

CANABISUL ȘI SISTEMUL ENDOCANABINOID. EFECTE PSIHOTROPE ȘI METABOLICE

ROMANA VULTURAR, MIRCEA CUCUIANU

Disciplina de Biologie Celulară și Moleculară, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

S-au acumulat dovezi conform cărora un consum (fumat) persistent de canabis (câneșă indiană, marijuana) se soldează cu perturbări ale performanței psihomotorii, interacționând și interferând cu sistemul endocannabinoid al organismului. Efectele sunt dependente de doză și de durata consumului, iar aproximativ unul din zece consumatori devine dependent. Anomaliile psihice cauzate de canabis sunt mai accentuate în cazul persoanelor cu boli psihice preexistente, iar pacienții schizofrenici sunt deosebit de vulnerabili la canabis, care le determină recăderi și agravări ale bolii. Sistemul endocannabinoid este alcătuit din receptori specifici (CB_1 și CB_2) și din endocanabinoidele cu structură lipidică anandamida și arachidonoil glicerolul (2-AG), care acționează ca liganzi (activatori) ai receptorilor specifici. S-au identificat și enzimele care asigură sinteza, precum și enzime cu rol în degradarea endocanabinoidelor. O hiperactivare a acestui sistem duce la accentuarea senzației de foame și ca urmare la hiperfagie și obezitate, precum și la dezvoltarea unei dislipidemii aterogene. Compusul sintetic rimonabant, un blocant al receptorilor CB_1 , reduce apetitul și scade greutatea corporală, normalizând totodată spectrul lipoproteinelor plasmatică. Din păcate, rimonabant-ul determină și efecte adverse, crescând incidența stărilor depresive și/sau anxioase. Astfel de observații sugerează că sistemul endocannabinoid intervine și în asigurarea unui echilibru psihic satisfăcător și, de fapt, s-au evidențiat conexiuni între acest sistem și mediația serotoninergică din creier.

Cuvinte cheie: canabis, efecte psihotrope, sistem endocannabinoid, modificări ale metabolismului lipidic, rimonabant, depresie și anxietate.

THE CANNABIS AND THE ENDOCANNABINOID SYSTEM. PSYCHOTROPIC AND METABOLIC EFFECTS

Abstract

Evidence has been provided that a sustained use (smoking) of cannabis (indian hemp, marijuana) leads to impaired psychomotor performance, interacting and interfering with the organism's endocannabinoid system. The effects are dependent on the used dose and the duration of such a habit and about one in ten consumers may develop dependence. More accentuated adverse effects were recorded in subjects with preexistent psychiatric illness and schizophrenics were found to be particularly vulnerable to cannabis, which triggered relapses and aggravation. The endocannabinoid system includes specific receptors (CB_1 and CB_2) and the lipidic endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoilglycerol (2-AG), acting as activating ligands for the specific receptors. Enzymes ensuring the synthesis, as well as enzymes involved in the degradation of endocannabinoids were also identified. A hyperactivation of this system leads to an exaggerated appetite, hyperphagia, and subsequent obesity as well as to the development of an atherogenic dyslipidemia. The synthetic compound rimonabant, a blocker of the CB_1 receptor reduced the exaggerated appetite and the body weight, also normalising the plasma lipoprotein pattern. Unfortunately, adverse effects of such a therapy were reported emphasizing an increased incidence of

depressive and/or anxious moods. Such observations were suggesting that the endocannabinoid system may also be involved in establishing a stable satisfied mood and connexions between this system and serotonergic mediation were actually documented.

Keywords: cannabis, psychotropic effects, endocannabinoid system, lipid disorders, rimonabant, depression and anxiety.

Efecte nocive ale consumului de canabis

O dată cu intrarea României în lumea liberă (și libertină), bazată pe economia de piață care stimulează consumul, a apărut și la noi problema consumului de canabis (cânepa indiană, marijuana). Cei care vând acest produs spre a fi consumat „în mod recreațional” afirmă că ar fi mai puțin periculos, iar ca dovadă în Olanda este acceptat legal și chiar utilizat în combaterea durerii și pentru stimularea apetitului. Comercianții i-au găsit și o denumire discretă de „*produs etnobotanic*”, un termen extrem de vag, având în vedere numeroasele etnii și mult mai numeroasele varietăți botanice. O astfel de denumire ascunde însă un caracter esențial, și anume efectul exercitat de fumarea canabisului asupra activităților psihice (efect psihotrop). De fapt, studii efectuate pe un mare număr de observații bine documentate au putut demonstra că utilizarea canabisului interacționează și interferează cu sistemul canabinoid endogen (endocanabinoid) al organismului, iar prin fixarea pe anumiți centri din creier, canabinoidele produc perturbări ale performanței psihomotorii. Efectele sunt dependente de doză și de durata utilizării, iar aproximativ unul din zece consumatori devine dependent. Manifestările datorate consumului de canabis sunt mai accentuate la persoanele cu afecțiuni de natură psihică preexistente.

