

INTRODUCERE ÎN SISTEMUL ENDOCANABINOID UMAN: RECEPTORI CANABINOIZI ȘI LIGANZI ENDOGENI

STANISLAV GROSU

Medic rezident psihiatru, Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală, Spitalul Clinic de Psihiatrie, Chișinău
Masterand, Disciplina Fiziologia omului, Catedra Fiziologia omului și Biofizică, USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău

Rezumat

Sistemul endocannabinoid uman are o importanță deosebită în majoritatea funcțiilor fiziologice protective. Receptorii canabinoizi CB1 și CB2 modulează activitatea endocannabinoidelor, din care fac parte anandamida, 2-arahidonoilglicerol, virodamina etc. Dintre rolurile centrale ale receptorilor canabinoizi și liganzilor endogeni se menționează plasticitatea neuronală și regenerarea neurală, nocicepția și semnalarea algică, corijarea profilului cognitiv-mnezic și psihoemoțional, rata metabolică și comportamentul alimentar, controlul inflamator și imunologic, ameliorarea somnului și motricității, precum și efecte protectoare în unele maladii canceroase.

Cuvinte cheie: receptori canabinoizi, endocanabinoide, fiziologie.

INTRODUCTION TO THE HUMAN ENDOCANNABINOID SYSTEM: CANNABINOID RECEPTORS AND ENDOGENOUS LIGANDS

Abstract

The endocannabinoid system in humans is responsible for the majority of physiological protection processes. The cannabinoid receptors CB1 and CB2 modulate the activity of endocannabinoids, such as anandamide, 2-arachidonoylglycerol, virodhamine and others. Some of the most important functions of the cannabinoid receptors and endogenous ligands are neuronal plasticity and nerve regeneration, nociception and pain modulation, cognitive, mnesic and psychoemotional profile correction, also inflammatory, immune, metabolic and alimentary control, sleep and motricity improvement, as well as inhibitory effects in cancer.

Keywords: cannabinoid receptors, endocannabinoids, physiology.

INTRODUCERE

Sistemul endocannabinoid uman include receptorii canabinoizi, substanțele endocanabinoide, enzimele și cofactorii corespunzători activității optime, efectele funcționării acestui sistem manifestându-se de la nivel celular, până la nivel comportamental. Identificarea receptorilor canabinoizi cunoscuți în prezent a fost posibilă prin studii autoradiografice și imunohistochimice cu analogi canabinoizi stereoselectivi, desfășurate încă din anii '80 ai

secolului trecut [1].

Descoperirea primilor receptori specifici canabinoidelor, denumiți CB1 („cannabinoid binding”) în 1988 de către echipa lui William Devane și Allyn Howlet (SUA) și respectiv CB2 în 1993 de Sean Munro și colaboratorii (Marea Britanie) au contribuit esențial la cunoașterea și cercetarea ulterioară a implicațiilor fiziologice și clinice ale canabinoidelor asupra organismului uman. Totodată, s-au stabilit direcții largi de studiere și la amfibieni, pești, păsări și mamifere terestre, atribuind apariția filogenetică a receptorilor și sistemului endocannabinoid la nevertebratele deuterostomiene (ex. stele de mare), cu o vechime de 600 milioane de ani [2].

Articol intrat la redacție în data de: 22.01.2012

Primit sub formă revizuită în data de: 13.05.2012

Acceptat în data de: 25.05.2012

Adresa pentru corespondență: st.grosu@yahoo.com

RECEPTORII CANABINOIZI

Sunt receptori la care se cuplează substanțe din grupul fitocanabinoidelor, endocanabinoidelor și analogilor sintetizați. Acest tip de receptori aparțin superfamiliei A de receptori, cuplați la proteina G, specific către grupul $G_{i/o}$ (G_{i1} , 2, 3; G_{o1} , 2) cu 7 domenii transmembranare, având capătul NH_2 situat extracelular și $COOH$ intracelular [3]. Asemănarea receptorilor CB1 și CB2 este de 44% per total și 68% între domeniile transmembranare, fiind echivalenți în proporție de 97-99% la șoareci și om [4].

