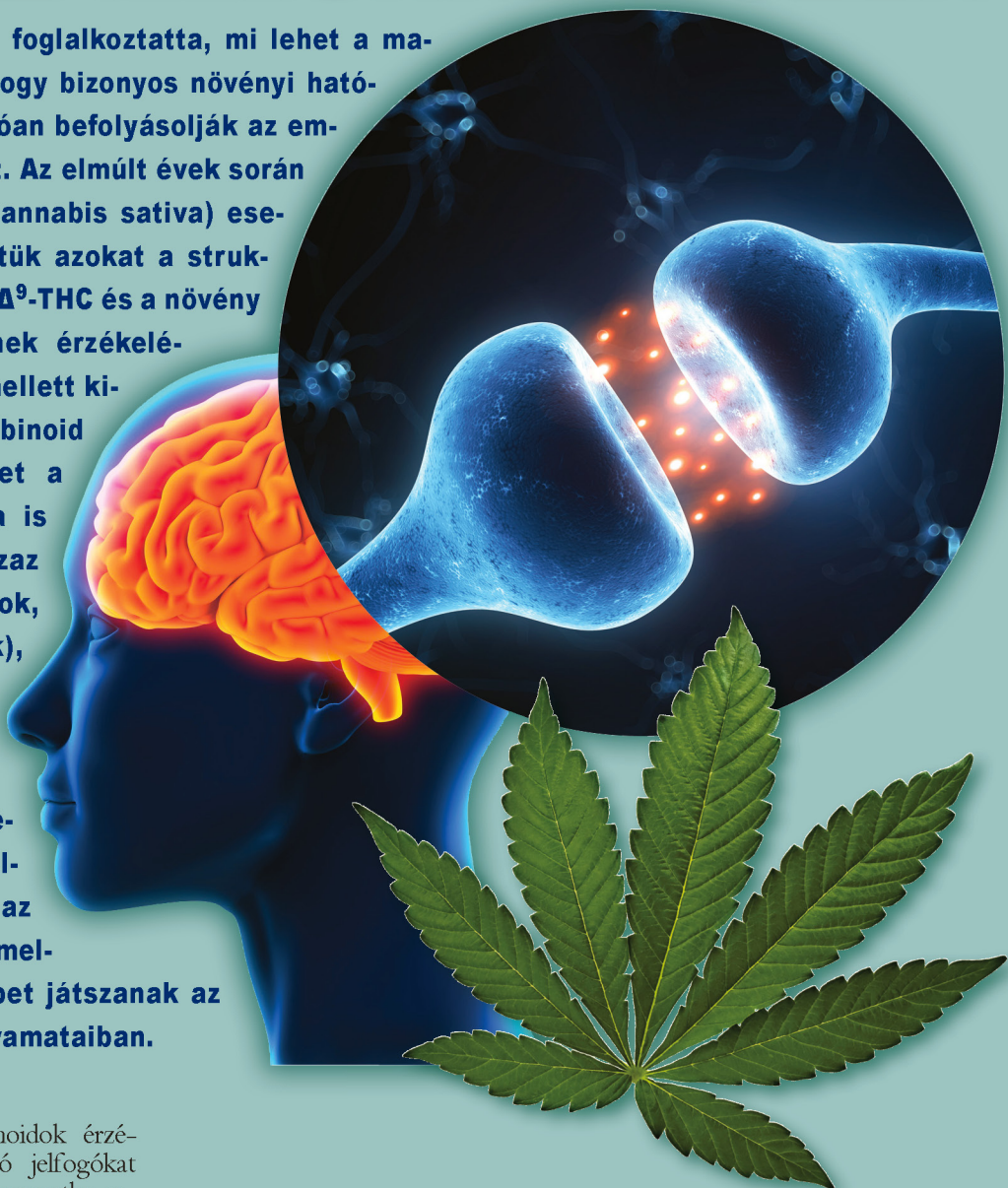


BELSŐ KANNABINOIDOK ÉS AZ IMMUNRENDSZER

A kutatókat régóta foglalkoztatta, mi lehet a magyarázata annak, hogy bizonyos növényi hatóanyagok mélyrehatóan befolyásolják az emberi agy működését. Az elmúlt évek során az indiai kender (*Cannabis sativa*) esetében is megismertük azokat a struktúrákat, amelyek a Δ^9 -THC és a növény más komponenseinek érzékelésére hivatottak. Emellett kiderült, hogy kannabinoid jellegű vegyületeket a szervezetünk maga is előállít (endogén, azaz belső kannabinoidok, endokannabinoidok), és ezeknek az anyagoknak jóval sokrétűbb a szerepük, mint azt feltételeztük volna. A belső kannabinoidok az idegi működések mellett jelentős szerepet játszanak az immunrendszer folyamataiban.



