

Drogok, opiátok, endogén kannabinoidok és
receptormediálta folyamatok a központi
idegrendszerben

A neuron-tan



Camillo Golgi

VS



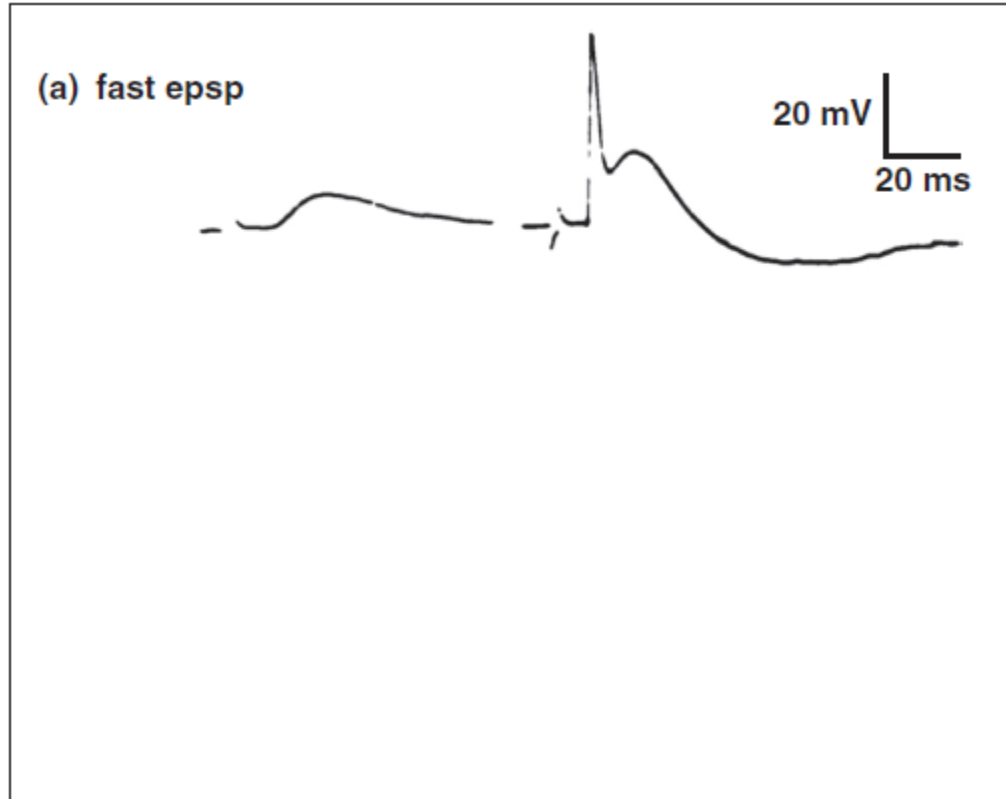
