et al., 2010; Juhasz et al., 2004; Juhasz et al., 2003). Ez a modell nemcsak humán vizsgálatokban, hanem állatkísérletekben is alkalmazható a migrén tanulmányozására (Farkas et al., 2016; Vamos et al., 2009). Megfigyelésen alapuló humán vizsgálatokban különböző mintavételi módszerekkel (vér, nyál, CSF) mérhető az endokannabinoidok és egyéb migrénben szerepet játszó neuropeptidek (Tajti et al., 2015) aktuális szintje, illetve feltérképezhető a rendszer genetikai háttere is.

ÁLLATKÍSÉRLETEK

CB₁ receptor

A migrén patofiziológiájának kulcsfontosságú területére, a trigeminovaszkuláris rendszerre a CB_1 receptornak moduláló hatása van. A WIN55,212, mely egy CB_1 agonista, gátolta a trigeminocervicalis komplex A- és C- afferens rostjainak aktivitását. A gátlást a SR141716 CB_1 antagonistá megszüntette (Akerman et al., 2011). Egy másik patkány kísérletben közvetlen a ventrolaterális periaqueductális szürkeállomány (vlPAG) területére mikroinjektált WIN55,212 a CB_1 receptorok aktiválásán keresztül befolyásolta a leszálló fájdalommoduláló ingerek hatását. A vlPAG leszálló projekcióin keresztül modulálja a durális nociceptív trigeminovaszkuláris neuronok A-delta és C-rostjait. A WIN55,212 hatására az A-delta rostok aktivitása és a bazális trigeminális tónus is csökkent a trigeminocervicalis komplexben. A CB_1 antagonistá SR141716 adása önmagában megnövelte a neuronok spontán tüzelését, mely alá-

támasztja, hogy az endokannabinoid hiány a trigeminovaskuláris rendszer fokozott ingerlékenységéhez vezethet (Akerman et al., 2013).

FAAH

Egy másik vizsgálatban az anandamid lebontását csökkentő FAAH inhibitor arachidonoyl szerotonin (AA-5-HT) hatását tanulmányozták. A drosolaterális PAG vagy a rostroventromediális medulla (RVM) területén helyileg vagy szisztémásan alkalmazott AA-5-HT analgesia növekedést okozott patkányban gyulladáshoz és neuropátiás fájdalom modellben (Hohmann et al., 2005). Egy másik FAAH inhibitor, az URB597 mikroinjektálása mind az AEA, mind a 2-AG szintet megnövelve fájdalomcsillapítóként hatott állatmodellekben (Palazzo et al., 2010). A migrénes fejfájás modellezésére alkalmazott nitroglicerint által kiváltott hiperalgéziát és a trigeminális neuronok aktivitását is blokkolta az URB597 FAAH inhibitor állatkísérletekben (Nozaki et al., 2015). Mindezek a vizsgálatok megerősítik, hogy a FAAH gátló vegyületek az endokannabinoid szint növelésével csillapítani képesek a fájdalmat, illetve a trigeminális neuronok ingerlékenységét, és így potenciális gyógyszerfejlesztési célpontok. Sajnos jelentős szisztémás és központi idegrendszeri mellékhatásaik egyelőre megakadályozták a klinikai alkalmazásukat (Mallet et al., 2016).

CB₂ receptor

Felmerült azonban, hogy az analgetikus hatás nem csak a CB₁ receptor által közvetített. Mára már bebizonyították, hogy a perifériás idegek sérülésének következtében a CB₂ receptor expressziója fokozódik (Wotherspoon et al., 2005). A CB₂ szelektív agonista AM1241 jó fájdalomcsillapító molekulának bizonyult patkány kísérletekben, NTG kiváltott hiperalgézia során (Greco et al., 2017). Ez a szelektív út előnyös lehet, mivel a CB₁ közvetített pszichotróp mellékhatások nem jelentkeznek (Beltramo, 2009).