Az endokannabinoidok érzékelésére szolgáló jelfogókat jelenleg két fő csoportba sorolják: az úgynevezett CB1-receptorok főképp az idegrendszerben vannak jelen, míg a CB2-receptorokat inkább az immunrendszer sejtjei hordozzák, de kis mennyiségben az agyszövetben is megtalálhatóak. Az ezekhez kapcsolódó, szervezetünk által termelt molekulák közül elsőként az anandamidot ismertük meg, amely

a szanszkrit „ananda”, azaz belső boldogság kifejezés után nyerte a nevét. Egy másik endokannabinoid, a 2-arachidonoil-glycerol (2-AG) pedig meghatározó szerepet játszik a szinapszisok élettani működésében: egy Freund Tamás által vezetett munkacsoport elsőként demonstrálta, hogy a klasszikus, preszinaptikustól a

postszinaptikus membránig irányuló jelátvitel mellett létezik egy rendhagyó, ellentétes irányban zajló információáramlás is, amely a 2-AG segítségével valósul meg. A két leginkább kutattott endogén kannabinoid előállításában és lebontásában öt enzimet kell megemlítenünk. A NAPE-szelektív foszfolipáz D az anandamid szintézi-

sét, a zsírsav-amid hidroláz pedig a lebontását segíti elő. Az sn-1-szelektív α és β diacilglicerol-lipáz felel a 2-AG előállításáért, míg a lebontást a monoacilglicerol lipáz végzi.

Említettük, hogy a CB2-receptorok főként immunsejtek felszínén találhatóak, és ezáltal az immunválasz szabályozásában működnek közre. CB2-receptor elsősorban G-fehérje kapcsolt jelátviteli útvonalban vesz részt, aktiválódása a gátló típusú $G_{i/o}$ -fehérjével való kapcsolódáshoz vezet. Az ilyen típusú jelátvitel során az adenilát cikláz enzim működése blokkolódik, és így csökken a cAMP szint, amely végső soron a protein kináz A (PKA) gátlásában összpontosul. Mivel az aktív PKA foszforilálja a cAMP válasz-elem-kötő fehérjét, amely több, az immunsejtek túlélését, osztódását és érését elősegítő gén kifejeződését szabályozza, a PKA gátlásának eredménye az immunválasz gátlása lesz. Mindazonáltal a CB2-es szignalizáció aktiválhatja a $G_{\beta\gamma}$ alegységen keresztül a mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) útvonalat is, elősegítve a sejtek vándorlását, osztódását és esetlegesen a programozott sejthalál folyamatát. A CB2-szignalizáció tehát egyaránt fokozhatja és gátolhatja a különböző immunsejtek funkcióját, attól függően, hogy melyik útvonal aktiválódása kerül előtérbe.

Több tanulmány foglalkozik az anandamid és a 2-AG immunsejtekre kifejtett hatásával, emberi és egérből származó sejtek esetében is számos eredményt közöltek.

A veleszületett immunitás az első védelmi vonalat jelenti a különböző káros behatásokkal szemben. Ugyanakkor az idegen elemektől való védelem – a szerzett immunitástól eltérően – nem specifikus és nem alakul ki immunológiai memória sem. A sejtes elemek közül a legfontosabbak a neutrofil granulociták, illetve a kórokozók bekebelezésére (fagocitózis) képes monociták/makrofágok, ame-

lyek a fagocitózis mellett szabadgyökök, fehérje-lebontó enzimek, illetve a gyulladásos válaszra ható anyagok, az úgynevezett citokinek termelésé-

