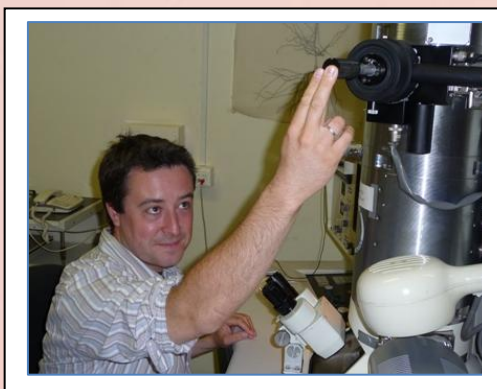


Az endokannabinoid jelpálya molekuláris szerveződése és szerepe a szinapszisokban

Dr. Katona István (MTA KOKI, Molekuláris Neurobiológia Kutatócsoport) az Eötvös Biológia Műhely keretében elhangzott előadása és a megadott szakirodalom alapján írta Bellák Tamás Ph.D. hallgató.

Az indiai kender (*Cannabis sativa*) egyike az emberiség legrégebben alkalmazott növényeinek. Számos felhasználási területe közül kiemelendő fájdalomcsillapító, és az epilepszia kezelése terén leírt jótékony hatása, azonban a pszichotropikus mellékhatások miatt a jelenlegi gyógyászati gyakorlatban csak nagyon korlátozott mértékben fordul elő. Az csak az elmúlt pár évben derült ki, hogy agyunk belső kannabinoid molekulái és a hozzájuk kapcsolódó endokannabinoid szignalizáció kulcsszerepet játszik a szinaptikus kommunikáció szabályozásában. E molekuláris jelátviteli útvonal meglehetősen ősi és erőteljesen konzervált; a gerincvelőtől a neokortexig azonos séma szerint épül fel, s negatív visszacsatolás révén nyújt védelmet a túlzott ingerületátvivő anyag-felszabadulás 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.

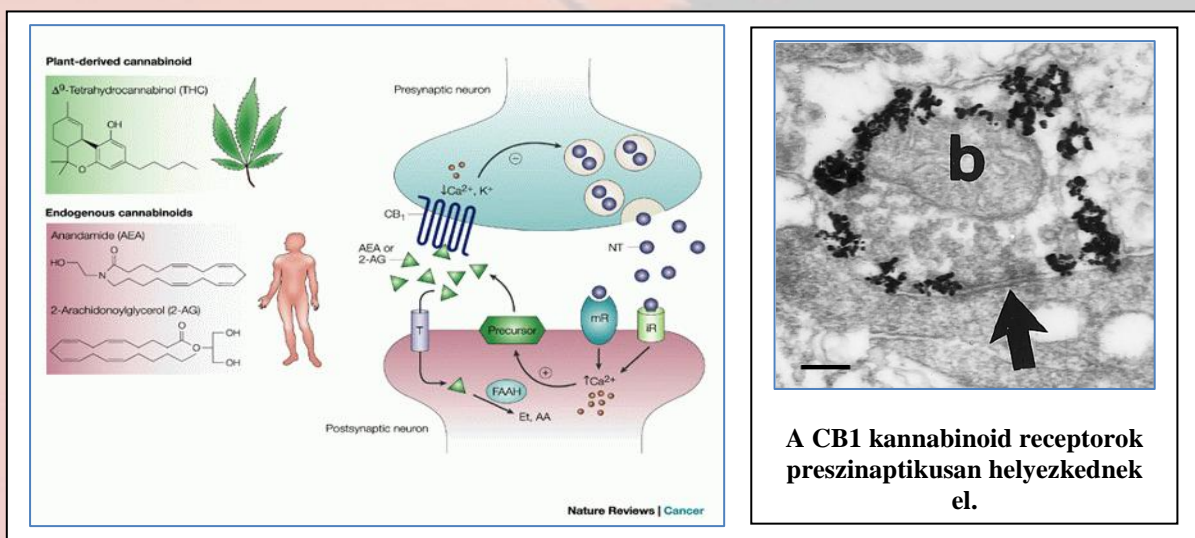


A magyar agykutatás több mint száz éves múltra tekint vissza, s ez idő alatt számtalan kiváló tudóst adott a világnak, elég csak Apáthy István, Lenhossék Mihály, Szentágothai János vagy a jelen nagyjai közül Somogyi Péter, Buzsáki György és Freund Tamás nevére gondolni. Ennek tükrében nem meglepő, hogy a tavalyi évben elsőként kiosztott, a Grete Lundbeck Európai Agykutatási Alapítvány által életre hívott **Agy Díjat** (Brain Prize) az utóbbi három magyar nyerte el. 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 vízdékonyoknak 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 átvivőanyagoknak 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 preszinaptikusan fejtik ki. Rengeteg kérdés adódik: Hogyan történt az endokannabinoidok és a hozzájuk kapcsolódó szignalizációs út felfedezése? Hol helyezkednek el a receptorok? Milyen a jelpálya felépítése? Mi a belső kannabinoid molekulák fiziológiai és kórélettani jelentősége?