Efectele nedorite survin însă și la alți consumatori de canabis, cu repercusiuni asupra conducerii automobilelor, a trenurilor, precum și în pilotarea avioanelor. Se consideră că un astfel de consum ar reduce și așa-zisa „*performanță academică*” (un domeniu mai greu de evaluat și de a putea fi atribuit consumului de canabis). S-a putut însă dovedi o scădere a memoriei în cazurile de consum cronic de canabis. Chiar și mersul (locomotricitatea) poate fi perturbat în astfel de cazuri. Totodată, inhalarea fumului produs în cursul fumării unor țigări de canabis, conținând hidrocarburi poliaromatice, determină procese inflamatorii și neoplazice, precum și arteriopatii, aceste efecte sumându-se cu cele atribuite tabagismului [1-3].

Deoarece efectele psihice și psihiatrice sunt cele mai frecvente și mai importante, s-a încercat o clasificare a acestora, așa cum se arată mai jos:

a) Răspunsul de natură psihologică la consumul de canabis se manifestă într-o primă fază ca o stare de euforie, cu senzația de detașare și de relaxare, dar ulterior pot apărea anxietate, atacuri de panică și chiar stări depresive. S-a observat că aceste fenomene caracterizate printr-o

„proastă dispoziție” survin mai frecvent și mai intens în cazul femeilor. De notat că apariția unor astfel de stări și de iritabilitate îndeamnă la repetarea consumului de canabis cu efect relaxant, iar un consum din ce în ce mai frecvent și mai intens favorizează instalarea dependenței și apariția unor manifestări psihotice.

b) O situație particulară survine în legătură cu consumul de canabis practicat de persoane afectate de preexistența unor boli psihice, iar pacienții schizofrenici sunt deosebit de vulnerabili la canabis; acesta le poate declanșa recăderi sau agravări ale bolii, ajungându-se la depersonalizare, la pierderea contactului cu realitatea, panică irațională cu teama de moarte iminentă și idei paranoide, idei de persecuție și halucinații, individul putând deveni periculos pentru cei cu care vine în contact. În alte cazuri survine o delăsare excesivă cu pierderea interesului pentru muncă.

c) Manifestări psihotice pot apărea la persoane devenite dependente atunci când se oprește consumul de canabis. Acest „*sindrom de sevraj*” se instalează la aproximativ 10 ore de la oprirea consumului de canabis și ajunge la o intensitate maximă după 48 de ore, manifestându-se prin iritabilitate, insomnie, anxietate, tremor muscular, exagerarea reflexelor, accelerarea pulsului, transpirații [1-3].

Așa cum s-a menționat, canabisul interacționează cu endocanabinoidele organismului, fie potențându-le activitatea, fie interferând cu activitatea enzimelor implicate în sinteza sau în degradarea acestor compuși lipidici, precum și cu legarea lor la nivelul unor receptori. Ca urmare, se cuvine o prezentare succintă a sistemului endocanabinoid.

Structura și modul de acțiune a sistemului endocanabinoid

Detectarea unor canabinoide botanice, ca de exemplu Δ -9-tetrahydrocannabinol-ul, a dus la descoperirea sistemului endocanabinoid în organismul animalelor vertebrate, descifrându-i-se structura și elucidându-se modul de acțiune. Sistemul endocanabinoid este alcătuit din receptorii canabinoizi specifici (CB_1 și CB_2), din canabinoidele cu structură lipidică și rol de mediatori chimici, respectiv de liganzi activatori ai receptorilor menționați, precum și din enzimele responsabile de sinteza sau degradarea acestor liganzi [4-6].