Ramón y Cajal



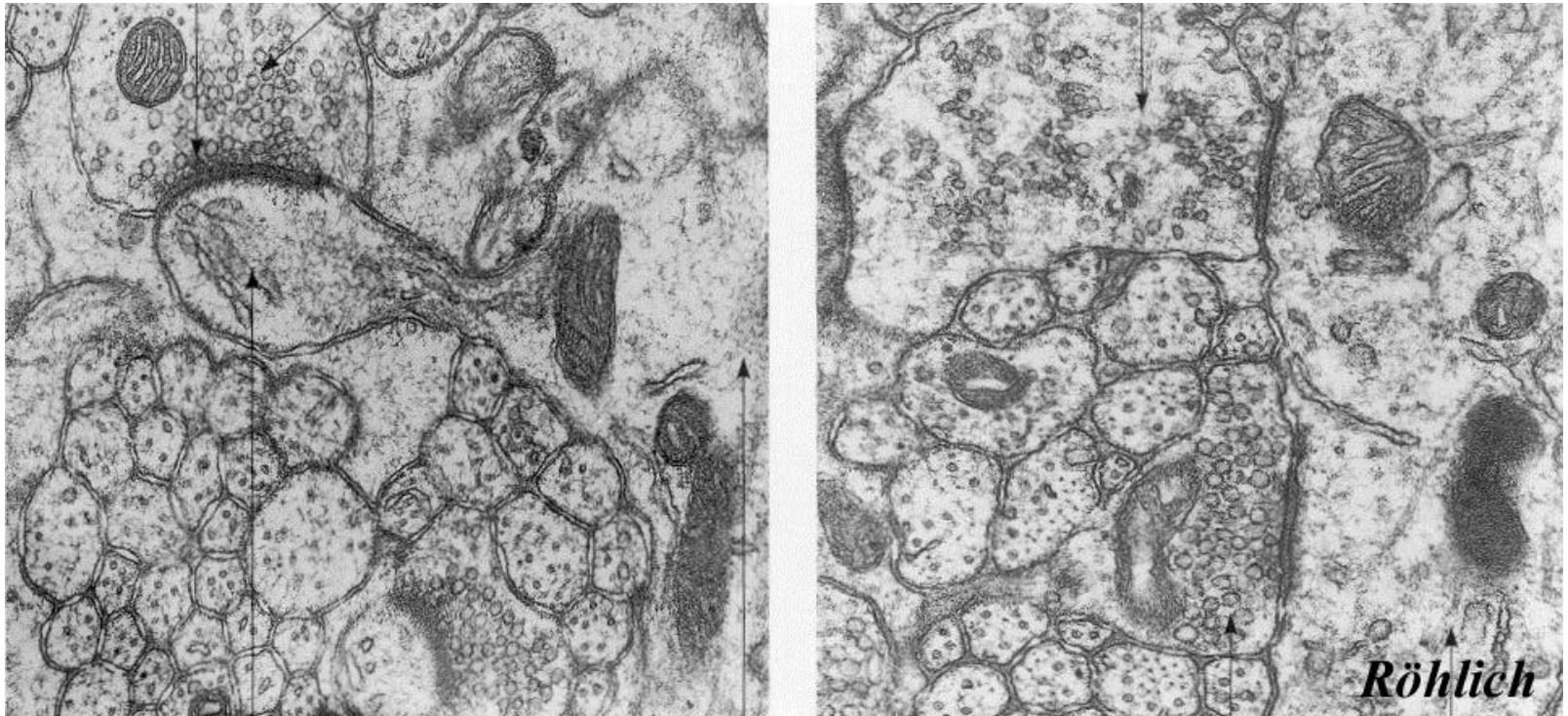
Lenhossék Mihály

A Dale-elv

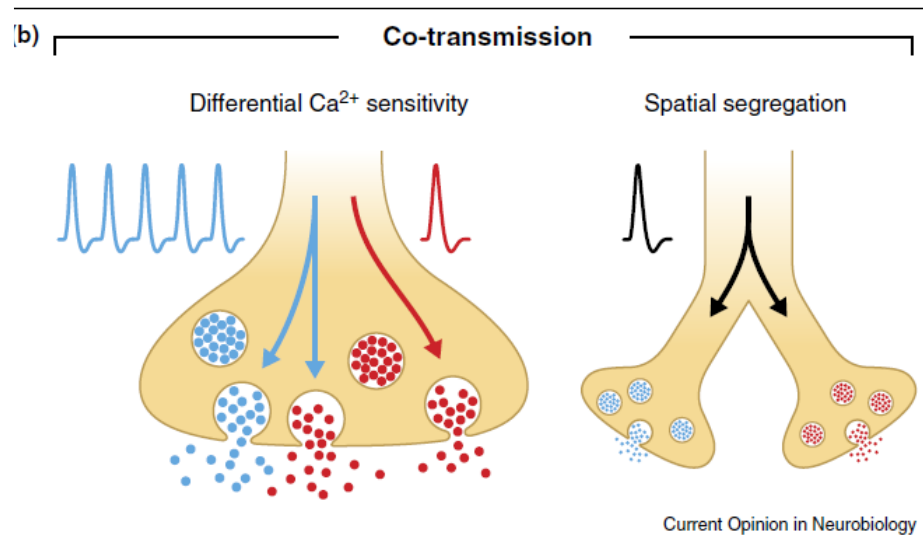
„egy neuron, egy transmitter”