Receptorul CB1. Este localizat preponderent în sistemul nervos central și periferic și se consideră ca fiind în proporția cea mai mare din totalitatea receptorilor cuplați la proteina G din creier, în comparație cu receptori opioizi μ , dopaminergici D_2 sau alții [3]. Regiunile encefalului în care se depistează receptorul CB1 în cantități substanțiale sunt: substanția nigra, globus pallidus, girusul dentat, hipocampusul, cortexul cerebral (în special regiunea frontală, cingulus anterior, regiunea occipitală, arhitectonic în lamina I și VI), striatumul (nucleul caudat, putamen), cerebelul, amigdala, talamusul, hipotalamusul, iar periferic este exprimat în neuronii senzitivi ai rădăcinilor posterioare ganglionare și substanța periapeductală. Receptorul lipsește în nucleii cardiorespiratori din trunchiul cerebral, fiind una din explicațiile pentru imposibilitatea intoxicației letale [5]. Receptorul CB1 se găsește în cantități variabile, însă relativ mici, în neuronii periferici sau țesuturile din inimă, plămâni, ficat, rinichi, testicule, prostată, ovare, uter, tractul gastrointestinal, oase, măduva osoasă, timus [6]. În celulele neuronale, receptorul se află cu precădere presinaptic în terminațiile axonale, majoritar corespunzător neuronilor GABAergici, glutamatergici, colinergici și dopaminergici, în porțiunea somatodendritică fiind minim detectabil [7].

Mecanismele de acțiune. Activarea receptorului CB1 prin intermediul proteinei G relevă inhibiția canalelor de Ca^{2+} tip N-, P/Q și L-, activarea canalelor de K^+ (GIRK), inclusiv de tip I_M și I_A , stimularea sistemului proteinkinazei mitogen-activate (MAPK), kinazei de adeziune focală (FAK), fosfatidil-inozitol-3-kinazei (PI3K), stimularea fosfolipazei A și C și producția de oxid nitric. De asemenea receptorul CB1 inhibă adenilatciclaza, însă poate activa formarea de AMP_c la cuplarea supraadăugată cu proteina G_s , când în același timp e activată atașarea obișnuită la o proteină de tipul $G_{i/o}$, fenomen cunoscut drept heterodimerizare [8]. Alte implicații, demonstrate asupra kinazei regulate extracelular (ERK) și c-Jun N-terminal kinazei (JNK), cu rol în transcripția nucleară, continuă a fi intens studiate. În acest fel, activitatea receptorului CB1 controlează transmiterea impulsurilor nervoase, plasticitatea sinaptică și remodelarea circuitelor neuronale, proliferarea și regenerarea celulară, care se transpun în efecte corelate cu nocicepția, motricitatea și locomotia, profilul psihoemoțional și cognitiv-mnezic, rata metabolică și imunologică, controlul inflamației și ischemiei de rând cu alte efecte cu aplicații terapeutice [9].

Receptorul CB2. Se întâlnește în special în țesuturile și celulele imune, având expresivitate în tonsilele palatine, splină, timus, măduva osoasă, limfocite B, limfocite NK, monocite/macrofage, neutrofile, limfocite T ($CD8^+$, $CD4^+$) și, cu toate că este cunoscut ca receptor periferic, a fost depistat și în celulele microgliale din SNC [10].

Mecanismul semnalului celular. Se descrie în mare parte similar receptorului central CB1, astfel că la activarea receptorului CB2, drept rezultat, se inhibă eliberarea de citokine ale T-helper 1, precum interleukina 2 (IL2), interferonul imun (INF- γ), factorul de necroză tumorală α (TNF α); în același timp crește eliberarea citokinelor TH2, ca IL-4, IL-5, IL-10, având și alte acțiuni de modulare în procesele inflamatorii și imune [11]. Efectele receptorului CB2, fie de sine stătătoare sau condiționate de alți factori, cum ar fi co-activarea receptorului CB1 sau implicarea endocanabinoidelor, țin de aspectul protectiv și antiinflamator, regenerativ și anti-oxidant, având reușite și în modele experimentale de terapie a cancerului [12].

Receptori similari. În unele studii farmacologice s-au descris și modele de receptori non-CB1 și non-CB2, la care se atașează anumiți liganzi canabinoizi endogeni și sintetici, printre care receptorul GPR55 [13,14], fiind cuplat la proteina G și TRPV1, un tip de receptor vaniloid [15]. Acești receptori nu sunt catalogați drept canabinoizi, însă rolurile elucidate susțin cercetarea lor moleculară și fiziologică, cu premise terapeutice și în continuare [7].