Receptorii CB_1 și CB_2 au fost inițial depistați în sistemul nervos central, CB_1 intervenind în diverse funcții legate de structuri cu localizări diferite, ca de exemplu: memorie și învățare (hipocamp, cortex cerebral),

Articol intrat la redacție în data de: 05.09.2011

Acceptat în data de: 22.09.2011

Adresa pentru corespondență: cucuianum@yahoo.com

activitate motorie (cerebel, ganglioni bazali), emoții (complex amigdalian), percepții senzoriale (talamus), reglarea apetitului (nucleul accumbens, hipotalamus), funcții vegetative și endocrine (hipotalamus). Ulterior s-au găsit acest tip de receptori și în alte țesuturi, CB_1 fiind bine reprezentat în ficat, în țesutul adipos, unde exercită efecte în metabolismul lipidelor [6,7,8]. Pe de altă parte, receptorul CB_2 este localizat cu predilecție în celulele cu rol în imunitate, inclusiv în celulele gliale din sistemul nervos, activându-se în cursul proceselor inflamatorii și atenuând aceste procese [9]. Studii recente menționează prezența acestor receptori și în neuroni, celule gliale și endotelii din sistemul nervos central, fiind implicați în procesele neuroinflamatorii care apar în scleroza multiplă, encefalita indusă de infecția cu virusul HIV și boli neurodegenerative ca boala Alzheimer, boala Parkinson sau coreea Huntington [10].

S-a putut preciza că receptorii endocanabinoizi diferă de alți receptori cuplați cu proteina G, activarea lor soldându-se cu o frânare a activității adenilat ciclazei; implicit se constată reducerea formării de cAMP și deci a activării unor protein kinaze care ar fi intervenit în fosforilarea factorilor de transcriere și în expresia genelor care ar fi dus la sinteza diverselor molecule de ARN

mesager (ARNm) (a se vedea Fig. 1).

Endocanabinoidele cu rol de liganzi activatori ai receptorilor canabinoizi sunt anandamida (un acid gras amidă a cărei etimologie în limba sanscrită corespunde cuvântului „*ananda*” care înseamnă bucurie, fericire) și 2-arachidonoilglicerolul (2-AG).

Producerea anandamidei are loc sub acțiunea N-acilfosfatidiletanolaminfosfolipazei D (NAPE-PLD), iar degradarea acestui endocanabinoid se efectuează de către o hidrolază a amidei acidului gras (fatty acid amide hydrolase - FAAH).

Producerea 2-AG este asigurată de o diglicerid lipază, iar o monoglicerid lipază (monoacilglicerol lipase - MAGL) este responsabilă de degradarea acestui monoglicerid.

Secvența acestor reacții este indicată în detaliu în Fig. 2, 3.

De notat că endocanabinoidele, respectiv anandamida și 2-AG, sunt eliberate din celule imediat după biosinteză, neexistând indicii despre o stocare a acestor mediatori lipidici în granule. Enzimele implicate în sinteza lor, ca și cele cu rol în degradare, se află în membrana celulară bogată în fosfolipide, conținând acizi grași polinesaturați (polyunsaturated fatty acids-PUFA), între care se