A szinapszis

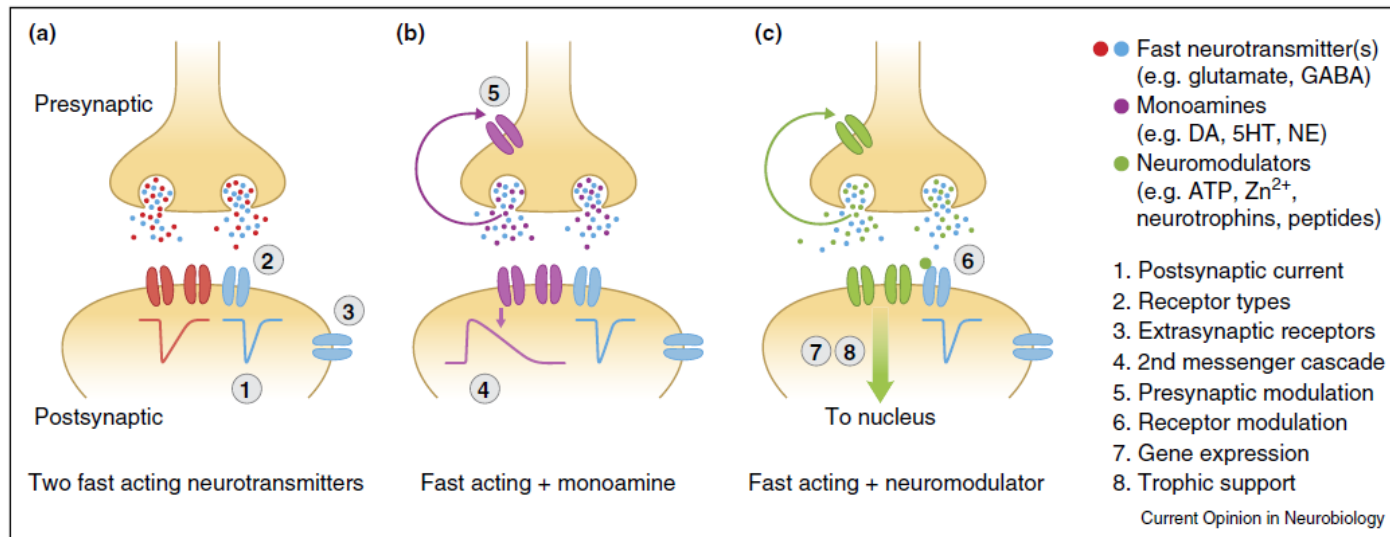


Co-release és co-transmissio



Co-transmissio:
Térbeli segregatio
Különböző kalcium-érzékenységek

A co-release sokfélesége és hatása



Kannabinoid kutatás – „The hippie science”

Zsákmány és ragadozó

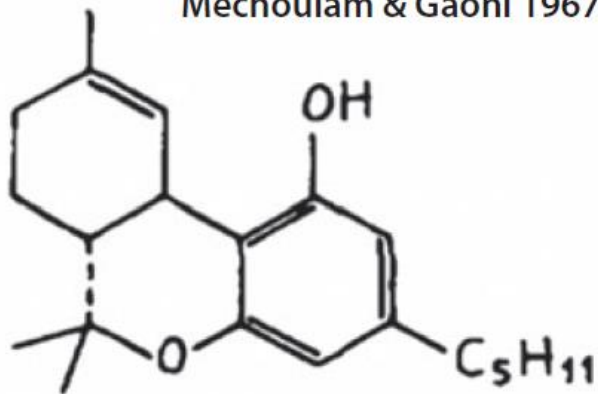
allelokemikáliák – cannabis sativa

kb. 70 phytocannabinoid

Δ^9 -THC

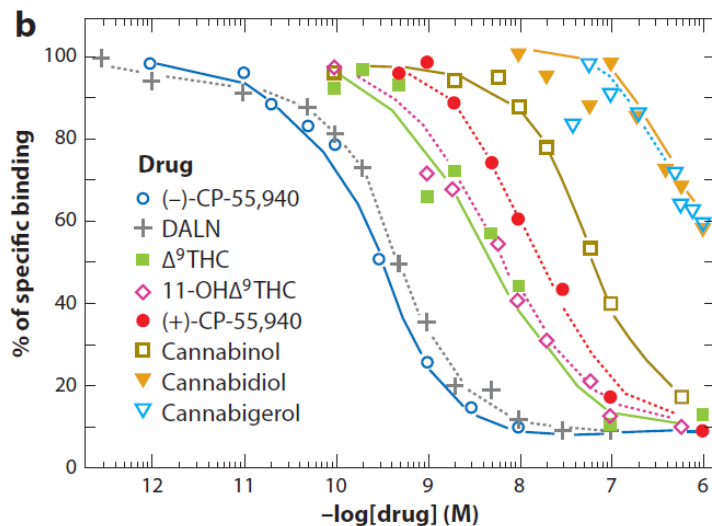
A ligand

Original drawing by
Mechoulam & Gaoni 1967



Anekdotából tudományos tény
természetes ligand azonosítása,
kísérletes felhasználása

