

Endokannabinoidireseptorit

Ulla-Maria Jokipii

LuK-tutkielma

Bio- ja ympäristötieteiden laitos

Jyväskylän yliopisto

6.8.2010

SISÄLLYSLUETTELO

Lyhenteet.....	1
1 Johdanto	2
2 Kannabinoidit.....	3
3 Kannabinoidireseptorit.....	4
3.1 Kannabinoidireseptori 1	4
3.2 Kannabinoidireseptori 2.....	5
3.3 Uudet kannabinoidireseptorit.....	6
4 Solunsisäinen signaalinvälitys	7
5 Endokannabinoidien synteesi ja vapauttaminen	8
6 Kannabinoidien vaikutukset elimistössä.....	10
6.1 Neurologiset ja psykiatriset sairaudet	11
6.2 Sydän- ja verenkiertoelimistö	12
6.3 Kipu ja tulehdukset	13
6.4 Ruokahalu ja rasva-aineenvaihdunta	14
6.5 Syöpä.....	14
7 Yhteenveto	15
Lähteet	17

Lyhenteet

2-AG	2-arachidonoylglycerol, 2-arakidonyyliglyseroli
5-HT	5- hydroxytryptamine, serotoniini
AC	adenylyl cyclase, adenylylyisyklaasi
Anandamidi	N-arachidonoylethanolamine, N-arakidonyylietanolihamidi
CB1	cannabinoid receptor 1, kannabinoidireseptori 1
CB2	cannabinoid receptor 2, kannabinoidireseptori 2
CREB	cAMP-responsive element-binding protein
DAGL	diacylglycerol lipase, diasyylyglyserolilipaasi
DSI	depolarization-induced suppression of inhibition, depolarisaation aiheuttama inhibition vähentyminen
FAAH	fatty acid amide hydrolase, rasvahappoamidihydrolaasi
GABA	gamma-aminobutyric acid, gamma-aminovoihappo
GIRK	G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel
GPR119	G protein-coupled receptor 119
GPR55	G protein-coupled receptor 55
HU-210	CB1/CB2-agonisti
IBD	inflammatory bowel disease, tulehduksellinen suolistosairaus
JWH-133	CB2-agonisti
LTD	long-term depression, pitkäkestoinen vaimentuminen
MAGL	monoacylglycerol lipase, monoasyylyglyserolilipaasi
MAPK	mitogen-activated protein kinase
NAPE	N-arachidonoyl phosphatidylethanolamide, N-arakidonyylifosfatidyylietanolihamiini
NAT	N-acetyltransferase, N-asetyylitransferaasi
OEA	oleoylethanolamide, oleoyylietanolihamidi
PKA	protein kinase A, proteiiniikinaasi A
PKB	protein kinase B, proteiiniikinaasi B
PLC	phospholipase C, fosfolipaasi C
PLD	phospholipase D, fosfolipaasi D
SR141716A	CB1-antagonisti, rimonabantti
THC	delta-9-tetrahydrocannabinol, delta-9-tetrahydrokannabinoli
TP	kannabinoiditransportteri
VR1	vanilloid receptor 1, vanilloidireseptori 1
WIN55212-2	CB1/CB2-agonisti

1 Johdanto

Cannabis sativan vaikutukset elimistön toimintoihin, kuten ruokahaluun, kipuaistimuksiin ja mielialaan, on tunnettu tuhansia vuosia. *Cannabis sativa* sisältää yli 60 kasvi- eli fytokannabinoidia, joista delta-9-tetrahydrokannabinoli (THC) välittää suurimman osan psykoaktiivisista vaikutuksista. Muita merkittäviä ja pisimpään tunnettuja fytokannabinoidia ovat kannabidioli ja kannabinoli. *Cannabis sativan* ainesosien eristäminen 1900-luvulla johti kannabinoidireseptorien ja niiden endogeenisten ligandien löytämiseen. Endokannabinoidia ja niiden reseptoreita on tutkittu 1980-luvun lopulta nykypäivään (Pertwee, 2006).

