

## Pszichoaktív szerek hatása az immunrendszerre II.

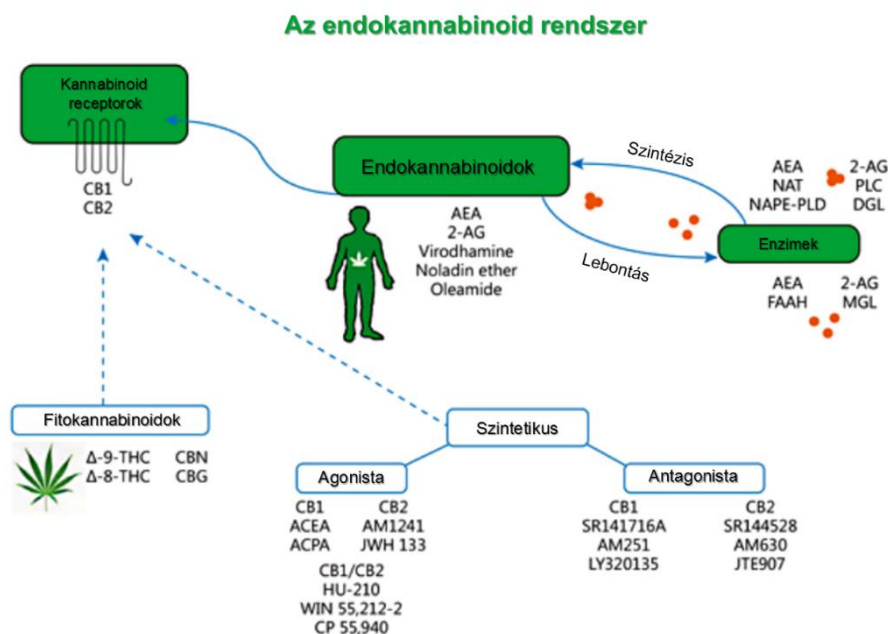
RAFFAI GELLÉRT

**Absztrakt:** A marihuánafogyasztás immunrendszerre gyakorolt hatásának megértéséhez fontos megismernünk az endokannabinoid rendszer működését. Áttekintjük mit takar az endokannabinoid, a fitokannabinoid és a szintetikus kannabinoid elnevezés, majd részletezzük, hogyan hatnak ezek a molekulák különböző autoimmun betegségekre, daganatokra, fertőzésekre.

**Kulcsszavak:** endokannabinoid rendszer, marihuána, immunrendszer

### Az endokannabinoid rendszer dióhéjban

Az endokannabinoid rendszer szervezetünk egyik sokoldalú szabályozó rendszere, amely szűkebb értelemben különféle endogén ligandumokból, azaz „endokannabinoidokból” (eCB), például arachidonil-etanol-amin (más néven anandamid, AEA), 2-arachidonil-glicerin (2-AG) stb., ezek receptoraiból (szerpentin típusú, G-protein kapcsolt CB1 és CB2 kannabinoid receptorok), valamint az endokannabinoidok szintézisében részt vevő enzimekből és transzporterekből [pl. NAPE-PLD, diacilglicerol lipáz (DGL) - $\alpha$  és - $\beta$ , PTPN22 stb.], a sejtbe történő felvételt, a sejtből történő felszabadulást szabályozó fehérjékből [endokannabinoid membrán transzporter (EMT)], az intracelluláris transzportért felelős különféle zsírsavakat megkötő fehérjékből és az endokannabinoidok lebontásáért felelős enzimekből [pl. zsírsav amid-hidroláz (FAAH), monoacil-glikrol-lipáz (MGL), ciklooxygenáz 2 (COX2) stb.] áll (Cristino, 2020).



1. ábra: Az endokannabinoid rendszer. A kannabinoidok eredetüket tekintve lehetnek endokannabinoidok, melyeket a szervezet szintetizál a sejtmembránban nagy mennyiségben megtalálható arachidonsavból; fitokannabinoidok, melyek növényekben találhatóak meg és mesterségesen előállított szintetikus kannabinoidok, melyek kannabinoid receptor agonistaként vagy antagonistaként működhetnek (Hernández-Cervantes, 2017).