A receptor

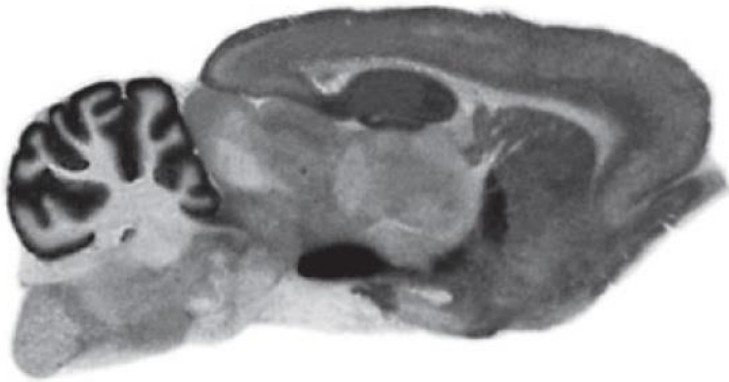


$[^3H]$ -CP55,940 (Devane és Howlett, 1990)
*radioaktívan jelölt szintetikus cannabinoid
adenilát-cikláz G-proteinen történő gátlása*

Létezik egy endocannabinoid rendszer

Kannabinoid kutatás

Melyik agyi régióban kötődik?

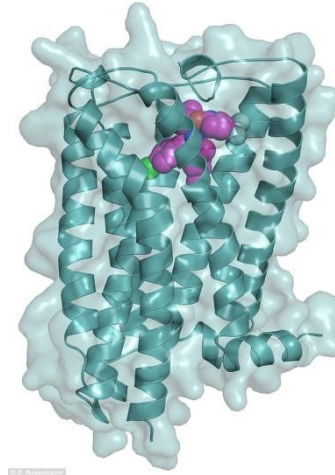


Radioligand binding assay

1. *Neuronon*
2. *Viselkedéssel kapcsolatos régiókban*
3. *Fajok közötti hasonlóság*
4. *GABA, Glu és DA denzitáshoz hasonló*

Σ : *Kémiai neurotranszmisszió*

A receptor



Molekuláris azonosítása (Matsuda, 1990)

1. *G-protein kapcsolt*
2. *98% megőrzöttség*

Munro, 1993

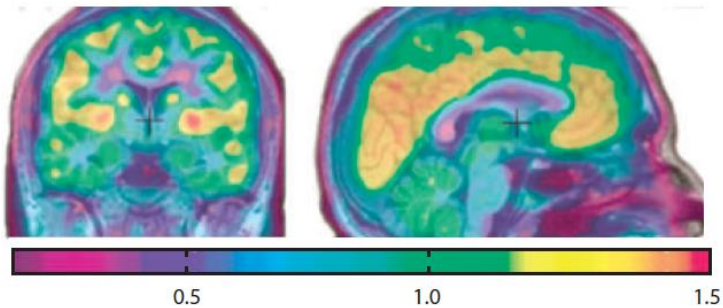
Van egy másik is...