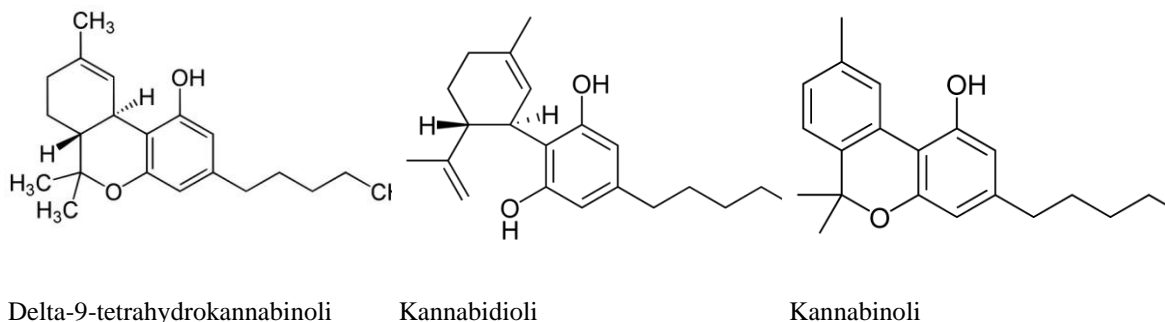
Kannabinoidireseptorit ovat solukalvon reseptoreita, joihin kannabinoidit sitoutuvat. Reseptorit kuuluvat rodopsiininkaltaisiin, G-proteiinikytkentäisiin, 7 kertaa kalvon läpäiseviin (7TM) reseptoreihin (Howlett, 2002). Kannabinoidireseptori 1 (CB1) ilmenee lähinnä keskushermostossa presynaptisissa hermosoluissa ja kannabinoidireseptori 2 (CB2) immuunipuolustuksen soluissa (Bambico ym., 2007). Myös muita kannabinoideja sitovia G-proteiinikytkentäisiä reseptoreita on löydetty (Ryberg ym., 2007) (Overton ym., 2006).

Endokannabinoidijärjestelmään kuuluvat endokannabinoidit, hermoston toimintaa säätelevät rasvahappojohdannaiset sekä niiden reseptorit. Tunnetuimpia ja tutkituimpia endokannabinoidia ovat arakidonoylietanoliamidi (anandamidi) ja 2-arakidonoyliglyseroli (2-AG). Kannabinoidit sitoutuvat stereoselektiivisesti, ja niiden vaikutuksen voimakkuus riippuu annoksesta. Kannabinoidijärjestelmän signaalinvälitykseen kuuluu adenylylysyklaasin esto, MAP-kinaasin aktivaatio ja kalsium- ja kaliumkanavien säätely (Howlett, 2002).

Kannabinoidijärjestelmä säätelee monia kehon toimintoja ja on siten mahdollinen lääkekehityksen kohde. Perinteisten kannabistuotteiden, hasiksen ja marihuanan, käyttöön liittyy riskejä. Psykoaktiivisten ainesosien vuoksi keskushermostossa voi ilmetä haittavaikutuksia, ja riippuvuuden ja toleranssin kehittyminen on mahdollista. Haasteena on kehittää lääkkeitä, jotka toimivat selektiivisesti ja keskushermoston haittavaikutukset voitaisiin välttää (Mackie ja Stella, 2006).