A Biológia Műhely előadója, **Dr. Katona István** ilyen és ehhez hasonló kérdéseket válaszolt meg egy roppant izgalmas kerekasztal-beszélgetés során. Az általa vezetett **Molekuláris Neurobiológia Kutatócsoport**nak sokat köszönhetünk, hiszen ők vállalták magukra a felmerülő problémák tekintélyes részének megoldását.

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 szabályozószerepet töltenek be az idegrendszerben. Agyunk belső kannabinoidjai az idegsejtek közötti kapcsolatok regulációjában, finomhangolásában vesznek részt. Lássuk hogyan történt felfedezésük!

A THC izolálására még 1964-ben került sor, majd rá 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** (arachidonylethanolamid) nevet kapta, mely a szanszkrit „*ananda*”, vagyis boldogság szóból származik. Nem sokkal ezután kiderült, hogy van egy jóval gyakoribb belső kannabinoid is, mely a kevésbé fantáziadús **2-AG** (2-arachidonoyl-glycerol) keresztségben részesült. Ezek után már világos volt, hogy a külső kannabinoidok az endokannabinoidok receptorain tudnak megkötődni, majd hatásukat kifejteni. Az idegrendszer endokannabinoidjai a **CB1**-es receptorokhoz kapcsolódnak, míg a nemrég leírt **CB2**-es receptorok az immunrendszer sejtein találhatóak és szervezetünk védelmi rendszerének működésében vesznek részt. A szóban forgó molekulák és receptorok megtalálhatóak a gerincvelőtől kezdve egészen az agykéregig, így minden idegrendszeri funkcionál fontos szerepet játszhatnak.



A CB1 kannabinoid receptorok preszinaptikusan helyezkednek el.

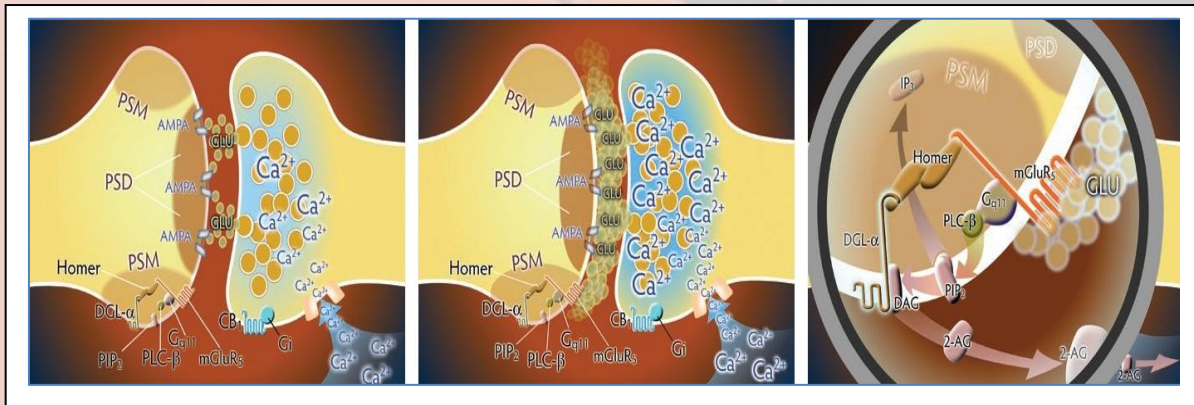
Sokáig szinte dogmaként tartotta magát az a nézet, hogy az idegsejtek közötti információátadás csak egyirányú lehet, vagyis a jelet küldő sejt szinaptikus vezikulumai megfelelő inger hatására kiürülnek, s a szinaptikus résbe juttatják tartalmukat, majd azok a fogadó sejt membránján megkötődnek, és bonyolult kaszkádfolyamatok révén fejtik ki hatásukat. Freund Tamás, Katona István és munkatársaik 1999-ben írták le, hogy a kannabinoid receptorok (CB1) a preszinaptikus oldalon találhatóak és a szinaptikus hólyagocskák kiürülését szabályozzák. Ebben nincs semmi meglepő, azonban évekkel később kiderült, hogy az endokannabinoidok termelődése a posztszinaptikus sejthez kapcsolható. A

kutatócsoport ezen felfedezésével végleg érvénytelenítette azt a felfogást, hogy szinapszison belül csak egyirányú jelátvitel lehetséges. Ez a retrográd szignalizáció egy nagyon finom regulációra ad lehetőséget: a posztszinaptikus idegsejt szabályozhatja a preszinaptikus sejtől származó hírvivők felszabadulását.