HUMÁN VIZSGÁLATOK

Epizódikus migrén

Az AEA aktuális koncentrációját a felszabadulás és a lebontás mértéke szabja meg. Egy vizsgálat keretében az epizódikus migrénben szenvedő betegek fokozottabb FAAH és anandamid membrán transzporter (AMT) aktivitással rendelkeztek az egészséges kont-

rollokhöz képest. A migrénes nők FAAH aktivitása nagyobb volt migrénes férfiakéhoz és az egészséges nőkhöz képest. Ez az aktivitásbeli eltérés egy lehetséges magyarázata annak, hogy miért gyakoribb a migrén nők körében, hiszen a magasabb FAAH aktivitás alacsonyabb AEA szinthez és így fokozott migrén hajlamhoz vezethet (Cupini et al., 2008)

Nitroglicerint indukálta migrénes rohamok

A migrén modellezésére a szisztémásan adott nitroglicerint (NTG) alkalmazható. Az NTG-ből felszabaduló nitrogén-monoxid (NO) az agyi erek gyors tágulatát hozza létre, mely humán vizsgálatok alapján egy rövid ideig tartó azonnali fejfájást provokál, illetve arra hajlamos személyekben egy késői (4-5 óra) aura nélküli migrénes rohamot idéz elő (Juhász et al., 2003; Nagy-Grocz et al., 2016). A NO a másodlagos neuronok aktiválásával központi érzékenyítést hoz létre a trigeminális rendszerben (Pardutz et al., 2000). NTG hatására a FAAH és MAGL aktivitása megváltozik a hypothalamus és az agytörzs területén. Mind a két enzim aktivitása nőtt a mesencephalonban, míg a hypothalamus és medulla esetén csak a FAAH enzim aktivitása fokozódott. Ezen túlmenően a CB₁ receptor kötőhelyeinek down-regulálódását figyelték meg (Greco et al., 2010). Ezek a folyamatok az endokannabinoid szint és jelátvitel csökkentésével hozzájárulhatnak a késői migrénes roham kialakulásához. Ezt a feltételezést támasztja alá az a megfigyelés is, mely szerint az analgetikus hatással rendelkező AEA képes csökkenteni és meg is szüntetheti a NTG által kiváltott trigeminális szenzitizációt és aktivációt (Nagy-Grocz et al., 2016). NTG hatására a glutamáterg rendszer fokozott működésén keresztül a kinurenin-útvonal alulműködése figyelhető meg (Nagy-Grocz et al., 2017a). Mivel mind az endokannabinoid rendszer, mind a kinurenin rendszer szerepet játszik a migrén kialakulásának hátterében, feltételezhető a két rendszer kölcsönös együttműködése. Mindezek alapján felmerül az endokannabinoidok terápiás alkalmazhatósága migrénes rohamok kezelésében, melynek egyik lehetséges célpontja a jövőben a CB₁-NMDA receptor komplex lehet (Nagy-Grocz et al., 2017b).

Krónikus migrén

Migrénben az egyik legerőteljesebb bizonyíték az endokannabinoid rendszer hibás működésre az a vizsgálat, amelyben 15 krónikus migrénben szenvedő beteg cerebrospinalis folyadékának (cerebrospinalis fluid; CSF) AEA koncentrációját hasonlították össze

20 kontroll személyével. A krónikus migrénben szenvedők szignifikánsan ($p < 0,0001$) alacsonyabb AEA koncentrációval rendelkeztek, ami összefüggésben állt az emelkedett CGRP (calcitonin gene-related peptide) és NO (nitrogén-monoxid) termeléssel, így szerepet játszhat a migrén krónikussá válásában. (Sarchielli et al., 2006)

Gyógyszerek túlhasználatából eredő fejfájás (MOH)

A fejfájás enyhítésére és megszüntetésére alkalmazott fájdalomcsillapítók folyamatos és túlzott használata az elsődleges fejfájások esetén megnöveli a tünetek súlyosbodásának esélyét. Sok esetben a fájdalomcsillapító túlhasználatot a gyakran visszatérő migrénes rohamok idézik elő. A gyógyszerek túlhasználatából eredő fejfájás (medication-overuse headache, MOH) az egyik leggyakoribb formája a migrén krónikussá válásának. Bár a folyamat pontosan nem tisztázott, az endokannabinoid rendszer működésének zavara feltételezhető (Cupini and Calabresi, 2005).

A gyógyszerfüggőség neurobiológiai folyamataiban az endokannabinoidoknak is fontos szerepük van. A corticostriatalis ingerületfeldolgozást és a mesolimbicus jutalmazó rendszer aktivitását szabályozzák (Rossi et al., 2008), mely folyamatok hozzájárulhatnak a MOH kialakulásához.