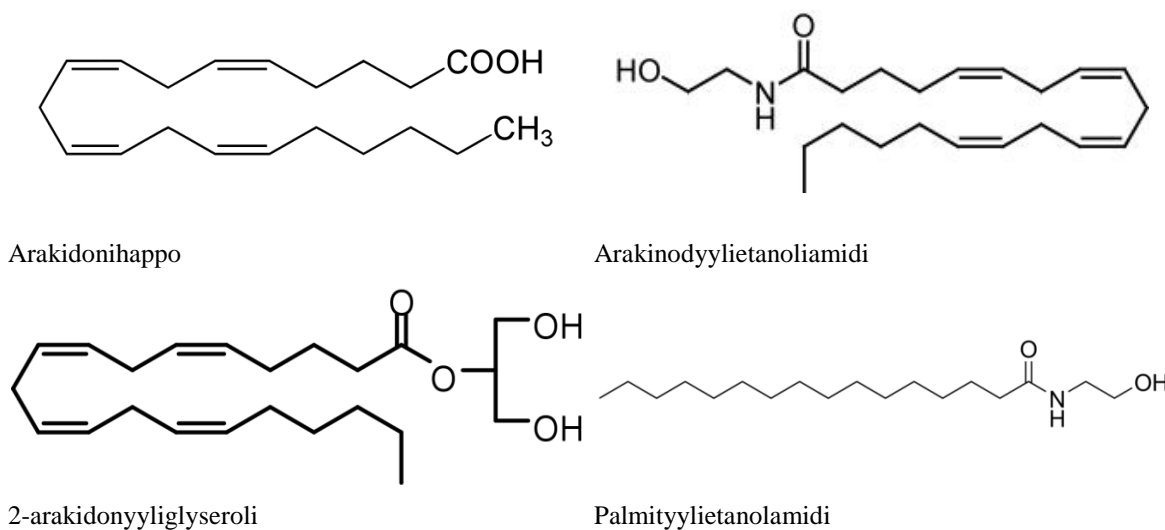
2 Kannabinoidit

Cannabis sativa sisältää noin 60 fyto-kannabinoidia. Niistä osa on bioaktiivisia, ja niillä on kyky spesifisesti vuorovaikuttaa kalvoreseptorien kanssa. Runsaimpia ja tutkituimpia ovat delta-9-tetrahydrokannabinoli, kannabidioli ja kannabinoli (**Kuva 1**) (Pacher ym., 2006).



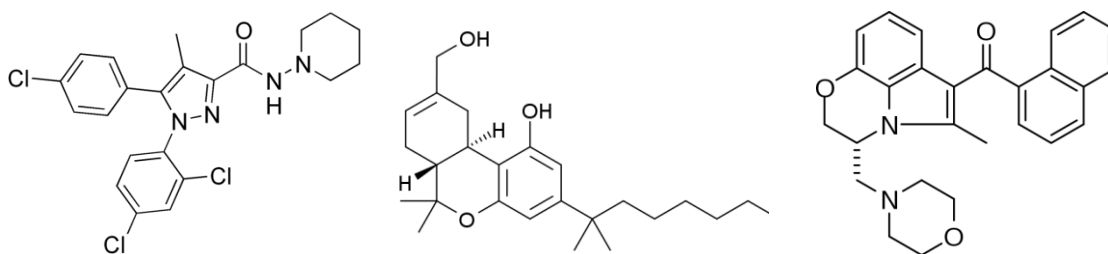
Kuva 1. *Cannabis sativan* sisältämiä kannabinoideja

Elimistö tuottaa omia kannabinoideja monitydyttymättömistä rasvahapoista, erityisesti arakidonihaposta. Arakidonyylietanolihamidi (anandamidi) ja 2-arakidonyyliglyseroli (2-AG) ovat tutkituimpia (**Kuva 2**). Muita tunnettuja endokannabinoideja ovat palmityylietanolihamidi, virodhamiini, noladiinieetteri ja N-arakidonyylidopamiini. Endokannabinoideja ei varastoida rakkuloihin kuten muita hermovälittäjäaineita, vaan niitä tuotetaan tarvittaessa (Savolainen ym., 2004).



Kuva 2. Arakidonihappo ja endokannabinoideja

Kannabinoidien monet vaikutukset elimistössä tekevät kannabinoidireseptoreista mahdollisen lääkekehityksen kohteen. Synteettiset ligandit voivat olla agonisteja (reseptorin aktivoijia) tai antagonisteja (reseptorin toiminnan estäjiä). SR141716A (rimonabantti) on CB1-antagonisti, HU-210 ja WIN55212-2 sekä CB1- että CB2-reseptorien agonisteja (**Kuva 3**). Monet synteettiset kannabinoidit sitoutuvat spesifisesti, esimerkiksi rimonabantin taipumus sitoutua CB1-reseptoriin on yli 1000-kertainen kuin CB2-reseptoriin (Pertwee ym., 2009).