Felmerül a kérdés, hogy mely idegrendszeri sejteken és azokon pontosan hol helyezkednek el CB1-es receptorok? Az előadás ezekre a felvetésekre is választ adott. Kezdetben úgy gondolták, hogy a CB1 receptor gátló idegsejtek 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 összevethető a két fő idegi átvivő anyagot, a serkentő glutamátot és a gátló GABA-t kötő receptorok számával. Nagyon valószínű tehát, hogy ez a viszonylag későn felfedezett jelátviteli út szinte az összes szinaptikus kapcsolat működésébe beleszól.

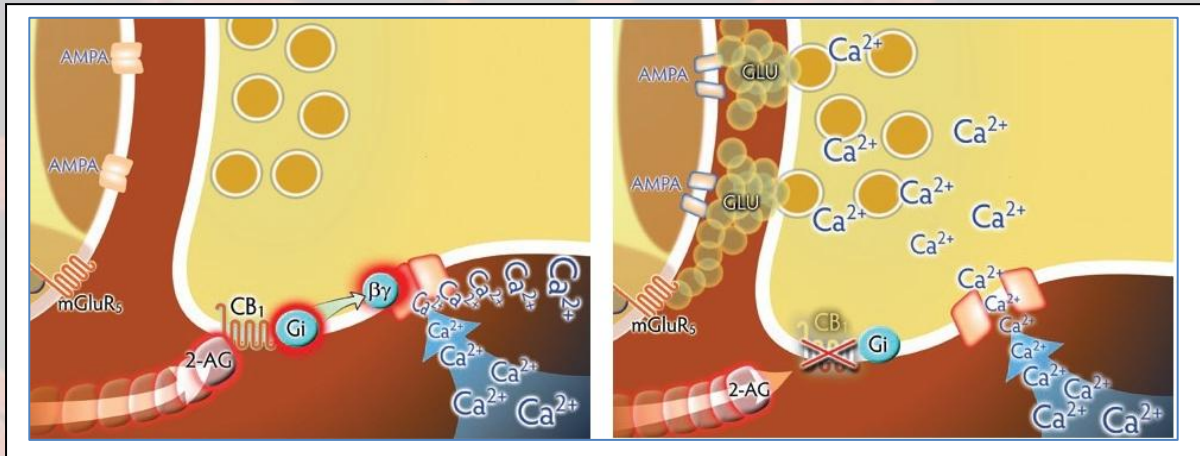
Egy szinapszis esetében a jelátvivő felszabadulása olyan mértékű is lehet, mely már károsíthatja vagy akár el is pusztíthatja a fogadó idegsejtet. Elég csak a túlzott serkentésből fakadó glutamát excitotoxicitásra gondolni. Ilyenkor az ingerületátvivő anyagok elárasztják a szinaptikus rést, szinte kifolynak a szinapszis oldalán. Ezt a túlsordulást érzékelik speciális jelfogók, a receptorok, s ez végül endokannabinoidok termelődéséhez fog elvezetni, melyek megkötődnek a kibocsátó sejt membránján a CB1 kannabinoid receptorokon, s csökkentik a szinaptikus vezikulumok kiürülését.

Hogyan történik mindez? Nagyvonalakban már áttekintettük a jelátviteli útvonal felépítését és működését, most viszont hatoljunk a molekuláris masinéria szintjére! Pillantsunk rá a következő ábrára!



A szinapszis preszinaptikus oldalán felszabaduló serkentő neurotranszmitter, a glutamát a posztszinaptikus sejt több receptorához is bekötődik, a szinaptikus megvastagodásnak (posztszinaptikus denzitás, PSD) nevezett részen. Erőteljes inger, valamint elég idő eltelte után a glutamát mennyisége egy bizonyos szint fölé növekszik, így a szinaptikus rés szélére is eljut (mondhatni kicsordul a szinapszishól), ahol metabotróp glutamát receptorok (mGluR5) ülnek a membránban. Katona István és munkatársai írták le szintén 2006-ban megjelent cikkükben, hogy a mGluR5 mellett egy olyan enzim található, mely az endokannabinoid 2-AG képződését katalizálja. Ezt követően a felszabaduló 2-AG retrográd módon eljut a preszinaptikus sejt membránjához, és ott kötődik a CB1 receptorokhoz.