Egy korábbi átfogó kutatásban epizódikus migrénben (EM), krónikus migrénben (CM) és gyógyszer-túlhasználatból eredő fejfájásban (MOH) szenvedő betegek vérlemezkéjének FAAH és AMT aktivitását hasonlították össze egészséges kontroll személyek enzim aktivitásával. (A CM csoport nem gyógyszer-túlhasználatból eredő krónikus migrénben szenvedett.) Szignifikánsan kisebb FAAH és AMT aktivitást mértek mind a CM és MOH csoportban az EM és kontroll csoporthoz képest. A CM és MOH csoport enzimaktivitásában nem különbözött egymástól. Továbbá a kontroll csoport és az epizódikus migrén csoport adatai sem mutattak szignifikáns eltérést egymáshoz képest. Ezek alapján arra következtettek a kutatók, hogy a migrén krónikussá válása során az AEA lebontásának folyamata megváltozik. A CM és MOH betegek esetén feltételezhető az endokannabinoid rendszer down-regulációja; ennek következtében kevesebb FAAH és AMT enzimet termel a szervezet. Érdekes azonban, hogy a gyógyszerek túlhasználata nem mutatott eltérő hatást a nem gyógyszer-túlhasználat miatt kialakult krónikus migrénhez képest, így az endokannabinoid downreguláció inkább a krónikussá válásban játszhat szerepet, míg valószínűleg

a fájdalomcsillapító túlhasználata közvetlenül nem befolyásolja a FAAH és AMT aktivitását (Cupini et al., 2008).

A fenti eredményeket támasztja alá egy másik kutatás, melyben az endokannabinoid rendszer működésének eltéréseit vizsgálták gyógyszer-túlhasználók és krónikus migrénesek körében. A kutatásban a vérlemezkékben mérhető AEA, 2-AG és szerotonin szintet követték. A vérlemezkék bizonyos keretek között jól modellezik a központi idegrendszer szerotonerg neuronjait. Az endokannabinoidok receptorai-
kon keresztül képesek aktiválni a vérlemezkéket, ahol lebontásuk is megtörténik. A vérlemezkék 20-szor nagyobb koncentrációban tartalmazták a 2-AG-t, az AEA-hoz képest. Mind a két endokannabinoid szintje alacsonyabb volt CM és MOH betegek esetén az egészséges résztvevőkhöz képest, ugyanakkor a két csoport között ebben az esetben sem mutatkozott szignifikáns eltérés. Korábbi vizsgálatokat megerősítve, a szerotonin szint mindkét csoportban alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest. A csökkent szerotonin (5-HT) szint korrelált a csökkent 2-AG szinttel, mind CM ($p < 0,02$) és MOH ($p < 0,0001$) esetén, a gyógyszer-túlhasználók esetén azonban szignifikánsabban. Az AEA szinttel nem találtak ilyen összefüggést. A 2-AG és 5-HT interakcióját alátámasztja az a tény is, hogy az 5-HT₂ receptor stimulációja közvetetten 2-AG felszabaduláshoz vezet a foszfatidilinozitol és a foszfolipáz C aktiválásán keresztül. Összefoglalva a krónikus fejfájás esetén az endokannabinoid rendszer egyensúlyának megbomlása feltételezhetően összefügg a szerotonerg rendszer alul működésével és a két mechanizmus együttesen vezethet a migrén krónikussá válásához (Rossi et al., 2008).

Egy olasz kísérletben a nabilon, mely egy szintetikus THC analóg, hatékonyabbnak bizonyult a gyógyszer-túlhasználatból eredő fejfájásban szenvedő betegek fájdalmának csökkentésére az ibuprofennel szemben. A páciensek 60 nap ibuprofen (400mg) és 60 nap nabilon (0,5mg) terápián estek át. A gyógyszerek sorrendje ismeretlen volt a betegek és kezelőorvosuk számára is. A nabilon szignifikánsan csökkentette a napi gyógyszerbetivelt, mely ezen betegcsoport szempontjából kulcsfontosságú. Ráadásul a nabilon terápia után a betegek életminősége is javult (Pini et al., 2012).