Rimonabantti

HU-210

WIN55212-2

Kuva 3. Synteettisiä kannabinoideja

3 Kannabinoidireseptorit

3.1 Kannabinoidireseptori 1

CB1-reseptoria koodaa geeni *CNRI*, joka sijaitsee ihmisellä kromosomissa 6. Geenissä on yksi eksoni, joka koodaa 473 aminohapon kokoista proteiinia. Vastaava reseptori löytyy selkärangkaisilta eläimiltä. Geeni on hyvin konservoitunut, sekvenssi-identtisyys ihmisen ja muiden nisäkkäiden välillä on yli 90 prosenttia. Reseptorista tunnetaan vaihtoehtoinen muoto, josta 167 emästä on silmukoitu pois. Lyhyttä muotoa ilmennetään vähemmän, alle 20 prosenttia havaitusta lähetti-RNA:sta, ja todennäköisesti sen translaatio ei ole tehokasta (Pertwee ym., 2009).

CB1-reseptorin kolmiulotteista rakennetta tunnetaan vähän. Joitakin osia on kuvattu NMR-menetelmällä. Ligandi sitoutuu reseptorin N-terminaaliseen solunulkoiseen osaan. Viidennen ja kuudennen kalvonläpäisevän kierteen välinen solunsisäinen osa muodostaa

alfa-kierteen, johon G-proteiinin alfa-alayksikkö sitoutuu. CB1 ja G-proteiini pysyvät sitoutuneina silloinkin, kun reseptoriin ei ole sitoutunut ligandia (Howlett, 2002).

CB1 ilmentyy monissa keskushermoston osissa. CB1:n sitoutuvat kannabinoidit vaikuttavat näiden aivoalueiden säätelemiin toimintoihin. Reseptori ilmentyy hajukeskuksessa, aivokuorella (tarkkuutta vaativat toiminnot, kuten aistihavaintojen tulkinta, tahdonalaiset liikkeet, ajattelu, päättely ja puhe) hippokampuksessa (muisti), amygdalassa eli manteliumakkeessa (tunnereaktioiden muistaminen ja käsittely), basaalganglioissa eli tyvitumakkeissa (motoriikka, oppiminen), talamuksessa (aistiradat), hypotalamuksessa ja aivolisäkkeessä (hormonaalinen säätely), pikkuaivokuorella (lihasten kontrollointi) ja aivorungossa (pikku- ja isoaivojen yhdistäminen, aivojen ja selkäytimen yhdistäminen, aivohermojen lähtöpaikka) (Savolainen ym., 2004).

Muissa kudoksissa CB1 ilmentyy hormonitoimintaan liittyvistä elimistä kilpirauhasessa, lisämunuaisytimessä, myöhemmin mainittavissa sukuelimissä, sisäelimestä maksassa (maksasolujen lisäksi Kupfferin soluissa eli maksan makrofaageissa), keuhkoissa ja munuaisissa. Muita merkittäviä solutyyppisiä ovat endoteelisolut (esimerkiksi verisuonten seinämissä) ja hermotukisoluista astrocytyt. Lisääntymiseen liittyvistä kudoksista CB1 ilmentyy Leydigin soluissa (kivesten välisoluissa), munasarjoissa, munanjohtimissa, kohdussa, sekä raskauden aikana istukassa ja alkiossa (Galiegue ym., 1995).

3.2 Kannabinoidireseptori 2

CB2-reseptoria koodaa geeni *CNR2*, joka sijaitsee ihmisellä kromosomissa 1. Proteiinissa on 360 aminohappoa ja sillä on lyhyempi N-terminaalinen osa kuin CB1:lla. CB1:n ja CB2:n sekvenssi-identtisyys on 44 %, kalvonläpäisevien osien 68 %. Reseptori löytyy vain nisäkkäiltä, joten se lienee evolutiivisesti nuori. Lajien välinen sekvenssi-identtisyys on yli 80 prosenttia, mutta vaihtelu on kuitenkin suurempaa kuin CB1:lla.