Figyelembe véve az endokannabinoid rendszer összetettségét, nem meglepő, hogy (legalábbis egyes) komponensei az emberi szervezet gyakorlatilag minden sejt típusában jelen vannak. A CB1 receptor főként a központi idegrendszerben található meg, különösen sok receptorral rendelkezik az agykéreg, a szaglógumó, a kisagy, a gerincvelő. Ezenkívül perifériás szövetekben is megtalálható, mint például a mellékvese, csecsemőmirigy, mandulák, tüdők, szív, csontvelő, prosztata, méh, petefészkek, herék. A CB1 receptor kifejeződik az immunsejtekben is, noha szintje sokkal alacsonyabb, mint a CB2 receptoré. A CB2 főleg immunszervekben fejeződik ki, mint a lép és a csecsemőmirigy, bár a központi idegrendszerben is megtalálható (Hernández-Cervantes, 2017). Az endokannabinoid rendszer részt vesz szervezetünkben a fiziológiai folyamatok sokaságának szabályozásában. A központi idegrendszerben ezek a folyamatok magukban foglalják az étvágy, a fájdalomérzet, a hangulat és az emlékezet szabályozását, míg a perifériás szövetekben, pl. a csontképződést, faggyútermelést szabályozzák. És ami talán a legfontosabb, az immunfunkciók szabályozásában is kiemelkedő szerepe van az endokannabinoidoknak. Az endokannabinoid jelátvitelről kiderült, hogy mind a veleszületett, mind az adaptív immunválasz fontos finomhangolója. Noha találhatóak ellentmondások az irodalomban, az endokannabinoid rendszert általában az immunrendszer homeosztatikus „kapuőrének” tekintik, mely megakadályozza a kóros, túlzott gyulladásos válaszok megjelenését. Például a CB1 és CB2 hiányos egerek a kontakt dermatitis modelljében erősebb gyulladásos jeleket mutatnak, mint a vad típusú egerek. Fontos, hogy az ez irányú változást az epidermális keratinociták patológiásan fokozott kemokin felszabadulása mediálja, ami arra utal, hogy a homeosztatikus endokannabinoid jelátvitel hiánya a keratinocitákat gyulladásos

irányba polarizálja. Másrészt, az FAAH hiányos egerek (magas az endokannabinoid szintjük a lebontás zavara miatt) csökkent gyulladáscsökkentő reakciókat mutatnak (Karsak, 2007), tovább erősítve azt a megfigyelést, hogy az endokannabinoid tónus emelkedése (pl. az endokannabinoidok lebomlásának gátlásával vagy a kannabinoid receptorok direkt aktiválásával) általában erős gyulladáscsökkentő hatásokhoz vezet. Tehát jelen tudásunk szerint a kannabinoidok elnyomják a Th1 választ, mely az intracelluláris kórokozók (baktériumok, vírusok) és a tumorok elleni harcban fontos, és támogatják az anti-inflammatórikus Th2 választ (Oláh, 2017).

## A *Cannabis sativa* (kender) aktív komponensei – a fitokannabinoidok(on túl)

Már 2500 éve ismert, hogy a *Cannabis sativa* növény különböző részeinek fogyasztása pszichotróp hatásokhoz vezet. Sőt, főleg, de nem kizárólag erős fájdalomcsillapító hatása miatt, számos betegség kezelésében is hasznosnak ítélték elődeink (Butrica, 2002). Napjainkban már köztudott, hogy ezekért a hatásokért a növény által termelt biológiailag aktív anyagok komplex keveréke a felelős. Eddig legalább 545 biológiailag aktív vegyületet azonosítottak a növényben, amelyek közül a legjobban tanulmányozottak az úgynevezett fitokannabinoidok (pCB-k). Figyelemre méltó, hogy a pCB-k mellett kb. 140 különböző terpén [például a potens és szelektív CB2 agonista szeszkviterpén- $\beta$ -karifilén (BCP)], többféle flavonoid, alkán, cukor, nem kannabinoid fenol, fenilpropanoid, szteroid, zsírsav és különféle nitrogénvegyületek találhatóak a növényben, melyeknek biológiai hatásai többnyire még nem feltérképezettek. Az eddig azonosított több mint 100-féle pCB közül a pszichotróp (-)-transz- $\Delta^9$ -tetrahidrokannabinol (THC) és a nem pszichotróp (-)-kannabidiol (CBD) a legjobban tanulmányozottak, melyek sokféle biológiai hatást fejtenek ki (a teljesség igénye nélkül: görcsgátlás, fájdalomcsillapítás, hányáscsökkentés és gyulladáscsökkentés). Nagy jelentőségű, hogy a pCB-k sokféle sejt aktivitását modulálják. Ezenkívül a „klasszikus” (lásd fent) kannabinoid jelátvitel nem minden. Azon túl, hogy a CB1 és CB2 kannabinoid receptorok agonistái (vagy egyes esetekben akár antagonistái is!), egyes pCB-k különböző módon szabályozzák bizonyos TRP csatornák, szerotonin,  $\alpha$  adrenerg, adenzin vagy opioid receptorok aktivitását is, valamint gátolják a COX és lipoxigenáz enzimeket stb. Ezenkívül klinikai szempontból azt is meg kell jegyezni, hogy a pCB-k közvetetten módosíthatják több gyógyszer (például a ciklosporin A) farmakokinetikáját azáltal, hogy kölcsönhatásba lépnek számos citokróm P 450 (CYP) enzimmel. Összességében a pCB-k multitarget polifarmakonoknak tekinthetők, amelyek mindegyikének egyedi „molekuláris ujjlenyomata” van (Oláh, 2017).