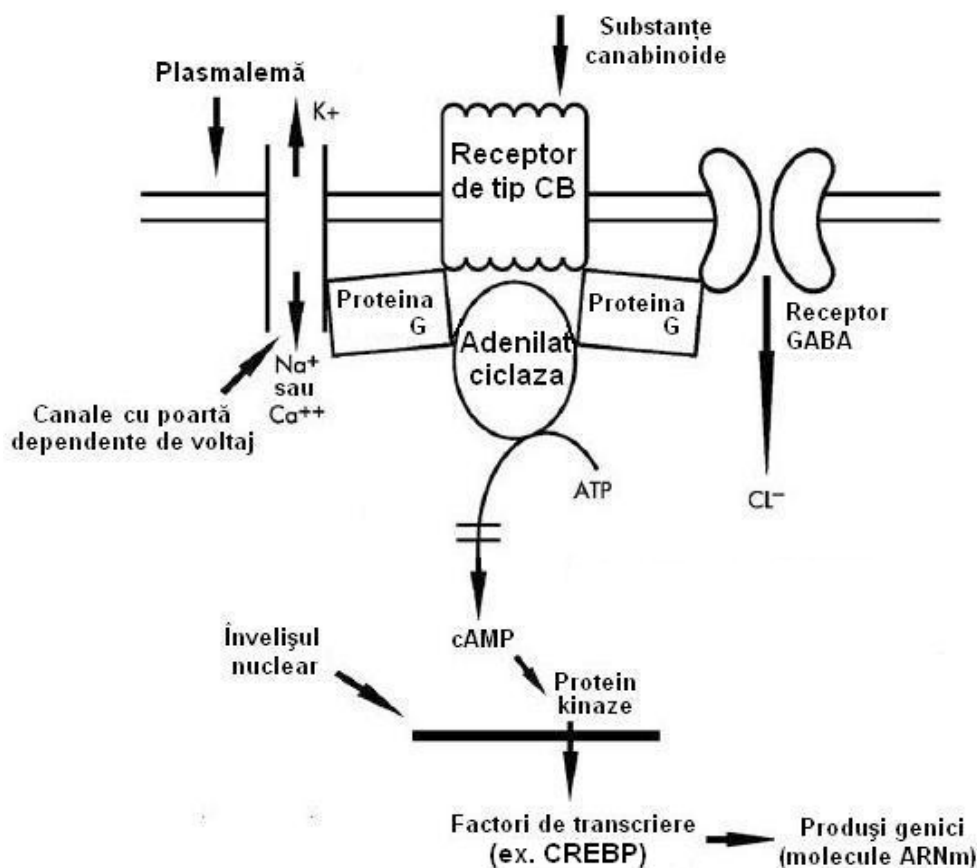


Fig. 1. Schema receptorilor de tip canabinoid (schemă modif. după Grant și colab., 2005). **Reprezentarea schematică a receptorilor de tip canabinoid** (preluată după Grant și Cahn, 2005, cu mici modificări, CREBP - Cyclic AMP Response Binding Protein corespunde unui factor de transcriere). Detalii explicative în text.

și chiar tentative de suicid. De fapt, incidența stărilor depresive a fost de 2,5 ori mai crescută, iar anxietatea de 3 ori mai frecventă în cazurile de obezi tratați cu rimonabant în comparație cu subiecții obezi de control care primeau comprimate de tip placebo [18,19].

Deși patologia psihiatrică este greu de reprodus la animale, s-a putut constata că inactivarea receptorilor CB₁ la șoareci prin inginerie genetică sau antagonizarea (blocarea) acestor receptori prin administrarea de rimonabant se soldează cu modificări emoționale și de comportament (hipomobilitate, hipoalgezie), precum și cu creșterea mortalității [20,21].

Ca urmare, în ciuda datelor clinice încurajatoare cu privire la ameliorarea sindromului metabolic [15,16,22], rimonabantul nu a obținut aprobarea din partea *US Food and Drug Administration* (FDA); organismul similar de pe continentul european [*European Medicines Agency* (EMA)] a suspendat în ianuarie 2009 comercializarea acestui produs, așteptându-se obținerea unor antagoniști ai receptorilor CB₁ care să limiteze efectele psihice adverse, cu păstrarea efectelor benefice asupra metabolismului [22].

Ca și în cazul altor medicații, detectarea unor efecte nedorite a ridicat interesante probleme de patogeneză, iar în cazul rimonabantului s-a subliniat rolul mediației canabinoide în menținerea unui echilibru psihic adecvat, consolidându-se rezistența față de inevitabilii stresori de ordin psihologic. Se poate deci presupune că dereglările mediației endocanabinoide s-ar putea intercala în neurocircuitul neurotransmiterii serotoninergice, ducând la stări depresive de gravitate sporită. De fapt, s-a putut constata că serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), eliberată din neuronii serotoninergici și acționând pe receptorii 5-HT_{2R} ai unui neuron dotat cu echipament enzimatic adecvat sintezei de endocanabinoide, va activa fosfolipaza C (PLC) din fosfolipidele membranei celulare, eliberând un diacilglicerol care, sub acțiunea unei diacilglicerol lipaze (DAGL), duce la eliberarea de 2-AG; acest endocanabinoid acționând pe receptorul CB₁ dintr-un neuron glutamatergic va determina o supresie retrogradă a sinapsei acestui neuron, deprimând eliberarea de glutamat cu efect excitator. În acest fel s-ar tempera acțiunea unui stresor de ordin psihologic, care prin efecte pe neurocircuitul excitator mai sus amintit predisune la perturbări psihice [23,24].