CB2 esiintyy lähinnä immuunipuolustuksen soluissa, kuten makrofaageissa, B-lymfosyyteissä, veren kantasoluissa, ja immuunijärjestelmän elimistä esimerkiksi pernassa, nielurisoidissa ja kateenkorvassa. CB2-mRNA ilmentyy valkosoluissa suuruusjärjestyksessä

B-lymfosyytit > luonnolliset tappajasolut >> monosyytit > neutrofiilit > T8-lymfosyytit > T4-lymfosyytit (Galiegue ym., 1995).

Muista solutyypeistä CB2 ilmentyy keratinosyyteissä (keratiinia tuottavat ihosolut), hiiren alkioissa ennen kiinnittymistä ja ääreishermoston hermopäätteissä. Aivoissa CB2 esiintyy mikroglia- eli hermotukisoluisissa (Cabral ym., 2008). Ruoansulatuskanavassa CB2-reseptorit säätelevät suoliston tulehdusreaktioita (Wright ym., 2008).

3.3 Uudet kannabinoidireseptorit

Kaikkia kannabinoidien vaikutuksia ei voida selittää CB1- ja CB2-reseptorien toiminnan avulla. Esimerkiksi epänormaali kannabidioli (kannabidiolin stereoisomeeri) vaikuttaa verisuonia laajentavasti ja alentaa verenpainetta, mutta ei vaikuta CB1:n tai CB2:n kautta (Jarai et al., 1999). Joillekin aiemmin orvoille G-proteiinikytkentäisille reseptoreille on löytynyt endogeenisiä ligandeja, ja nämä reseptorit saatetaan tulevaisuudessa nimetä kannabinoidireseptoreiksi (Ryberg ym., 2007) (Overton ym., 2006).

Endokannabinoidit anandamidi, virodhamiini ja kannabidioli sitoutuvat reseptoriin GPR55 ja aktivoivat sen (Ryberg ym., 2007). GPR55:llä on CB1:n ja CB2:n kanssa homologinen ligandinsitomiskohta. Toinen mahdollinen reseptori on GPR119, johon oleiinihapon johdannainen oleoyylietanoliamidi (OEA) sitoutuu. GPR119 ilmentyy esimerkiksi ihmisen ja jyräjoiden haimassa ja ruoansulatuskanavassa sekä jyräjoiden aivoissa (Overton ym., 2006).