1. *CB₁R és CB₂R között 44% homológia*

Kannabinoid kutatás

THC – CB₁R

Human



Inverz agonista radioaktív
ligand – PET

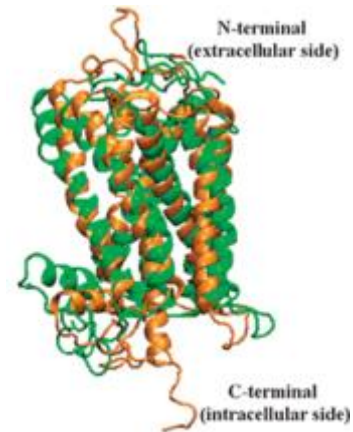
Huntington-kór

Temporalis epilepsia

CB₁R down-regulatio

cannabis fogyasztókban

CB₂R

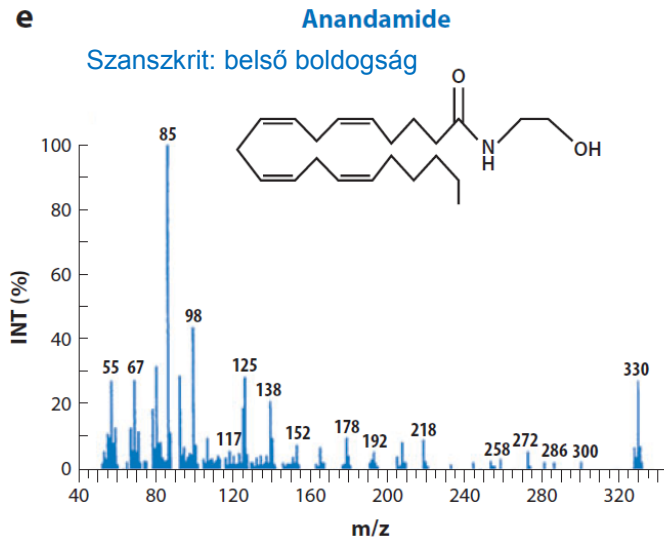


Immunrendszer

Idegrendszer

Valami hiányzik

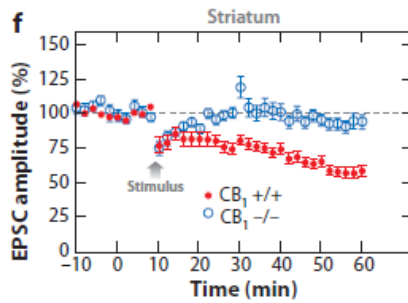
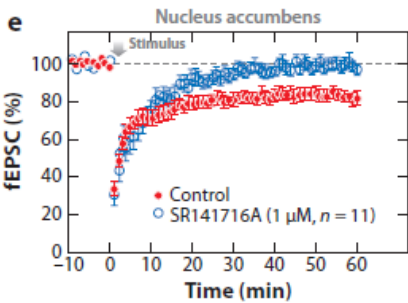
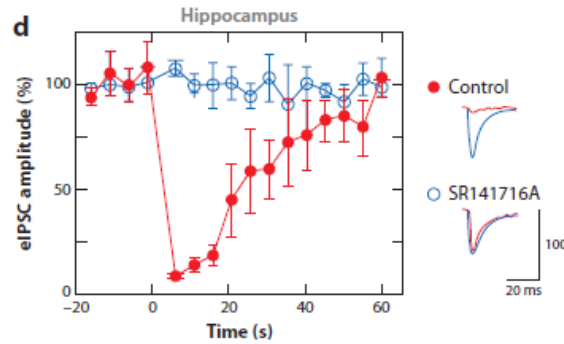
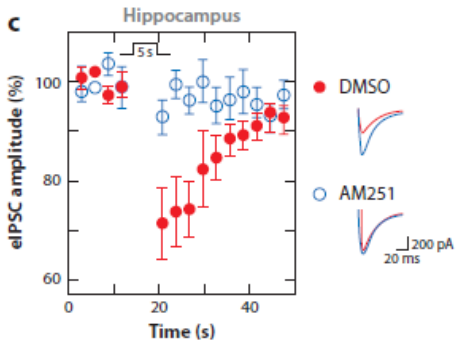
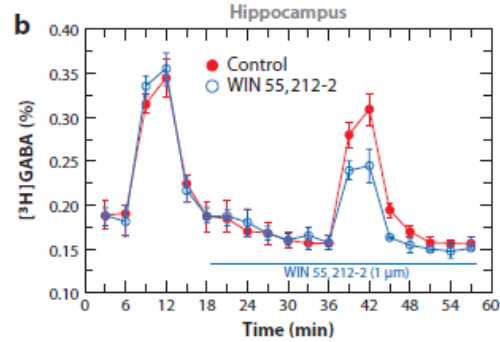
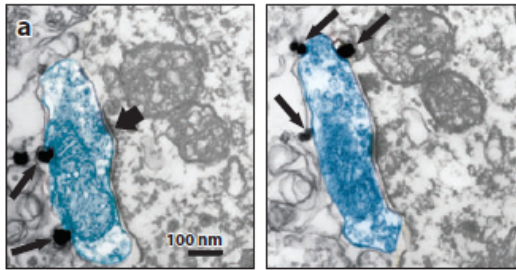
Endogén ligandok – a lipofil frakcióban