Mi történik ezt követően? Hogyan valósul meg a szinaptikus vezikulumok kiürülésének le szabályozása? A soron következő, szintén Freund Tamás és Katona István Nature Medicine-ben megjelent cikkéből származó ábra jól szemlélteti mindezt.



A posztzinaptikusan felszabadult és a célhelyre eljutott 2-AG kötődik a CB1 receptoron, majd az inhibitoros G-protein (G_i) βγ alegysége gátolja a feszültségfüggő kalcium csatornákat, így végső soron csökken a glutamát felszabadulás. A CB1 receptorok hiánya esetében azonban az előbb ismertetett út nem működhet, s a túlzott glutamát szint miatt sejtpusztulás lép fel. Szemléletesen kifejezve ez a rendszer, mint fék vagy „biztosíték” véd meg bennünket az idegsejtek tömeges elhalálásától.

A beszélgetés hátralévő részében fény derült arra is, hogy milyen következményei lesznek annak, ha ez a **visszacsatoló rendszer** valamilyen okból kifolyólag **sérül**.

Amennyiben az agyat vagy más idegrendszeri területeket sérülés ér, idegsejtpusztulástól kell tartani. Ilyenkor az ép endokannabinoid rendszer megmentheti a sejteket, például a trauma hatására bekövetkező túlzott glutamát felszabadulástól és az általa kiváltott citotoxicitástól.

Katona István és kutatócsoportja élénken tanulmányozta a (sérült) jelpálya szerepét a frontális lebeny epilepszia (FLE) esetében. Előadónk egyik Ph.D. hallgatója, Ludányi Anikó folytatott ilyen jellegű kísérleteket. Összehasonlította az egészséges, illetve epilepsziás agykból származó szövetmintákat és azt találta, hogy betegség esetén szignifikánsan alacsonyabb a CB1 receptorok kifejeződésének mértéke. Könnyű belátni, hogy a sérült endokannabinoid jelpálya nem tudja lecsillapítani a túlzott ingerületátvivő anyag felszabadulásából fakadó rohamokat.

A helyzetet csak tovább súlyosbítja az a megfigyelés, hogy a rohamok hatására tovább sérül a jelpálya, így az még kevésbé fogja tudni kifejteni szabályozó szerepét.

Sajnos egyelőre csak olyan gyógyszerek állnak rendelkezésre, melyek nem a kannabinoid rendszer működésére fejtik ki hatásukat, és a betegek harmada esetén semmilyen jótékony hatást nem tudtak feljegyezni. Sőt a mellékhatások még jobban megkeserítik a páciensek életét.

Első elgondolásra logikus lenne növelni az endokannabinoid 2-AG szintjét epilepsziások agyában, ezzel aktiválva a CB1-es receptorokat, mely végül elvezetne a serkentés le szabályozásához és a rohamok erősségének, számának csökkenéséhez. Azonban elég csak a megszokás jelenségére gondolni, hogy elveszük eme ötletünket. Ismert, hogy a receptorok hosszú ideig történő aktivációja esetében a sejt feleslegesnek fogja tartani azokat, és

visszavonja őket a sejt felszínéről, így a megnövelt 2-AG szint egy idő után tovább csökkentené a meglévő CB1 receptorok számát, pont ellentétes hatást kifejtve, mint amit szeretnénk.

Mindezek ellenére úgy gondolom, hogy az endokannabinoid jelpálya jobb megismerése számos, az epilepszia és egyéb betegségek kezelésben hatásos gyógyszer kifejlesztéséhez fog hozzájárulni, így kíváncsian várom a kutatási terület soron következő eredményeit!

Felhasznált irodalom

- Folyóiratcikkek:

Katona I. and Freund TF. (2008) **Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit-breaker in neurological disease**, Nature Medicine, pp. 923-930

Katona I., Urbán G.M., Wallace M., Ledent C., Jung K.M., Piomelli D., Mackie K. and Freund TF. (2006) **Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses**, Journal of Neuroscience, 26: 5628-5637.

Jakabffy Éva (2009) **Új hírvivő rendszer A belső kannabinoid jelzés**, Természet Világa, 140. évfolyam, 4. szám

- Internet:

http://www.magyarszemle.hu/cikk/a_magyar_agykutatas_szaz_eve_1870%E2%80%931970

http://index.hu/tudomany/2011/03/21/maris_agykutato_i_nobelnek_nevezik_amit_kaptunk/

http://www.medicalonline.hu/tudomany/cikk/agyunk_kannabinoidjai

http://mta.hu/tudomany_hirei/az-idegsejtek-visszaszolnak-85851/

- Egyéb:

Az előadó által kiadott PowerPoint bemutató.