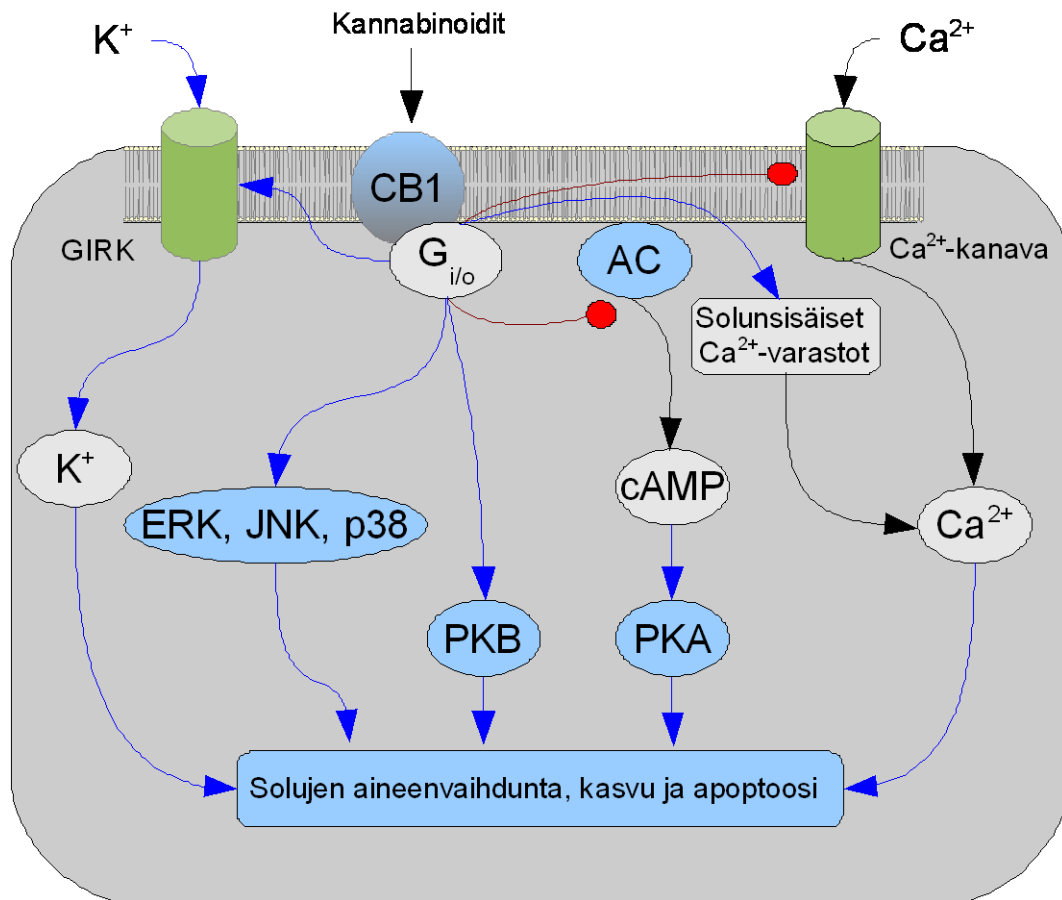
Anandamidi toimii agonistina myös vanilloidireseptorille VR1. VR1 on ligandikytkentäinen ionikanava, joka vaikuttaa kivun tuntemiseen (nosiseptioon). Anandamidi muistuttaa rakenteeltaan muita reseptorin endogeenisiä ligandeja eli vanilloideja ja niistä erityisesti olvaniilia. Olvaniilin on huomattu estävän anandamiditransportterin toimintaa (Smart ym., 2000).

4 Solunsisäinen signaalinvälitys

Kannabinoidien sitoutuminen CB1- tai CB2- reseptoriin aktivoi reseptoriin liittyneen trimeerisen G-proteiinin. Gi/o-proteiinin alfa-alayksikkö estää adenylyylisyklaasin toimintaa. Adenylyylisyklaasi syntetisoi toisiohjeeksi cAMP:n muodostusta. cAMP sitoutuu proteiinkinaasi A:han (PKA). PKA fosforyloi muita proteiineja, esimerkiksi transkriptiotekijä CREB:n (cAMP-responsive element). cAMP:n tuotanto laskee hermosoluissa, jotka ilmentävät CB1-reseptoreita, ja valkosoluissa, jotka ilmentävät CB2-reseptoreita. Kun cAMP:n ja PKA:n signaalireittien toiminta estyy, transkriptiossa ja proteiinisynteesissä ja siten solun toiminnassa tapahtuu muutoksia (Howlett ja Shim, 2004).

CB1-reseptoriin liittyvän G-proteiinin beta- ja gamma-alayksiköt muodostavat kompleksin. Kompleksi aktivoi MAPK (mitogen-activated protein kinase) –signaalireittejä. Aktivoituvia kinaaseja ovat muun muassa ERK, JNK, PKB/Akt ja p38. Reitit säätelevät monia solun toimintoja, kuten geenien ilmentymistä, mitoosia, solunjakautumista ja apoptoosia (Savolainen ym., 2004).