## A kannabinoidok immunológiai hatásai

Amint azt a fentiekben röviden említettük, az endokannabinoid rendszert általában az immunrendszer egyik „kapuőréként” tartják számon, mely megakadályozza a kóros, túlfokozott immunválaszok kialakulását. Ennek alapján az endokannabinoid tónus növelése és/vagy a pCB-k alkalmazása előnyös lehet olyan betegségekben, amikor el kell nyomni a potenciálisan káros immunválaszokat (például szervátültetés vagy autoimmun betegségek esetén stb.). Az ilyen gyógyszerek alkalmazása esetén azonban fennállhat annak a kockázata, hogy gyengítjük a kórokozókkal és a tumorsejtekkel szemben is a kívánt immunválaszokat (Oláh, 2017). Mivel az orvosi marihuána, valamint a tisztított/szintetikus pCB-k alkalmazása napjainkban egyre több figyelmet kap, a tanulmányban a szakterület legfontosabb eredményeit kívánjuk összefoglalni. Ezenkívül szólunk a vitás kérdésekről, kiemeljük a kutatások korlátait is és említést teszünk a kutatás-fejlesztés lehetséges irányairól.

## Tumorimmunológia

Azok a humán vizsgálatok, melyek a kannabinoid ligandumok farmakoterápiás előnyeivel foglalkoznak, főként a fájdalom, a spaszticitás és a kognitív deficitok kezelésére fókuszálnak központi és perifériás idegrendszeri betegségekben (Velasco, 2016). Eddig csak néhány kannabisz-alapú farmakológiai szer engedélyezett klinikai alkalmazásra. Európában a Sativex® engedélyezett a sclerosis multiplexhez társuló spaszticitás kezelésére, Kanadában pedig kiegészítő fájdalomcsillapítóként használják a tumoros betegek fájdalmainak enyhítésére. A CB1 antagonistá rimonabantot (Acomplia®) Európában engedélyezték az elhízás kezelésére, de mellékhatásai miatt kivonták a forgalomból (Fijal és Filip, 2016). Az Egyesült Államokban és Európában a nabilon (Cesamet®) és a dronabinol (Marinol®) engedélyezett a kemoterápia okozta hányinger és hányás profilaxisára. A kannabinoidok daganatellenes hatásait bizonyító preklinikai vizsgálatok száma növekszik, míg a klinikai vizsgálatok száma elég korlátozott.

A CB1, CB2 receptorok aktiválásával mind az endokannabinoidokról, mind a pCB-kről már meggyőzően kimutatták in vitro modell rendszerekben, hogy komplex tumor ellenes hatást fejtenek ki (pl. antiproliferatív és proapoptotikus hatások, az angiogenezis gátlása, a tumorsejtek kemotaxisának gátlása stb.). Ezzel ellentétben számos tanulmány szerint az ígéretes in vitro daganatellenes adatok nem feltétlenül jelentenek in vivo klinikai előnyöket, mivel a daganatellenes (Th1-domináns) immunválaszt a kannabinoidok gyengíthetik (Oláh, 2017).

Guzman és munkatársai voltak az elsők, akik beszámoltak a  $\Delta 9$ -THC metasztázis gátló hatásáról egy I. fázisú klinikai vizsgálatban. Kilenc, rekurrens glioblasztómában szenvedő beteget, akik refrakterek voltak a műtétre és a sugárkezelésre, intrakraniális  $\Delta 9$ -THC és nagy dózisú kemoterápiás szer, temozolomid (Temodar®) kombinációjával kezelték. Megállapították, hogy a  $\Delta 9$ -THC csökkentette a tumorsejtek növekedését in vitro 2 vizsgálati személyben. A  $\Delta 9$ -THC intrakraniális beadása biztonságosnak és tolerálhatónak bizonyult, nyilvánvaló pszichoaktív hatások nélkül (Guzman, 2006). Foroughi 2011-es

esettanulmányában leírta, hogy két asztrocitómában szenvedő gyermeknél a tumor regresszióját tapasztalta kraniotómiát és részleges excíziót követően. A daganat regressziója abban az időszakban következett be, amikor a betegek kannabiszt inhaláltak (Foroughi, 2011). Egy másik vizsgálatban egy 14 éves Philadelphia kromoszóma pozitív, akut limfoblasztos leukémiában szenvedő beteget vizsgáltak, akit eddig sikertelenül kezeltek „hagyományos” terápiával (azaz kemoterápiával, csontvelő-transzplantációval és besugárzással). A beteget orálisan beadott kannabinoid kivonatokkal kezelték és a tumorsejtek dózisfüggő csökkenését figyelték meg. (Singh és Bali, 2013). A kannabinoid vegyületek tumorelles határait vizsgáló humán tanulmányok egyértelmű limitáló tényezője a betegek alacsony száma. Eddig egyetlen vizsgálat eredményét se replikálták kohorszokban. Ezenkívül a mért kimenetek és a study design is eltérő a vizsgálatokban, ami megnehezíti az eredmények összehasonlítását.

## Fertőző betegségek

Elméletileg az endokannabinoidok és pCB-k alkalmazása gyengítheti az antimikrobiális immunválaszt és ezáltal növelheti a fertőző betegségek iránti fogékonyságot. Az irodalmi adatok alapján azonban a helyzet sokkal komplexebb, mivel a gyulladáscsökkentő hatás kétségkívül hasznos is lehet, például a túlzott gyulladáscsökkentés kontrolljában (szepszis esetén) (Oláh, 2017).