Modularea activității receptorilor canabinoizi odată cu modificarea semnalelor și funcțiilor celulare, prin repartizarea în aproape toate țesuturile și organele din organismul uman, permite evaluarea și implementarea posibilităților curative în diverse stări patologice, susținute de un număr mare de cercetări riguroase efectuate în ultimele două decenii [10].

LIGANZII ENDOGENI

Endocanabinoidele, sau liganzii endogeni ai sistemului endocanabinoid, sunt substanțe elaborate în organismul uman care acționează asupra receptorilor canabinoizi, cu implicații în mai multe procese fiziologice. Descoperirea primului receptor canabinoid a fost urmată de identificarea și izolarea din creierul porcine a unui ligand endogen corespunzător, în anul 1992, numit anandamida (după cuvântul sanscrit 'ananda', având semnificația de splendoare, beatitudine), cu denumirea chimică de N-arahidonoleitanolamină, simbolizat AEA [11].

AEA și 2-AG. Anandamida se prezintă ca un agonist parțial al receptorilor CB1 și CB2 și mimează efectele Δ^9 -THC, însă pe durată mai scurtă și cu o potență mai mică [12]. Al doilea endocanabinoid descoperit în 1995 în timusul canin și creierul de șobolan, de echipe diferite, este 2-arahidonoleiglicerol (2-AG), sugerat drept ligandul fiziologic primar pentru ambii receptori canabinoizi, acționând asupra lor ca agonist total, cu potență consi-

derabilă [7]. Spre deosebire de neurotransmițătorii hidrofili, ca de exemplu aminele biogene, AEA și 2-AG, care sunt lipofile, nu se depozitează în vezicule, dar se eliberează la comandă, de regulă la creșterea influxului de Ca^{2+} intracelular sau activarea fosfolipazei $\text{C}\beta$ [4].

Alte endocanabinoide. Pe lângă cele mai importante endocanabinoide AEA și 2-AG care s-au cercetat pe larg, altele noi au fost identificate și studiate până acum, precum următoarele: O-arahidonil etanolamina (virodamina, derivatul anadamidei), 2-arahidonil gliceril eter (noladin eter sau 2-AGE, derivat al 2-AG), N-parmitoil etanolamina (PEA) și oleiletanolamida (oleamida sau OEA) [8]. Acești reprezentanți modulează prezumtiv câteva etape din activitatea endocanabinoidelor majore, a sistemului enzimatic și a receptorilor canabinoizi, având importanță prin fenomenul "de anturaj" caracteristic, fenomen aflat în curs de cercetare [3].

Biosinteza liganzilor endogeni. Anandamida are ca precursor fosfolipidul membranar N-arahidonil-fosfatidil etanolamina (NAPE) - format din acidul arahidonic și este sintetizată prin 3 mecanisme cunoscute. Prima cale implică hidroliza NAPE de către fosfolipaza D, cu formarea AEA și acidului fosfatidic. Alt mecanism descrie hidroliza NAPE sub acțiunea fosfolipazei A_1/A_2 , cu formarea metabolitului intermediar N-acil-lizo-PE, care atacat de lizofosfolipaza D duce la eliberarea AEA. A treia modalitate a sintezei de AEA este indusă de acțiunea fosfolipazei C asupra NAPE, eliberând fosfoanandamida, care ulterior este defosforilată [6]. Pentru 2-AG, calea primară de sinteză include hidroliza diacilglicerolilor (DAG), care se formează la hidroliza fosfatidilinozitolului cu fosfolipaza C sau din acidul fosfatidic, sub acțiunea posibilă a două DAG-lipaze - DAGLa și DAGL β . Multe din enzimele corespunzătoare formării AEA și 2-AG sunt încorporate și la nivelul altor fosfolipide și acizi grași membranari, pe lângă acidul arahidonic, având implicații la biosinteza altor endocanabinoide, pe exemplul raportului acidului palmitic și PEA sau a acidului oleic și OEA [12].