Devane, 1992

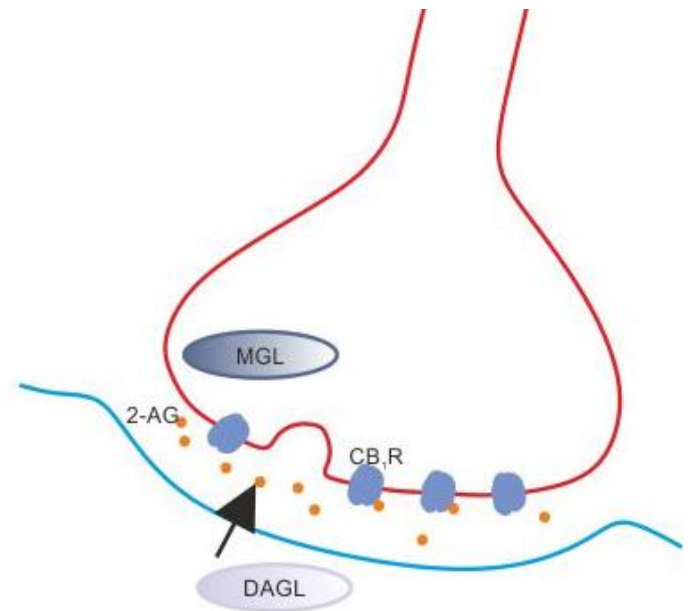
1. Depresszióban szintje csökken
2. Hidrolízisének gátlása antidepresszív hatású
3. Partialis agonista
4. pmol/gramm agyszövet

Retrográd jelrendszer – „on demand”



Lipofil – hogyan terjed?

Szintetizáló és lebontó enzimek
Gátlásuk megváltoztatja az
ECB jelátvitelt – DAGL és MGL



Retrográd visszajelző (feedback) jelrendszer

Endogén cannabinoidok – a konszenzus molekulák

Takarékosság

Etanolamin, glycerol, arachidonsav – tipikus metabolitok

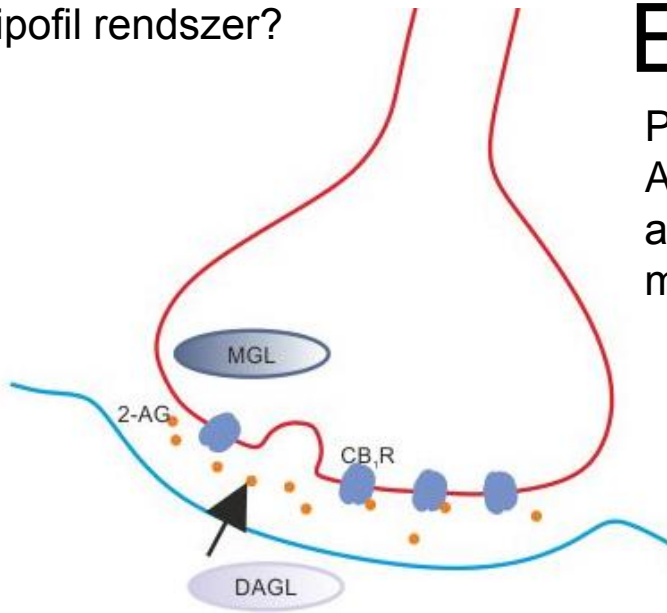
Legalább öt biogenesis út

Anandamide – 2AG

szegregáció neuron szinten

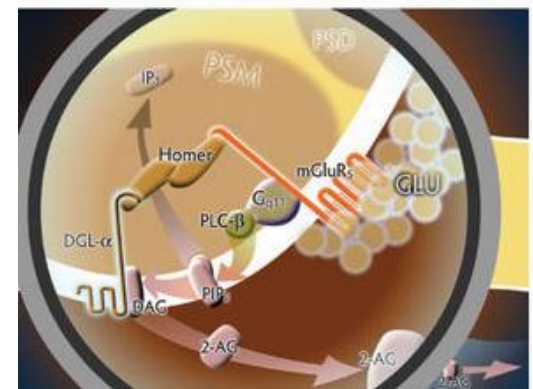
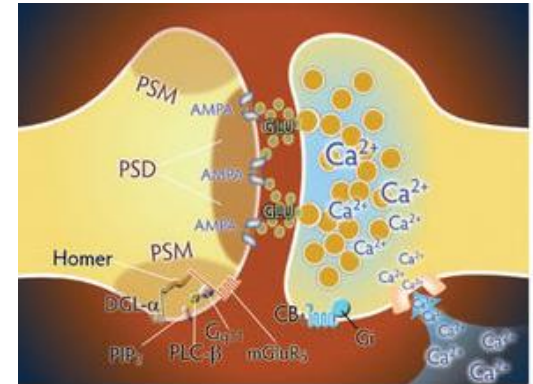
Probléma:

Miért egy lipofil rendszer?



