

A KENDER HATÓANYAGÁTÓL AZ AGYI HÍRVIVŐKIG

Az elmúlt pár évben derült ki, hogy az indiai kender fő hatóanyagához hasonló, de szervezetünk által létrehozott molekulák, az úgynevezett endokannabinoidok és a hozzájuk kapcsolódó szignalizáció kulcsszerepet tölt be a szinaptikus kommunikáció szabályozásában. E molekuláris jelátviteli út vonal meglehetősen ősi és erőteljesen konzervált; a gerincvelőtől az agykéregig azonos séma szerint épül fel, s negatív visszacsatolás révén nyújt védelmet a túlzott ingerületátvivő anyag felszabadulása okozta sejtpusztulástól. Az útvonal jobb megismerése és specifikus modulációja számos új terápiás módszert adhat kezünkbe, melyeket neurológiai megbetegedések és zavarok kezelése esetében alkalmazhatunk majd sikerrel.

A magyar agykutatás több mint száz éves múltra tekint vissza, s ez idő alatt számtalan kiváló tudóst adott a világnak, elég csak Apáthy István, Lenhossék Mihály, Szentágothai János vagy a jelen nagyjai közül Somogyi Péter, Buzsáki György és Freund Tamás nevére gondolni. Ennek tükrében nem meglepő, hogy a GreteLundbeck Európai Agykutatási Alapítvány által életre hívott *Agy Díjat* (BrainPrize) elsőként az utóbbi három magyar kutató nyerte el 2011-ben.

Napjaink idegrendszeri kutatásainak egyik forró pontja („hot spot”) a lipidoldékony ingerületátvivő anyagok jobb megismerése. Ezekkel sokáig nem foglalkoztak, ugyanis azt gondolták, hogy a szignált közvetítő molekuláknak vízoldékonyaknak kell lenniük, hogy könnyen átjuthassanak a sejtek között, mely teret főleg a víz tölti ki. Amikor azonban elkezdődött az *endokannabinoidok* kutatása, megdőlt a biológia ezen dogmája is. A

lipidszerű átvivő anyagoknak nem kell szinaptikus vezikulumokban tárolódnia; előanyagként a sejtthártyába épülve foglalnak helyet, és csak akkor szintetizálódnak, ha az szükséges. Még meglepőbb felfedezés volt az, hogy az endokannabinoidok *negatív visszacsatolás* útján fejtik ki hatásukat, vagyis a posztzinaptikus oldalon keletkeznek, de hatásukat a preszinaptikus oldalon fejtik ki. Rengeteg kérdés adódik: egyáltalán hogyan történt az endokannabinoidok és a hozzájuk kapcsolódó szignalizációs út felfedezése? Hol helyezkednek el a receptorok? Milyen a jelpálya felépítése? Mi a belső kannabinoidmolekulák fiziológiai és kórélettani jelentősége?

Elsőre talán meglepő, de a hallucinációkat, különféle víziókat és memóriazavarokat okozó delta-9-tetra-hidro-cannabinol (*THC*, az indiai kender hatóanyaga) olyan vegyületekkel áll rokonságban, melyek nagyon fontos szabályozó szerepet töltenek be az idegrendszerben. Agyunk belső kannabinoidjai az

idegsejtek közötti kapcsolatok regulációjában, finomhangolásában vesznek részt. A THC izolálására még 1964-ben került sor, majd 30 évvel később egy hozzá kísértetiesen hasonló szerkezetű anyagot is sikerült elkülöníteni, azonban nem egy növényből, hanem az agyból. Az is kiderült, hogy az anyag hatása szinte teljesen megegyezik a marihuána által kiváltottal. Ezen tulajdonsága miatt a talált *anandamid* (arachidonoyl-ethanolamid) nevet kapta, mely a szanszkrit „*ananda*”, vagyis boldogság szóból származik.

Nemsokkal ezután kiderült, hogy van egy jóval gyakoribb belső kannabinoid is, a 2-AG (2-arachidonoyl-glycerol). Ezek után már világos volt, hogy a külső kannabinoidok az endokannabinoidok receptorain (CB) tudnak megkötődni, majd hatásukat kifejteni. Az idegrendszer endokannabinoidjai a CB1-es receptorokhoz kapcsolódnak, míg a nemrég leírt CB2-es receptorok az immunrendszer sejtjein található és szervezetünk védelmi rendszerének működésében vesznek részt. A

szóban forgó molekulák és recepto-
rok megtalálhatóak a gerincvelőtől
kezdve egészen az agykéregig, így
minden idegrendszeri funkciónál
fontos szerepük van.

Sokáig szinte dogmaként tartotta
magát az a nézet, hogy az idegsej-
tek közötti információátadás csak
egyirányú lehet, vagyis a jelet küldő
sejt szinaptikus vezikulumai meg-
felelő inger hatására kiürülnek: a
szinaptikus részbe juttatják tartalmu-
kat, majd azok a fogadó sejt memb-
ránján megkötődnek, és bonyolult
kaskádfolyamatok révén fejtik ki
hatásukat. Freund Tamás, Katona
István és munkatársaik 1999-ben
írták le, hogy a kannabinoid-
receptorok (CB1) a preszinaptikus
oldalon található és a szinaptikus
hólyagocskák kiürülését szabályoz-
zák. Ebben nincs semmi meglepő,
azonban évekkel később kiderült,
hogy az endokannabinoidok termelődése a posztzinaptikus sejthez
kapcsolható. Ezen felfedezés vég-
leg érvénytelenítette azt a felfo-
gást, hogy szinapszison belül csak
egyirányú jelátvitel lehetséges. Ez a
retrográd szignalizáció egy nagyon fi-
nom szabályozásra ad lehetőséget: a
posztzinaptikus idegsejt szabályoz-
hatja a preszinaptikus sejtől szár-
mazó hírvivők felszabadulását.