Transportul endocanabinoidelor. După sintetizare, AEA și 2-AG sunt eliberate în spațiul extracelular, prin mecanism elucidat parțial, unde acționează asupra receptorilor canabinoizi CB1 și CB2, asupra canalelor ionice de tip TRPV1 și canalelor de Ca^{2+} tip T. Ulterior acestea sunt preluate intracelular prin difuzie pasivă și/sau prin intermediul transportatorului membranar de endocanabinoide (EMT), care urmează să fie descifrat molecular. Endocanabinoidele sunt eliberate de celula postsinaptică, iar la cuplarea cu receptorul CB1 de pe celula presinaptică induc inhibarea eliberării de neurotransmițător, excitator (ex. glutamat) sau inhibitor (ex. GABA). În acest fel, endocanabinoidele și în special 2-AG acționează ca mesageri retrograzi, cu implicație în plasticitatea sinaptică de durată scurtă sau lungă, în mecanisme de supresie a neurotransmiterii inhibitorii sau excitatorii induse la depolarizare (DSE și DSI) și în controlul depresiei

neuronale de durată lungă (LTD) [10].

Recaptarea și reutilizarea. Odată reintrate în celulă, AEA și 2-AG sunt inactivate preponderent de hidrolaza aminelor acizilor grași (FAAH, enzimă integrată membranar), monoacilglicerol lipaza (MGL, enzimă din citosol), fiind mai rar posibilă și implicarea celulară și tisulară specifică a ciclooxigenazei-2 (COX-2) și lipooxigenazei (LOX). Anandamida, la acțiunea enzimatică a FAAH, este clivată în acid arahidonic și etanolamină sau respectiv glicerol. Cu toate acestea, s-a arătat că 2-AG este inactivat preferențial de MGL, fiind posibile și alte reacții metabolice, cum ar fi reesterificarea în fosfogliceride. Enzima COX-2 oxidează AEA și 2-AG în precursori prostaglandinici (prostamide, prostaglandin gliceril esterii), iar LOX în precursori leucotrienici (B_4). Producții rezultați din inactivarea prin FAAH și MGL a endocanabinoidelor intră repetat în componența membranei celulare și astfel regenerează membrana sau servesc din nou în calitate de precursori pentru formarea liganzilor canabinoizi endogeni [6,10].

Roluri biologice. Funcțiile endocanabinoidelor, în special AEA și 2-AG, includ următoarele: implicarea în prelucrarea senzației durerii acute și îndeosebi cronice, modularea motivației, a senzației de plăcere și a comportamentului alimentar, participare în ameliorarea mnezică și calitatea somnului, semnalarea controlului inflamator și imun, ghidare la implantarea blastocistului în uter și alte etape embrionare, precum și în blocarea invaziei cancerului de sân, de prostată și nu numai [4].

CONCLUZIE

Receptorii canabinoizi și endocanabinoidele umane modulează o multitudine de efecte și relații în activitatea fiziologică a întregului organism, fiind binevenită reflecția asupra introducerii sistemului endocanabinoid uman în programele curriculare de educație medicală universitară.

Bibliografie

1. Iversen L. Cannabis and the brain Brain, 2003; 126:1252-1270
2. Pertwee RG (ed). *Cannabinoids*. Springer, Leipzig, 2005, 283-299
3. Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain Prog Neurobiol, 2001; 63: 569-611
4. Guy GW, Whittle BA, Robson P (eds.). *Medicinal uses of cannabis and cannabinoids*. Pharmaceutical Press, London, 2004, 103-140
5. Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2006; 46:101-122
6. De Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva F, et al. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology Alcohol & Alcoholism, 2005; 40(1):2-14
7. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology .LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. Pharmacol Rev, 2010; 62(4): 588-631

8. Pertwee RG (ed). *Cannabinoids*. Springer, Leipzig, 2005, 53-80
9. Cabral GA, Griffin-Thomas. Cannabinoids as therapeutic agents for ablating neuroinflammatory disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2008; 8(3): 159-172
10. Parcher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*, 2006; 58(3): 389-462
11. Guindon J, Hohmann AG. Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. *Br J Pharm*, 2008; 153: 319-334
12. Fowler CJ, Holt S, Nilsson O, et al. The endocannabinoid signaling system: pharmacological and therapeutic aspects. *Pharm Biochem Bev*, 2005; 81: 248-262
13. Baker D, Pryce G, Davies WL, et al. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci*, 2006; 27:1-4.
14. Ryberg E, Larsson N, Sjogren S, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*, 2007; 152: 1092-1101.
15. Toth A, Boczan J, Kedei N, et al. Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain. *Mol Brain Res*, 2005; 135:162-168.