A GENETIKA ÉS A STRESSZ SZEREPE A MIGRÉN ÉS AZ ENDOKANNABINOID RENDSZER SZEMSZÖGÉBŐL

Kutatócsoportunk tagjai egy korábbi vizsgálat során arra keresték a választ, hogy a CB₁ receptort kódoló

CNR1 gén befolyással van-e a migrén kialakulására. Az ID-Migraine kérdőív segítségével nagy valószínűséggel azonosítható, hogy a vizsgálatban résztvevő személyeknek volt-e migrénes típusú fejfájásuk az utóbbi 3 hónap során. Ez a kérdőív a fejfájás és a migrénre jellemző kísérő tünetek (hányinger, fényérzékenység és fejfájás okozta korlátozottság) megléte alapján valószínűsíti a migrént. A kérdőív segítségével felállított diagnózis és a genetikai eredmények összevetése után szignifikáns genetikai kapcsolatot találtak a CNR1 gén és a migrén között (Juhász et al., 2009).

Későbbiekben azt vizsgálták, hogy a fent említett kapcsolatra hatással van-e a stressz. A kapott eredmények alapján megállapították, hogy a CB₁ receptor genetikai hatása stressz függő módon érvényesül. Nevezetesen azon személyek esetében, akik minden napjaik során jelentős mennyiségű stressz hatást éltek meg az utóbbi egy évben, gyakrabban alakul ki olyan fejfájás, ami hányingerrel járt (Juhász et al., 2017). A kutatók ezzel alátámasztották azt a feltételezést, hogy a migrén egy komplex, genetikai háttérrel rendelkező neurológiai kórkép, mely kialakulásában a környezeti tényezők fontos szerepet játszanak.

ENDOKANNABINOIDOK A FÁJDALOM KEZELÉSÉBEN

Az endokannabinoid rendszer elégtelen működése a PAG, RVM, és dorsalis raphe magok (DR) területén a fájdalominger modulációjának deficitjét okozza. Krónikus fájdalom esetén az AEA lebontásáért felelős enzim (FAAH) aktivitása csökkent, mely feltehetően adaptív folyamatok következménye (Cupini et al., 2008). Neuropátiás fájdalom CCI (chronic constriction injury) modellben az endokannabinoid és szerotonerg rendszer hiperaktivitását figyelték meg patkányok dorsalis raphe magvaiban. Ez az eredmény látszólag ellentmondásos az eddigiekkel. Ám az emelkedett AEA szint olyan adaptív folyamatok eredménye lehet, mely a szerotonerg jelátvitel befolyásolásán keresztül fejt ki fájdalomcsillapító hatását. A CB₁ receptor stimulációja endogén vagy exogén ligandok által visszaállította a szerotonerg neuronok aktivitást, továbbá a fájdalom küszöb normalizálódását segítette elő (Palazzo et al., 2006; Palazzo et al., 2010). Ebből kifolyólag a neuropátiás fájdalmak és esetlegesen a migrén kezelésére a FAAH inhibitorok ígéretes útnak bizonyulnak. A FAAH enzimet gátló gyógyszerek fejlesztése az AEA sokrétű hatásának köszönhetően széles körben zajlik. Az emelkedett AEA szint feltételezhetően több betegségre jótékony hatással lehet. Ilyen indikációk a neuropátiás fájdalom,

az evés zavarok és az egyes gyulladásozó kórképek is. Azonban az endokannabinoid rendszer (ECS) széleskörű élettani hatása és összetett farmakológiája miatt gyógyszeres befolyásolása fokozott óvatosságot igényel.

A BIA 10-2474 FAAH inhibitor hatóanyagot többek között krónikus fájdalom csillapítására és szorongásos kórképek kezelésére fejlesztették. Sajnos azonban a klinikai fázis I. vizsgálata egy halálos és négy agykárosodást szenvedett áldozattal járt. Az ígéretes preklinikai eredményeket nem várt események követték a többszörös dózisztesztelés alatt. A napi 50mg-os dózis 10 napon keresztül szedése során stroke szerű tünetekkel került kórházba egy egészséges férfi önkéntes, aki nem sokkal később kómába esett, majd életét veszítette. Négy, a vizsgálatban részt vett személy hasonló tünetek miatt szintén kórházba került, ahol súlyos agykárosodást diagnosztizáltak náluk. A vizsgálatokat azonnal leállították, azonban a neurotoxicitás hátterében álló folyamatot nem sikerült beazonosítani. Ez az eset is alátámasztotta azt a tényt, hogy még mindig nem tudunk eleget az endokannabinoid rendszer működéséről és befolyásolásának lehetséges következményeiről (Kaur et al., 2016).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évtizedekben rohamosan megnőtt az endokannabinoid rendszert célzó kutatások száma. Mind állat, mind humán vizsgálatok bebizonyították, hogy a migrén hátterében az endokannabinoid rendszer alulműködése figyelhető meg. Az utóbbi időben számos gyógyszerjelölt molekula született különböző célpontokkal az ECS befolyásolására, melyek közül jelenleg egyik sem élte túl a klinikai vizsgálatokat. Azonban nem csak az endokannabinoid rendszer összetett működése nehezíti a célzott gyógyszerfejlesztést. A migrén, mint betegség nem homogén, hanem genetikailag igen heterogén betegcsoportról van szó, melyben számos környezeti faktor járul hozzá a tünetek kialakulásához. A kutatások szempontjából fontos lenne a személyre szabott orvoslás fejlesztése, vagyis megtalálni azt a célcsoportot, akik kezelésére az endokannabinoid rendszer működését befolyásoló molekula jó hatással és minimális mellékhatással fejleszhető. Ebben a genetikai vizsgálatoknak is nagy szerepük van, bár minden modern biomarker vizsgálat ellenére is várható, hogy lesznek olyan egyének, akik továbbra sem reagálnak majd megfelelően az új gyógyszerjelöltekre. Az ő esetükben más támadási pontok feltérképezése a cél.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