ELÉG!

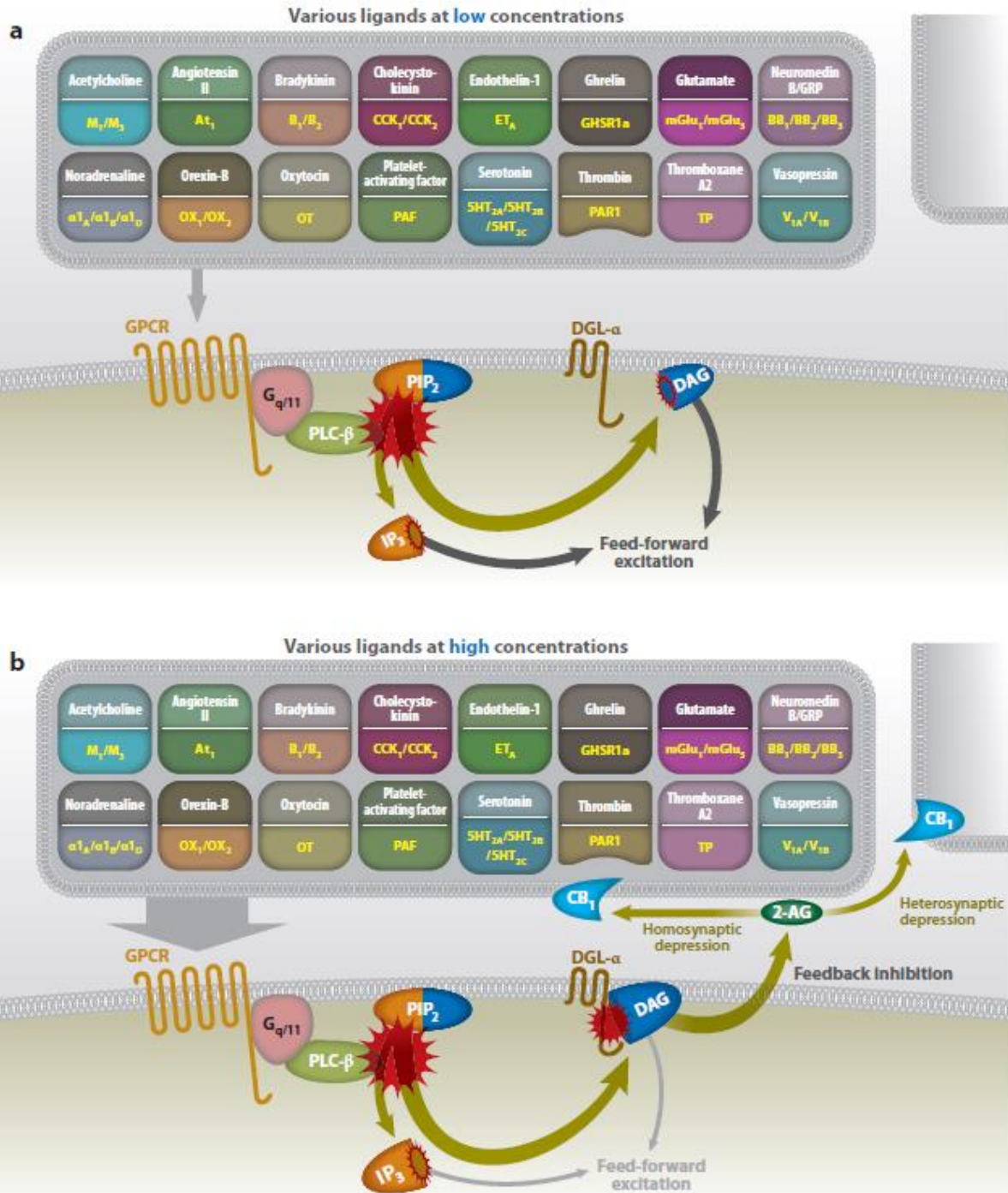
PSM
A preszinaptikus
aktivitás
monitorozása



Retrográd visszajelző (feedback) jelrendszer

Endogén cannabinoidok – a konszenzus molekulák

Pl. epilepszia (synaptic circuit breaker)



Komplex jelátvitel

Nem csak CB₁R és CB₂R-n hat.
- 5-HT₃, Gly, nAChR TRPV1, GPR55

Receptor heteromerizáció
Komplexitás az ECB jelátvitelben
D₂R, μ-opioid receptor,