Baktériumok esetében az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatok ellentmondásosak. Míg *in vitro* a kannabinoid vegyületek antibakteriális hatást fejtenek ki, addig *in vivo* a gazdaszervezet mortalitását növelték. *L. pneumophila* fertőzés esetén ez a hatás az immunrendszer diszfunkcionális működésének, a gátolt Th1 immunválasznak, és a csökkent makrofág funkcióknak tulajdonítható. Hasonlóképpen, vírusfertőzések esetén is az immunválasz negatív szabályozását írták le. HIV-fertőzés során THC hatására csökken a CD4+ T-sejtek száma és az IFN- $\gamma$  koncentráció. SIV-fertőzés (majmok HIV vírusa) során az NK-sejtek aktivitása gátolt, ami megnövekedett mortalitást eredményez, és influenza fertőzés esetén is növekszik a vírus koncentrációja. *In vitro* vizsgálatokban a különböző kannabinoidok fokozták a HCV és a HSV replikációját is. *In vitro* körülmények között a kannabinoid vegyületek gombaellenes hatással bírnak, de a gazdaszervezetben a kannabisz használata a szájüregi candidiasis magas prevalenciájával jár. Amikor egereket *Candida*-val fertőzték, a THC növelte a mortalitást, mivel csökkentette a hatékony immunválaszt (Hernández-Cervantes, 2017).

Néhány tanulmány a kannabinoidok pozitív hatásáról is ír. A THC krónikus alkalmazása majmokban például indukálja a bélben a gyulladáscsökkentő miRNS-ek expresszióját SIV fertőzés során, és nem növeli az agyi vírus koncentrációt sem. Hasonlóképpen, egy másik tanulmány is kimutatta, hogy a krónikus THC-kezelés nem növelte a vírusterhelést vagy súlyosbította a morbiditást; ezzel szemben a testtömeg megtartása és a gyulladás mérséklése révén valójában javította a SIV-betegség progresszióját. Sőt, azt is kimutatták, hogy bizonyos körülmények között a THC akár fokozhatja a HIV-re specifikus immunválaszokat mind CB1/CB2-függő, mind pedig más független mechanizmusok révén. Egy másik vizsgálat szerint a kannabisz-használat nincs negatív hatással a keringő CD4+ T-sejtek számára/százalékára

HCV-HIV koinfektált betegeknél. Így nem meglepő, hogy az orvosi marihuána a HIV/AIDS adjuváns kezelés komponense számos országban (Oláh, 2017). A krónikus gyulladás központi szerepet játszik a HIV-hez kapcsolódó neurokognitív rendellenességek kialakulásában, így a kannabisz gyulladáscsökkentő hatása potenciálisan hasznos lehet a neurokognitív hanyatlás progressziójának megakadályozásában (Gill és Kolson, 2014).

Fontos hangsúlyozni, hogy számos olyan humán tanulmányban, amelyben a kannabisz fogyasztás immunrendszerre gyakorolt hatásait vizsgálták, jelentős hiányosságok lelhetőek fel a kísérleti tervezést tekintve. Például a tanulmányban résztvevők száma alacsony, csak az immunológiai paraméterek egy szűk körét vizsgálták vagy korlátozott információk álltak rendelkezésre a kannabisz-expozíció szintjéről. E tényezők kizárják, hogy 100%-os bizonyossággal vonjunk le következtetéseket a kannabisz emberi immunfunkciókra gyakorolt hatásairól.

## Transzplantáció

Szervátültetés után a legnagyobb klinikai kihívás a transzplantált szerv akut és krónikus kilökődésének megakadályozása (a recipiens immunrendszere megtámadja a donortól kapott szervet), csontvelő transzplantáció esetén pedig a graft-versus-host betegség (az átültetett graftban található immunsejtek támadják meg a recipiens szervezetét) elkerülése kritikus fontosságú. Állat modellekben számos bizonyíték támasztja alá azt az elképzelést, miszerint a kannabinoid szignalizáció pozitív hatással lehet a transzplantációra és javíthatja az életminőséget, a várható élettartamot.

A legújabb eredmények szerint, a szív allograft kilökődése felgyorsul CB2 hiányos egerekben a vad típusú recipiensekhez képest a fokozott gyulladással állapot miatt. Fontos, hogy nemcsak a CB2, hanem a CB1 is ígéretes terápiás célpontnak bizonyult a transzplantátum kilökődésének megakadályozásában. Egerekben a THC gyengíti a gazdaszervezet és a graft közötti immunreakciót, és így késlelteti a bőrtranszplantátum kilökődését azáltal, hogy csökkenti a T-sejtek proliferációját és aktivációját, ezzel párhuzamosan csökken a korai stádiumú kilökődést indukáló citokinek szintje, mint az IL-2 és az IFN- $\gamma$ . Egy másik tanulmány kimutatta, hogy a THC mellett a CBD is ígéretes új kezelési módot jelenthet szervtranszplantáció esetén, továbbá bizonyos pCB-k beadása is csábítóan tűnik graft-versus-host betegségben. Az akut graft-versus-host betegség egérmodelljében az intraperitoneálsisan beadott THC (20 mg/kg i.p.) csökkenti a tüneteket és a mortalitást (Pandey, 2011).