2-AG:	2-arachidonoil-glicerol
5-HT:	szerootonin, 5-hidroxi-triptamin
Δ^9 -THC:	delta-9-tetrahidrokannabinol
AEA:	anandamid (N-arachidonoil-etanolamin)
AMT:	anandamid membrán transzporter
CB ₁ :	1-es típusú cannabinoid receptor
CB ₂ :	2-es típusú cannabinoid receptor
CGRP:	calcitonin-gene-related-peptide
CM:	krónikus migrén
CNR1:	CB ₁ receptort kódoló gén
CSF:	cerebrospinal-fluid, cerebrospinalis folyadék
DAGL:	diacilglicerol lipáz
ECS:	endokannabinoid system; endokannabinoid rendszer
EM:	epizódikus migrén
FAAH:	fatty acid amide hydrolase; zsírsav-amid hidroláz
GABA:	gamma-aminobutyric acid; gamma- amino-vajsav
MAPK:	mitogén-aktivált protein kináz
MGL:	monoacilglicerol lipáz
MOH:	medication-overuse headache, gyógyszer túlhasználatból eredő fejfájás
NAPE-PLD:	N-acilfoszfatidil-etanolamin-foszfolipáz D
NMDA receptor:	N-metil-D-aszparaginsav receptor
NTG:	nitroglicerín
PAG:	periakveduktális szürkeállomány
RVM:	rostromedialis medulla
TRPV1:	vanilloid 1-es típusú receptor
vPAG:	vetrolaterális PAG
WHO:	World Health Organization; Egészségügyi Világszervezet

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS: Jelen tanulmány a Magyar Tudományos Akadémia (MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport); a Nemzeti Agykutatói Program (szerződések nyilvántartási száma: 2017-1.2.1-NKP-2017-00002); a Magyar Tudományos Akadémia, a Nemzeti Fejlesztési Ügynökség, a Semmelweis Egyetem és a Nemzeti Agykutatói Program (szerződés nyilvántartási száma: KTIA_NAP_13-2-2015-0001, MTA-SE-NAP B Genetikai Agyi Képző Migrén Kutató Csoport) támogatásával valósult meg. Továbbá az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-2-I-SE-86 kódszámú új nemzeti kiválóság programjának támogatásával készült.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Juhász Gabriella

Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézet
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
E-mail: gabriella.juhasz@manchester.ac.uk