Se ivește astfel posibilitatea aplicării unei terapii care să tindă la stimularea sau la atenuarea mediației endocanabinoide, existând indicii asupra unui efect benefic al endocanabinoidelor în terapia durerii neuropatice sau de natură inflamatorie [24-26], precum și pentru stimularea apetitului [26]. Trebuie avut însă în vedere că pe lângă efectele exercitate direct asupra centrilor din sistemul nervos, canabinoidele de proveniență vegetală sau sintetică ar putea interfera și cu activitatea enzimelor implicate în metabolizarea anandamidei și a 2-AG, dereglându-se sistemul de semnalizare endocanabinoid.

Probleme ținând de fiziopatologia sistemului endocanabinoid sunt abordate de către autorii prezentului articol și în volumul "*Aminoacidopatii: aspecte genetice, biochimice și clinice*", scris de aceiași autori [27].

Bibliografie

1. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*, 2001; 178:101-106.
2. Johns A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry*, 2001; 178:116-124.
3. Farrell M, Ritson B. Cannabis and health (Editorial). *Br J Psychiatry*, 2001; 178:98.
4. Pionelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat Rev Neurosci*, 2003; 4:873-884.
5. Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyse the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem Biol*, 2007; 14:1347-1356.
6. Ahn K, McKinney MK, Cravatt BF. Enzymatic pathways that regulate endocannabinoid signalling in the nervous system. *Chem Rev*, 2008; 108:1687-1707.
7. Grant I, Cahn BR. Cannabis and endocannabinoid modulators. Therapeutic promises and challenges. *Clin Neurosci Res*, 2005; 5(2-4):185-199.
8. Cabral GA, Griffin Thomas I. Cannabinoids a target for ablating neuroinflammatory disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Target*, 2008; 8(3):159-172.
9. Lutz B. The Endocannabinoid system and extinction learning. *Molecular Neurobiology*, 2007; 36(1): 92-101.
10. Onaivi ES. Functional Neuronal CB2 Cannabinoid Receptors in the CNS. *Current Neuropharmacology*, 2011; 9:205-208.
11. Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr Opin Lipidol*, 2007; 18(2):129-140.
12. Sipe JC, Waalen J, Gerber A, Beutler E. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in the fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int J Obes (Lond)*, 2005; 29:755-759.
13. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neurosci*, 2005; 8:581-589.
14. Viveros MP, De Fonseca FR, Bermudez-Silva FJ, McPartland JM. Critical role of the endocannabinoid system in the regulation of food intake and energy metabolism, with phylogenetic, developmental, and pathophysiological implications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2008; 8(3):220-230.
15. Després JP, Golay A, Sjöström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*, 2005; 17; 353(20):2121-2134.
16. Ruby MA, Nomura DK, Hudak CS, et al. Overactive endocannabinoid signaling impairs apolipoprotein E-mediated clearance of triglyceride-rich lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105(38):14561-14566.
17. Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov*, 2006; 5(4):295-309.
18. Vinod KY, Hungund BL. Role of the endocannabinoid system in depression and suicide. *Trends Pharmacol Sci*, 2006; 27(10):539-545.
19. Mitchell PB, Morris MJ. Depression and anxiety with rimonabant. *Lancet*, 2007; 370(9600):1671-1672.
20. Zimmer A, Zimmer AM, Hohmann AG, et al. Increased

mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96(10):5780-5785.

21. Griebel G, Stemmelin J, Scatton B. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant in models of emotional reactivity in rodents. *Biol Psychiatry*, 2005; 57(3):261-267.

22. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a metaanalysis of randomised trials. *Lancet*, 2007; 370(9600):1706-1713.

23. Best AR, Regehr WG. Serotonin evokes endocannabinoid release and retrogradely suppresses excitatory synapses. *J*

Neurosci, 2008; 28(25): 6508-6515.

24. Connelly WM, Baggott MJ. Role of endocannabinoids in 5-HT2 receptor-mediated effects. *J Neurophysiol*, 2009; 101(1):5-7.

25. Jhaveri MD, Richardson D, Chagman V. Endocannabinoid metabolism and uptake: novel target for neuropathic and inflammatory pain. *Br J Pharmacol*, 2007; 152:624-632.

26. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce. *Nature Reviews/Drug Discovery*, 2008; 7:438-453.

27. Vulturar R, Cucuianu M. Aminoacidopatii: aspecte genetice, biochimice și clinice. Ed. Casa Cărții de Știință, 2011 (sub tipar).