## Autoimmun betegségek

Számos bizonyíték támasztja alá azt a koncepciót, miszerint az endokannabinoid rendszer diszregulációja szerepet játszhat az autoimmun betegségek kialakulásában. Az endokannabinoidokat szintetizáló PTPN22 enzim polimorfizmusa [missense mutáció: Arg → Trp (R620W)] hajlamosít olyan autoimmun betegségekre, mint az 1-es típusú cukorbetegség (T1DM), a rheumatoid arthritis (RA), a juvenilis idiopathiás arthritis, a szisztémás lupus erythematosus, a Graves betegség, a myasthenia gravis, a generalizált vitiligo és a Wegener granulomatosis. Ezenkívül a CB2 receptor gyakori polimorfizmusa [Gln → Arg csere (Q63R)] a receptor csökkent jelátvitelét eredményezi, így az kevésbé képes a T-sejtek proliferációjának szuppressziójára. A mutáció összefüggésbe hozható az immun thrombocytopenia és a cöliákia kialakulásával. Így felvetődik a kérdés, hogyha pozitív irányba módosítanánk szervezetünk endokannabinoid tónusát (például a CB2 receptor aktiválásával vagy bizonyos pCB-k beadásával) akkor hatással lehetnének olyan autoimmun betegségekre, mint a RA, T1DM, autoimmun myocarditis, colitis ulcerosa, Crohn betegség stb. Eddig „kannabinoid-szempontról” a legjobban feltárt autoimmun betegség egyértelműen a sclerosis multiplex (SM). Az SM-ben szenvedő betegek perifériás limfocitáinak anandamid szintje magasabb az egészséges egyénekhez képest, ami arra utalhat, hogy komplex diszreguláció alakul ki az SM betegek endokannabinoid rendszerében. A VCE-003 vegyület [a nem pszichotróp pCB, (-)-kannabigerol (CBG) kinon származéka] napi adagolása enyhíti az SM egér modelljében a tüneteket a gyulladásos válaszok gátlásán keresztül. BCP-vel is hasonló eredményeket értek el. A „klasszikus” pCB-k közül a Sativex® (bukkáli spray, mely THC-t és CBD-t 1: 1 arányban tartalmaz) és más pCB-alapú készítmények jótékony hatásai ismertek. Csökkentik a spaszticitást, az alvási nehézséget, a vizelettartási zavart, jó hatással vannak a mozgáskoordinációs zavarokra stb. Mivel azonban a rendelkezésre álló adatokban található ellentmondások, hosszú távú hatékonyságukat még tovább kell vizsgálni. Erre jó példa egy kicsi klinikai vizsgálat eredménye, melyben leírták, hogy a Bedrocan® (orvosi minőségű kannabisz, melyből gyakorlatilag hiányzik a CBD) hatásosan csökkentette a spaszticitást az olyan betegek többségében, akikben a Nabiximols (a Sativex®-et ezen a néven forgalmazzák az Egyesült Államokban) nem volt hatásos (Saccà, 2016). Tehát fontos figyelembe venni az egyes pCB-alapú gyógyszerek pontos összetételét, mivel azok eltérő mértékben befolyásolhatják a klinikai hatékonyságot (Oláh, 2017).

Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy az SM tüneteinek enyhítése mellett a megfelelően kiválasztott pCB-knek akár terápiás értéke is lehet. Egy korai vizsgálat kimutatta, hogy az SM egér modelljében a THC-vel kezelt állatoknak vagy nem voltak vagy csak enyhe klinikai tüneteik voltak, és a túlélésük is meghaladta a 95%-ot, míg a placebo csoportban az állatok több mint 98%-a pusztult el. A túlélés a központi idegrendszeri gyulladás szignifikáns csökkenésével járt együtt a THC-vel kezelt állatokban (Lyman, 1989). Részben átfed ezekkel az adatokkal egy 3 évig tartó III. fázisú klinikai vizsgálat eredménye. Bár a szerzők szerint az orális THC-nak nincs hatása progresszív SM-ben, a kisebb fogyatékossgal és gyorsabb progresszióval rendelkező emberek alcsoportjában a betegség kialakulása szignifikánsan lassabb az orális THC csoportban a placebót kapókhöz képest (Pryce, 2015) (Oláh, 2017).