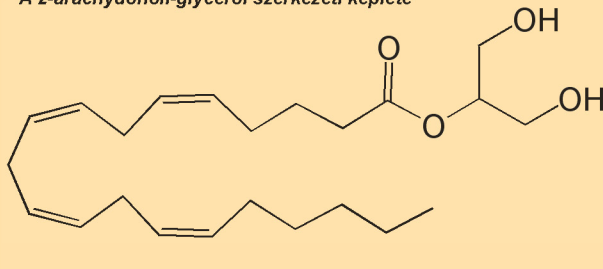
lációs molekulák érzékenységet, amely ezen sejtek által történő antigén-bemutatók során az egyik leglényegesebb molekulapár, a 2-AG pedig elősegíti mind az érett, mind az éretlen dendritikus sejtek fertőzés helyére történő vándorlását, valamint hatására a naiv T-sejt populációt helper-T⁺ irányba tolják el. Emberben azonban anandamid hatására gátlódik a dendritikus sejtek naiv T-sejtekre előbbiekben leírt hatása.

Az endokannabinoidok emberből származó neutrofil granulocitákra kifejtett hatásáról nagy mennyiségű adat gyűlt össze, azonban hasonló információk nem állnak rendelkezésre egérből származó sejtekről. Anandamid hatására lecsökken a neutrofil sejtek migrációja, csökken szabadgyök-termelésük, ellenben fagocitáló képességük megnövekszik. A 2-AG hatása a neutrofil sejtekre inkább aktiváló, stimulálja a mieloperoxidáz expressziót, ami nélkülözhetetlen az antimikrobiális szabadgyökök termeléséhez és elősegíti a neutrofil granulociták granulomáinak környezetbe ürülését, melyek tartalmazzák ezen szabadgyököket.

Látható, hogy az endokannabinoid rendszer hatása különböző származású és típusú sejtfeleségek között igen eltérő lehet. Az immunválasz kimenetelét tovább bonyolíthatja ezeknek a sejteknek az egymásra gyakorolt hatása, valamint a különböző endokannabinoidok kölcsönhatásai is megváltoztathatják egy-egy sejt típus funkcióját. Az endokannabinoidok az immunrendszer működésében betöltött szerepe ugyanakkor vitathatatlan és egyre nagyobb érdeklődés övezi ezt a területet. Az endokannabinoid rendszer feltárása tehát újfajta terápiás eljárások kifejlesztését alapozhatja meg, természetesen a pszichoaktív alapvegyületek szerkezetének módosításával illetve a szintézist és lebontást végző enzimek befolyásolásával.

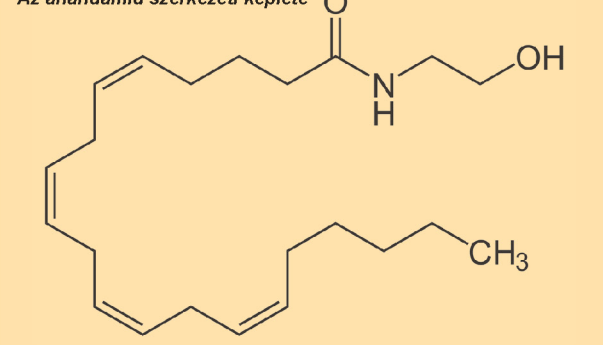
PAPP CSABA GERGŐ
SZLÁVICZ ESZTER

A 2-arachydonoil-glycerol szerkezeti képlete



lyel óvnak a különféle támadóktól. A természetes immunitás elemei között nem szabad megfedkezünk a dendritikus sejtekről sem, amelyek a szervezet számára idegen struktúrák (antigének) bemutatására szakosodott sejtek.

Az anandamid szerkezeti képlete



Az anandamid hatása egérből származó makrofágokon egyértelműen gyulladás gátló, mivel anandamid hatására lecsökken olyan gyulladást elősegítő anyagok termelődése, mint a nitrogén-monoxid, IL-6, IL-12 és IL-23 citokineké, valamint megnövekszik a gyulladásgátló molekulák termelődése (IL-10, CD200R). A 2-AG hatása viszont nem egyértelmű, ugyan gátolja a TNF- α és az IL-6 termelődését, valamint a makrofágokat a gyulladást csökkentő M2 altípusa kerül túlsúlyba, másrészt azonban megnöveli a gyulladásos válaszreakcióért felelős nitrogén-monoxid termelődését.

Dendritikus sejtek esetében különbözőképpen reagálnak az endokannabinoidokra az egér és emberi eredetű sejtek. Egérben az anandamid megnöveli a CD80/CD86 ko-stimu-