Szinaptikus plaszticitás

Extracelluláris ECB koncentráció
- a posztzinaptikus neuron
érzékenységének beállítása

Marihuána fogyasztás

Életkor

15-30, DE 30-40

USA: 7,4% kamaszok között; terhes anyák:
10%

Európa: 0-1%

Terhességben

Hatások nem/nehezen mérhetőek
születéskor

Velőcső aplasia (csirkeembyro) –
megbecsülhetetlen

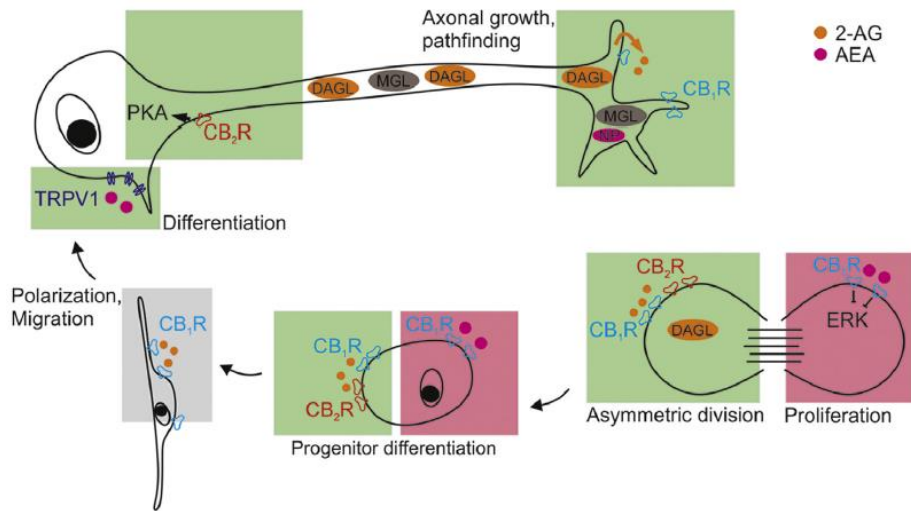
Hatás

CB₁R, CB₂R, TRPV1, GPR55, etc.

Cannabis ≠ THC



A fejlődő idegrendszerre kifejtett hatás



- Proliferáció
- Progenitor differenciálódás
- Polarizáció
- Migráció
- Differenciálódás
- Axonális növekedés

A viselkedésre kifejtett hatás

Humán adatok

CB₁R expresszió második trimeszterben,
Amygdala és hippocampus

Anyai THC → D₂R↓ az amygdalában

Éveken keresztül követett vizsgálatok
Fiúk: serdülőkorban koncentrációzavarok,
figyelemzavarok, memóriazavarok

Első és harmadik trimeszteri fogyasztás:
Gyermekkori depressziók

Patkány

Dopaminerg neuronok vagy dopamin
receptorral bíró sejtek

Hasis in utero - D₁R↓ hetekkel később

Dopamin és opioid-releváns gének
expressziója megváltozik

Perinatalis THC expozíció → magatartásbeli
változások felnőtt korban

Motoros funkciók ↓ (striatum)

Beavatkozás a szenzitív periódusban
(neuronok érése és differenciálódása)
Neurotranszmitterek trophicus hatása

Az opioid rendszerrel karöltve

Opioid rendszer

Endogén opioid szintézis

Enkefalin, endorfin, dinorfin

μ , σ , κ -receptorok

Nocicepció, motoros kontroll, érzelmi reakciók, kognitív funkciók, *megerősítés*, averzió, diszfória

Exogén opiátok

morfin, kodein, heroin

Opioid és ECB rendszer kölcsönhatásai

pl. ECB indukálta enkefalin felszabadulás a mesocorticolimbikus rendszerben

(\rightarrow ECB blokádnál \rightarrow heroin-seeking \downarrow)

Emberben: prenatális THC \rightarrow magas enkefalin és opioid receptor expresszió; erősebb heroin függés, psychosis, depressio)

Skizofrénia

Pozitív tünetek

(hallucináció, belátás hiánya)

Negatív tünetek

Apátia, gondolatszegénység

Kognitív tünetek

Prefrontális kéreg

Késői fejlődés (11-18. életév)

Egyensúlyok megbomlása, interneuron

fejlődés – THC hatása

Emberben

Kamaszkori THC fogyasztás – magasabb kockázatú skizofrénia

CCK és PV interneuronok károsodása