## Az orvosi és a „rekreációs” marihuána fogyasztás komplex immunológiai hatásai

Figyelembe véve a marihuána-fogyasztás széles körben elterjedt népszerűségét és a legalizáció kérdéskörét érintő társadalmi vitát, egyértelmű, hogy a tudományos közösségnek objektív válaszokkal kell szolgálnia, melyek kielégítik mind a társadalom, mind a döntéshozók kíváncsiságát. Így napjainkban egyre nagyobb az igény a jól megtervezett in vitro és in vivo vizsgálatokra, melyek hatékonyan jellemezhetik a marihuána és más kannabisz származékok biológiai hatásait, illetve fogyasztásuk lehetséges kockázatait. Ez különösen sürgető feladat, mivel úgy tűnik, hogy még a habituális THC expozíció is hatással lehet az emberi immunválaszra, marihuána fogyasztókban ugyanis csökken az antimikrobiális válasz (Roth, 2002). Sőt, a legújabb állatkísérletek szerint, a prenatális kannabisz expozíció (vagyis ha a szülő marihuánát fogyaszt) olyan epigenetikai változásokat válthat ki, amelyek jelentős transzgenerációs immunológiai következményekhez vezethetnek az utódokban (Zumbrun, 2015). Gondoljunk bele, egy marihuánát fogyasztó anya nem csak a gyereke, hanem az unokája egészségére is hatással lehet. Egerekben a perinatális THC expozíció T-sejt diszfunkciót vált ki, mely arra utalhat, hogy a marihuána-abúzusban szenvedők gyermekeiben - akik még az anyaméhben voltak kitéve a THC-nek - nagyobb eséllyel alakulhat ki az immunrendszer diszfunkciója, illetve megnőhet a fertőzések (pl.: HIV-fertőzés) veszélye (Lombard, 2011). A marihuána-fogyasztás lehetséges hosszú távú következményeit elemezve fontos megjegyezni, hogy bár „serdülő” egerekben az akut THC-expozíció gyulladáscsökkentő hatású, hosszú távon az agyi citokinek összetételét gyulladáskeltő irányba tolja el, mely befolyásolhatja az immunológiai betegségekre és viselkedés zavarokra való érzékenységet felnőttkorban (Moretti, 2014, 2015) (Oláh, 2017).

Érdekes módon a fenti adatok ellenére egy korai kettős-vak, placebo-kontrollos humán vizsgálatban nem figyeltek meg endokrin vagy immunológiai változásokat a THC alkalmazásakor (Dax és mtsai, 1989). Egy újabb kutatás azonban, amelynek célja az orvosi kannabisz perifériás vér mononukleáris sejtekre gyakorolt hatásainak felmérése volt, a kannabinoid készítmények immunszuppresszív hatását tárta fel. Ezt a pro-inflammatórikus p38 MAP kináz, az mTOR és az ERK-1/2 szignalizáció deaktiválásával érte el. Ugyanakkor azt is meg kell jegyezni, hogy hosszú távú kannabisz-expozíció hatására ennek az ellenkezőjét figyelték meg két betegben (Utomo és mtsai, 2017). Ezekhez az adatokhoz hasonlóan a bhang (a kannabisz ehető formája) fogyasztókban szignifikáns csökkenést figyeltek meg a szérum immunglobulin (IgG és IgM) szintjeiben, a C3 és C4 komplement fehérjék koncentrációiban, valamint a T és B limfociták és a természetes ölő sejtek abszolút számában a kontrollokhoz képest. Érdekes, hogy az FAAH (a fő endokannabinoid lebontó enzim) expresszió ezen betegek limfocitáiban szintén jelentősen csökkent (Oláh, 2017).

## Kérdések, kihívások és perspektívák, lehetséges mellékhatások

Bár az elmúlt három évtized kutatásai rendkívül sok eredménnyel szolgáltak, még mindig nem értjük teljes mélységében a kannabinoid szignalizációt és hogy azt hogyan tudnánk a legoptimálisabban kiaknázni terápiás célokra. Így további in vitro és in vivo klinikai vizsgálatokra van szükség. Számos kihívással kell még szembenéznünk.

A jövőbeli gyógyszerfejlesztés szempontjából a legkézenfekvőbb kihívás a lehetséges pszichotróp és kardiológiai mellékhatások, valamint a CB1 aktiválása miatti tolerancia és függőség kialakulásának elkerülése. Ezen kívül a THC beadása és a CB1 aktiválása memóriazavarhoz vezet, valószínűleg a receptor nemrégiben felfedezett, mitokondriálisan expresszált alcsoportjának aktiválódása miatt, ami arra utal, hogy a csak extracellulárisan ható CB1 agonisták nem járnak ilyen mellékhatásokkal. Az ilyen vegyületek kifejlesztése tehát ígéretes jövőbeli irány lehet a kannabinoid-alapú kísérleti farmakológiában. Érdekes módon azonban azt is meg kell jegyezni, hogy a CB1 aktiválás memória-károsító hatása korfüggőnek tűnik; valójában a THC CB1-függő módon javította a memóriát idős egerekben. Ezenkívül CB1 hiányos egerek használatával bebizonyosodott, hogy a homeosztatikus CB1 jelátvitel hiánya a kognitív képességek idő előtti csökkenéséhez vezet, és a krónikus THC-kezelés által kiváltott drámai és tartós CB1 expresszió szint csökkenés is feltehetőleg szerepet játszik a kannabisz által kiváltott kognitív diszfunkció kialakulásában. Összességében ezek az adatok egyértelműen jelzik, hogy memóriaproblémák jelentkezhetnek mind a túlaktiválás, mind a CB1 jelátvitel károsodása miatt. Figyelembe véve a fent említett, kissé ellentmondó adatokat, célzott vizsgálatokra van szükség, melyek kizárhatják az agyba bejutó CB1 agonisták memóriazavart okozó mellékhatásait még klinikai alkalmazásuk előtt (Oláh, 2017).