IRODALOM

- Akerman, S., Holland, P.R., Goadsby, P.J., 2011. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci* 12, 570-584.
- Akerman, S., Holland, P.R., Lasalandra, M.P., Goadsby, P.J., 2013. Endocannabinoids in the brainstem modulate dural trigeminovascular nociceptive traffic via CB1 and "triptan" receptors: implications in migraine. *J Neurosci* 33, 14869-14877.
- Bagdy, G., Riba, P., Kecskemeti, V., Chase, D., Juhasz, G., 2010. Headache-type adverse effects of NO donors: vasodilation and beyond. *Br J Pharmacol* 160, 20-35.
- Beltramo, M., 2009. Cannabinoid type 2 receptor as a target for chronic - pain. *Mini Rev Med Chem* 9, 11-25.
- Cupini, L.M., Calabresi, P., 2005. Medication-overuse headache: pathophysiological insights. *J Headache Pain* 6, 199-202.
- Cupini, L.M., Costa, C., Sarchielli, P., Bari, M., Battista, N., Eusebi, P., Calabresi, P., Maccarrone, M., 2008. Degradation of endocannabinoids in chronic migraine and medication overuse headache. *Neurobiol Dis* 30, 186-189.
- Farkas, S., Bolcskei, K., Markovics, A., Varga, A., Kis-Varga, A., Kormos, V., Gaszner, B., Horvath, C., Tuka, B., Tajti, J., Helyes, Z., 2016. Utility of different outcome measures for the nitroglycerin model of migraine in mice. *J Pharmacol Toxicol Methods* 77, 33-44.
- Greco, R., Demartini, C., Zanaboni, A.M., Berliocchi, L., Piomelli, D., Tassorelli, C., 2017. Inhibition of monoacylglycerol lipase: Another signalling pathway for potential therapeutic targets in migraine? *Cephalalgia*, 333102417727537.
- Greco, R., Demartini, C., Zanaboni, A.M., Piomelli, D., Tassorelli, C., 2018. Endocannabinoid System and Migraine Pain: An Update. *Front Neurosci* 12, 172.
- Greco, R., Gasperi, V., Sandrini, G., Bagetta, G., Nappi, G., Maccarrone, M., Tassorelli, C., 2010. Alterations of the endocannabinoid system in an animal model of migraine: evaluation in cerebral areas of rat. *Cephalalgia* 30, 296-302.
- Greco, R., Mangione, A.S., Sandrini, G., Nappi, G., Tassorelli, C., 2014. Activation of CB2 receptors as a potential therapeutic target for migraine: evaluation in an animal model. *J Headache Pain* 15, 14.
- Hohmann, A.G., Suplita, R.L., Bolton, N.M., Neely, M.H., Fegley, D., Mangieri, R., Krey, J.F., Walker, J.M., Holmes, P.V., Crystal, J.D., Duranti, A., Tontini, A., Mor, M., Tarzia, G., Piomelli, D., 2005. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature* 435, 1108-1112.
- Juhász, G., Csepány, E., Magyar, M., Edes, A.E., Eszlari, N., Hullam, G., Antal, P., Kokonyei, G., Anderson, I.M., Deakin, J.F., Bagdy, G., 2017. Variants in the CNR1 gene predispose to headache with nausea in the presence of life stress. *Genes Brain Behav* 16, 384-393.
- Juhász, G., Lazary, J., Chase, D., Pegg, E., Downey, D., Toth, Z.G., Stones, K., Platt, H., Mekli, K., Payton, A., Anderson, I.M., Deakin, J.F., Bagdy, G., 2009. Variations in the cannabinoid receptor 1 gene predispose to migraine. *Neurosci Lett* 461, 116-120.
- Juhász, G., Zsombok, T., Gonda, X., Bagdy, G., 2004. [Nitroglycerin-induced headaches]. *Orv Hetil* 145, 2323-2328.
- Juhász, G., Zsombok, T., Módos, E.A., Olajos, S., Jakab, B., Németh, J., Szolcsányi, J., Vitrai, J., Bagdy, G., 2003. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain* 106, 461-470.
- Kaur, R., Sidhu, P., Singh, S., 2016. What failed BIA 10-2474 Phase I clinical trial? Global speculations and recommendations for future Phase I trials. *J Pharmacol Pharmacother* 7, 120-126.
- Mallet, C., Dubray, C., Duale, C., 2016. FAAH inhibitors in the limelight, but regrettably. *Int J Clin Pharmacol Ther* 54, 498-501.
- Manzanares, J., Julian, M., Carrascosa, A., 2006. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol* 4, 239-257.