Felmerül a kérdés, hogy mely ideg-
rendszeri sejteken és azokon pon-
tosan hol helyezkednek el CB1-es
receptorok? Kezdetben úgy gondol-
ták, hogy a CB1-receptor gátló ideg-
sejtek nyúlványain található meg,
mígnem 2006-ban Katona István
és munkatársai ki nem mutatták
előfordulásukat *glutamáterg serkentő
idegsejtvégződéseken* is. Kiderült az is,
hogy a CB1-receptorok száma össze-
vethető a két fő idegi átvivő anya-
got, a serkentő
glutamátot és

2011-es Agy Díjat magyar kutatók kapták



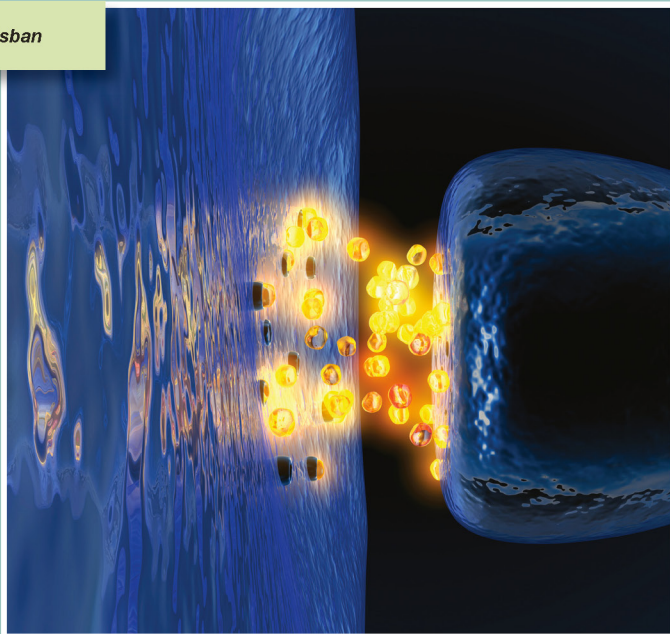
Jelátvitel szinapszisban

a gátló GABA-t
(gamma-amino-
vajsavat) kötő re-
ceptorok számá-
val. Nagyon való-
színű tehát, hogy
ez a viszonylag későn
felfedezett jel-
átviteli út szinte az
összes szinaptikus
kapcsolat műkö-
désébe beleszól.

Egy szinapszis
esetében a jelát-
vivő felszabadu-
lása olyan mérté-
kű is lehet, mely
már károsíthatja
vagy akár el is
pusztíthatja a fo-
gadó idegsejtet. Elég csak a túl-
zott serkentésből fakadó *glutamát
excitotoxicitásra* gondolni. Ilyenkor
az ingerületátvivő anyagok el-
árasztják a szinaptikus részt, szinte
kifolyanak a szinapszis oldalán. Ezt
a „túlsordulást” érzékelik speciá-
lis jelfogók, receptorok, s ez végül
endokannabinoidok termelődéséhez
fog elvezetni, melyek megkötődnek
a kibocsátó sejt membránján a CB1-
kannabinoid receptorokon, s csök-
kentik a szinaptikus vezikulumok ki-
ürülését, így védve a posztzinaptikus
sejteket a károsodástól.

Vajon milyen következményei
lesznek annak, ha ez a visszacsatoló
rendszer sérül? Amennyiben az agyat
vagy más idegrendszeri területet káro-
sodás ér, idegsejtpusztulástól kell tartani.
Ilyenkor az ép endokannabinoid-rendszer
megmentheti a sejteket a túlzott glutamát
felszabadulástól és az általa kiváltott
citotoxicitástól.

Azt is megfigyelték,
hogy a *frontális lebeny
epilepsziában* (FLE) szen-
vedő betegek agyában
jelentősen alacsonyabb a CB1-
receptorok kifejeződésének mérté-
ke. Könnyű belátni, hogy a sérült
endokannabinoid-jelpálya nem
tudja lecsillapítani a túlzott in-
gerületátvivő-anyag felszaba-
dulásából fakadó rohamokat.
Sőt a rohamok a szignalizációs



útvonal elemeinek további sérü-
lését okozzák, mely még jobban
súlyosbíthatja a helyzetet. Sajnos,
egyelőre csak olyan gyógyszerek
állnak rendelkezésre, melyek nem
a kannabinoid-rendszer működésé-
re fejtik ki hatásukat, és a betegek
harmada esetén semmilyen jótékony
hatást nem tudtak feljegyezni, rá-
adásul a mellékhatások még jobban
megkeserítik a páciensek életét. Első
elgondolásra logikus lenne növelni
az endokannabinoid 2-AG-szintjét
epilepsziások agyában, ezzel aktivál-
va a CB1-es receptorokat, mely vé-
gül elvezetne a serkentés lesza-
bályozásához és a rohamok erősségének,
számának csökkenéséhez. Azonban
elég csak a *tolerancia* jelenségére
gondolni, hogy elvesssük eme ötletet.
Ismert, hogy a receptorok hosszú
ideig történő aktivációja esetében a
sejt feleslegesnek fogja tartani azo-
kat, és visszavonja azokat a sejt fel-
színéről, így a megnövelt 2-AG szint
egy idő után tovább csökkentené a
meglévő CB1-receptorok számát,
éppen ellentétes hatást kifejtve, mint
amit szeretnének. Mindezek ellené-
re a kutatók úgy gondolják, hogy
az endokannabinoid-jelpálya jobb
megismerése számos, az epilepszia
és egyéb betegségek kezelésében ha-
tásos gyógyszer kifejlesztéséhez fog
hozzájárulni.

BELLÁK TAMÁS