Másrészt azt is szem előtt kell tartanunk, hogy a központi idegrendszerben található CB1 antagonizmus/inverz agonizmus súlyos neuropszichiátriai mellékhatásokhoz (beleértve az öngyilkosságot is) vezethet, amint ezt a hírhedt, agyba bejutó CB1 inverz agonista rimonabant (kereskedelmi nevek: Acomplia és Zimulti) esete is bizonyítja, amelyet néhány évig potens anorexigén szerként forgalmaztak Európában, de ezt követően kivonták a piacról. Szerencsére a CB1 receptoron ható szerek „távol tartása” a központi idegrendszertől viszonylag könnyen megoldható olyan molekulák tervezésével, amelyek nem tudnak átjutni a vér-agy gáton. Azt is meg kell említeni, hogy egy nemrégiben végzett, I. fázisú vizsgálatban, a „BIA 10-2474” nevű FAAH-inhibitor beadása egy önkéntes halálához vezetett, és négy másiknál enyhe vagy súlyos neurológiai tüneteket okozott. Mint kiderült, hogy a BIA 10-2474 egy nagyon promiszkuis, nem specifikus lipáz inhibitor volt, és hogy a végzetes mellékhatások valószínűleg a központi idegrendszerben történt komplex metabolikus diszreguláció eredményeképpen alakultak ki, melyeket az off-target kölcsönhatások okozhattak (Oláh, 2017).

## A kannabisz-származékok változó összetétele, a beteg kannabisz fogyasztási történetének (anamnézisének) hatása

A komplex kannabisz-származékok klinikai hatékonysága nagymértékben függhet azok pontos összetételétől, mivel a pCB-ken kívül (amelyek mindegyike kiemelkedően bonyolult, egyedi molekuláris ujjlenyomattal rendelkeznek) sok más biológiailag aktív, nem pCB komponenst is tartalmaznak. Ezért kulcsfontosságú eddig ezen elhanyagolt komponensek biológiai hatásait is leírni a jól tervezett jövőbeni vizsgálatokban. Sajnos a pCB-k klinikai hatékonyságának szigorú értékelését számos tényező bonyolítja. Egy nemrégiben készült tanulmányban Scott és mtsai. megállapították, hogy a THC és a CBD kombinációja hatékonyabban ölte meg a HL60 leukémia sejteket, mint az egyedileg alkalmazott pCB-k. Ennél is fontosabb, hogy kemoterápia után a kannabinoidok használata nagyobb apoptózis indukciót eredményezett, kiemelve, hogy még a beadás időpontja, ütemezése is befolyásolhatja a mért hatékonyságot. Egy másik fontos kérdés, amelyet szem előtt kell tartanunk a kannabisz-fogyasztókat érintő vizsgálatok eredményeinek értelmezése során, az az, hogy a prospektív és retrospektív humán tanulmányok vajon mennyire jól kontrolláltak és megbízhatók. Először is, a marihuána-fogyasztás történetével kapcsolatos önbevallás téves lehet. Másodszor, a fent említett „transzgenerációs” hatások miatt egy „ideális” klinikai vizsgálatban a bevonási/kizárási kritériumoknak figyelembe kellene venniük a marihuána fogyasztás „családtörténetét” is. Harmadszor: az önadagolt marihuána tisztaságát/minőségét, valamint az egyéb tiltott drogok, az alkohol vagy a „szürke zónába” tartozó új pszichoaktív anyagok (más néven „designer drogok) fogyasztását szintén fel kell tárni, mivel ezek mind befolyásolhatják az alkalmazott pCB-k immunológiai hatásait, meghamisítva ezáltal az eredményeket (Oláh, 2017).

### Összefoglaló

Az endokannabinoid rendszerben jelentős terápiás potenciálok rejlenek. Jelenlegi tudásunk szerint úgy tűnik, hogy a kannabinoidoknak gyulladácsökkentő hatásuk van, ez rendkívül hasznos lehet például autoimmun betegségek vagy szervtranszplantáció esetén, amikor úgymond „meg kell fékezni” immunrendszerünket. Ugyanakkor szervezetünk fokozott endokannabinoid tónusa hajlamosíthat fertőzésekre is. Az utcán vásárolt marihuána pontos összetétele sajnos nincs feltüntetve a csomagoláson, így nem tudhatjuk, hogy mennyi THC-t tartalmaz, az egyéb biológiailag aktív komponensekről nem is szólva, melyek hatása még többnyire nincs feltérképezve. Érdekes szem előtt tartani, hogy a krónikus kannabisz fogyasztás akár transzgenerációs kockázatot is rejthet magában.

A tanulmány elkészítésében hatalmas segítséget nyújtott dr. Bencze Dóra immunológus.

## Irodalomjegyzék

Butrica, J. L. (2002): The medical use of Cannabis among the Greeks and Romans. *J Cannabis Ther*, 2, 51–70.