20. Matsuda, L.A., Lolait, S.J., Brownstein, M.J., Young, A.C., Bonner, T.I., 1990. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346, 561-564.
21. Muccioli, G.G., 2010. Endocannabinoid biosynthesis and inactivation, from simple to complex. *Drug Discov Today* 15, 474-483.
22. Nagy-Grocz, G., Laborc, K.F., Veres, G., Bajtai, A., Bohar, Z., Zadori, D., Fejes-Szabo, A., Spekker, E., Vecsei, L., Pardutz, A., 2017a. The Effect of Systemic Nitroglycerin Administration on the Kynurenine Pathway in the Rat. *Frontiers in Neurology* 8.
23. Nagy-Grocz, G., Tar, L., Bohar, Z., Fejes-Szabo, A., Laborc, K.F., Spekker, E., Vecsei, L., Pardutz, A., 2016. The modulatory effect of anandamide on nitroglycerin-induced sensitization in the trigeminal system of the rat. *Cephalalgia* 36, 849-861.
24. Nagy-Grocz, G., Zador, F., Dvoracska, S., Bohar, Z., Benyhe, S., Tomboly, C., Pardutz, A., Vecsei, L., 2017b. Interactions between the Kynurenine and the Endocannabinoid System with Special Emphasis on Migraine. *Int J Mol Sci* 18.
25. Nozaki, C., Markert, A., Zimmer, A., 2015. Inhibition of FAAH reduces nitroglycerin-induced migraine-like pain and trigeminal neuronal hyperactivity in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 25, 1388-1396.
26. Okamoto, Y., Tsuboi, K., Ueda, N., 2009. Enzymatic formation of anandamide. *Vitam Horm* 81, 1-24.
27. Palazzo, E., de Novellis, V., Petrosino, S., Marabese, I., Vita, D., Giordano, C., Di Marzo, V., Mangoni, G.S., Rossi, F., Maione, S., 2006. Neuropathic pain and the endocannabinoid system in the dorsal raphe: pharmacological treatment and interactions with the serotonergic system. *Eur J Neurosci* 24, 2011-2020.
28. Palazzo, E., Luongo, L., Novellis, V., Rossi, F., Maione, S., 2010. The Role of Cannabinoid Receptors in the Descending Modulation of Pain. *Pharmaceuticals (Basel)* 3, 2661-2673.
29. Pardutz, A., Krizbai, I., Multon, S., Vecsei, L., Schoenen, J., 2000. Systemic nitroglycerin increases nNOS levels in rat trigeminal nucleus caudalis. *Neuroreport* 11, 3071-3075.
30. Pini, L.A., Guerzoni, S., Cainazzo, M.M., Ferrari, A., Sarchielli, P., Tiraferri, I., Ciccarese, M., Zappaterra, M., 2012. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain* 13, 677-684.
31. Rossi, C., Pini, L.A., Cupini, M.L., Calabresi, P., Sarchielli, P., 2008. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol* 64, 1-8.
32. Sarchielli, P., Pini, L.A., Coppola, F., Rossi, C., Baldi, A., Mancini, M.L., Calabresi, P., 2006. Endocannabinoids in Chronic Migraine: CSF Findings Suggest a System Failure. *Neuropsychopharmacology* 32, 1384.
33. Steiner, T.J., Stovner, L.J., Birbeck, G.L., 2013. Migraine: the seventh disabler. *The Journal of Headache and Pain* 14, 1.
34. Tajti, J., Szok, D., Majlath, Z., Tuka, B., Csati, A., Vecsei, L., 2015. Migraine and neuropeptides. *Neuropeptides* 52, 19-30.
35. Ueda, N., Tsuboi, K., Uyama, T., Ohnishi, T., 2011. Biosynthesis and degradation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Biofactors* 37, 1-7.
36. Vamos, E., Pardutz, A., Varga, H., Bohar, Z., Tajti, J., Fulop, F., Toldi, J., Vecsei, L., 2009. 1-kynurenine combined with probenecid and the novel synthetic kynurenic acid derivative attenuate nitroglycerin-induced nNOS in the rat caudal trigeminal nucleus. *Neuropharmacology* 57, 425-429.
37. Wotherspoon, G., Fox, A., McIntyre, P., Colley, S., Bevan, S., Winter, J., 2005. Peripheral nerve injury induces cannabinoid receptor 2 protein expression in rat sensory neurons. *Neuroscience* 135, 235-245.

Significance of the endocannabinoid system in migraine

Based on the traditional pain-relieving effect of Cannabis species an endogenous cannabinoid-like system was discovered in the human body. Endocannabinoids have important role in the homeostasis of the body, such as stress response and mood control, feeding behaviour, energy balance and metabolism, immunological processes, and also play important role in controlling pain processing. Previous studies suggested that an endocannabinoid dysfunction, namely endocannabinoid deficit, might contribute to the development of migraine and its chronification. Although, the exact nature of the relationship between migraine and endocannabinoid system is not fully understood yet, in this brief review we summarise research results suggesting that the endocannabinoid system may be a potential drug target in the migraine therapy.

Keywords: migraine, endocannabinoid system, genetics, therapy, stress