Cristino, L., Bisogno, T. & Di Marzo, V. (2020): Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*, 16, 9–29.

Dax, E. M., Pilotte, N. S., Adler, W. H., Nagel, J. E., Lange, W. R. (1989): The effects of 9-ene-tetrahydrocannabinol on hormone release and immune function. *J Steroid Biochem*, 34, 263–270.

Fijal, K., Filip, M. (2016): Clinical/therapeutic approaches for cannabinoid ligands in central and peripheral nervous system diseases: mini review. *Clin. Neuropharmacol.* 39, 94–101.

Foroughi, M., Hendson, G., Sargent, M. A., Steinbok, P. (2011): Spontaneous regression of septum pellucidum/forniceal pilocytic astrocytomas—possible role of Cannabis inhalation. *Childs. Nerv. Syst.* 27, 671–679.

Gill, A. J., Kolson, D. L. (2014): Chronic inflammation and the role for cofactors (hepatitis C, drug abuse, antiretroviral drug toxicity, aging) in HAND persistence. *Current HIV/ AIDS Reports*, 11, 3, 325–335.

Gúzman, M., Duarte, M. J., Blázquez, C., Ravina, J., Rosa, M. C., Galve-Roperh, I. (2006): A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br. J. Cancer*, 95, 197–203.

Hernández-Cervantes, R., Méndez-Díaz, M, Prospéro-García, Ó., Morales-Montor, J. (2017): Immunoregulatory Role of Cannabinoids during Infectious Disease. *Neuroimmunomodulation*, 24, 183-199.

Karsak, M., Gaffal, E., Date, R., Wang-Eckhardt, L., Rehnelt, J., Petrosino, S. (2007): Attenuation of allergic contact dermatitis through the endocannabinoid system. *Science*, 316, 1494–1497.

Lombard, C., Hegde, V. L., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P. S. (2011): Perinatal exposure to  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol triggers profound defects in T cell differentiation and function in fetal and postnatal stages of life, including decreased responsiveness to HIV antigens. *J Pharmacol Exp Ther*, 339, 607–617.

Lyman, W. D., Sonett, J. R., Brosnan, C. F., Elkin, R., Bornstein, M.B. (1989): Delta 9-tetrahydrocannabinol: a novel treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 23, 73–81.

Moretti, S., Castelli, M., Franchi, S., Raggi, M. A., Mercolini, L., Protti, M. (2014):  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol-induced anti-inflammatory responses in adolescent mice switch to proinflammatory in adulthood. *J Leukoc Biol*, 96, 523–534.

Moretti, S., Franchi, S., Castelli, M., Amodeo, G., Somaini, L., Panerai, A. (2015): Exposure of adolescent mice to delta-9-tetrahydrocannabinol induces long-lasting modulation of pro- and anti-inflammatory cytokines in hypothalamus and hippocampus similar to that observed for peripheral macrophages. *J Neuroimmune Pharmacol*, 10, 371–379.

Oláh A., Szekanecz Z., Bíró T. (2017): Targeting Cannabinoid Signaling in the Immune System: “High”-ly Exciting Questions, Possibilities, and Challenges. *Front. Immunol*, 8, 1487.

Pandey, R., Hegde, V. L., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P. S. (2011): Targeting cannabinoid receptors as a novel approach in the treatment of graft-versus-host disease: evidence from an experimental murine model. *J Pharmacol Exp Ther*, 338, 819–828.

Pryce, G., Riddall, D. R., Selwood, D. L., Giovannoni, G., Baker, D. (2015): Neuroprotection in experimental autoimmune encephalomyelitis and progressive multiple sclerosis by Cannabis-based cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol*, 10, 281–292.

Roth, M. D., Baldwin, G. C., Tashkin, D. P. (2002): Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on human immune function and host defense. *Chem Phys Lipids*, 121, 229–239.

Saccà, F., Pane, C., Carotenuto, A., Massarelli, M., Lanzillo, R., Florio, E. B. (2016): The use of medical-grade Cannabis in patients non-responders to nabiximols. *J Neurol Sci*, 368, 349–351.

Singh, Y., Bali, C. (2013): Cannabis extract treatment for terminal acute lymphoblastic leukemia with a Philadelphia chromosome mutation. *Case Rep. Oncol*. 6, 585–592.

Utomo, W. K., de Vries, M., Braat, H., Bruno, M. J., Parikh, K., Comalada, M., et al. (2017): Modulation of human peripheral blood mononuclear cell signaling by medicinal cannabinoids. *Front Mol Neuroscience*, 10,14.

Velasco, G., Hernández-Tiedra, S., Dávila, D., Lorente, M. (2016): The use of cannabinoids as anticancer agents. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 64, 259–266.

Zumbrun, E. E., Sido, J. M., Nagarkatti, P. S., Nagarkatti, M. (2015): Epigenetic regulation of immunological alterations following prenatal exposure to marijuana cannabinoids and its long term consequences in offspring. *J Neuroimmune Pharmacol*, 10, 245–254.