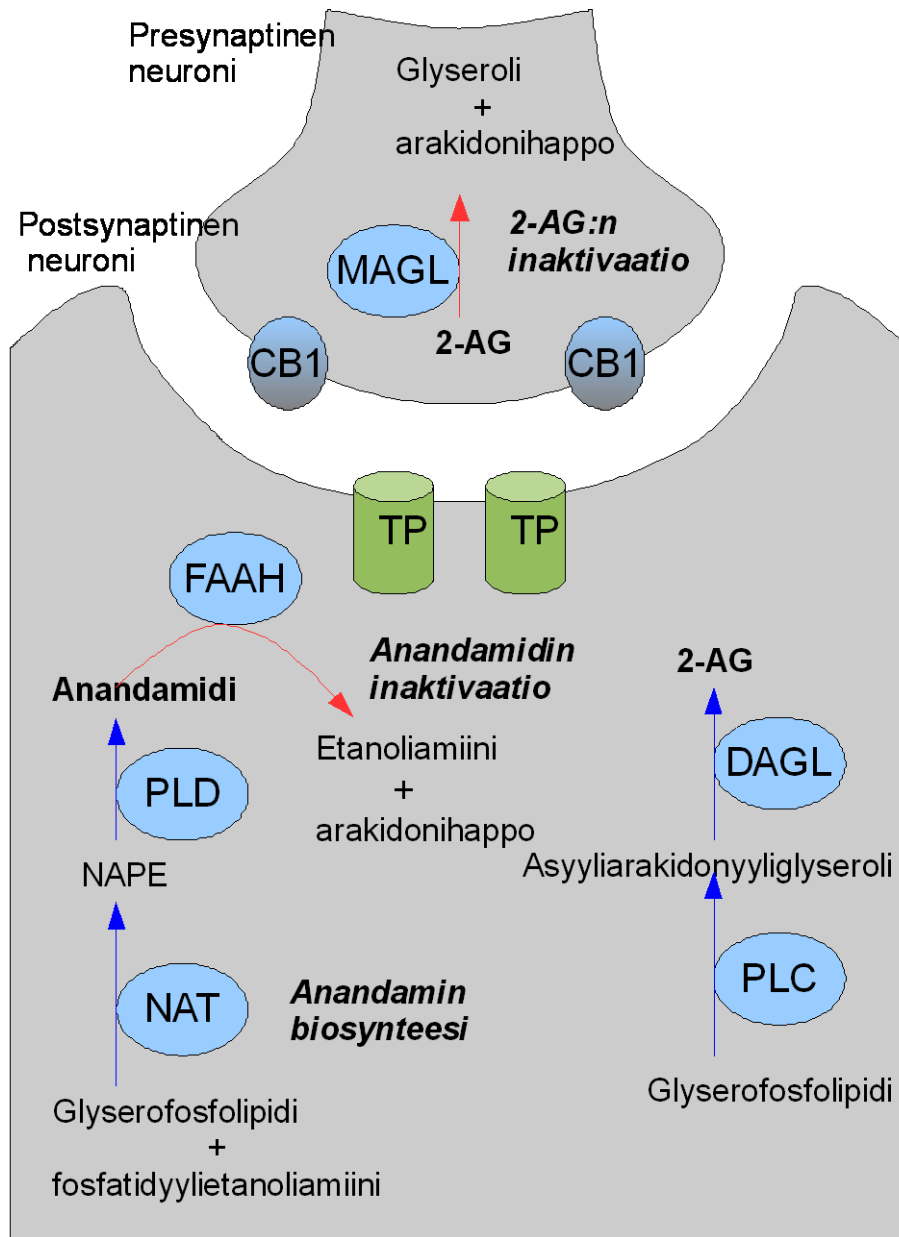
Kannabinoidien sitoutuminen ja G-proteiinin aktivaatio johtavat muutoksiin ionikanavien toiminnassa. Anandamidin sitoutuminen CB1-reseptoriin vähentää kalsiumin virtausta solun sisään estämällä jänniteohjattujen L- N- P- ja Q-ionikanavien toimintaa. L-tyypin kalsiumkanavat esiintyvät luustolihasissa, N-tyypin presynaptisissa neuroneissa, P-tyypin aivokuoren Purkinje-soluissa ja Q-tyypin pikkuaivoissa (Pertwee ym., 2009). CB1-aktivaatio lisää kaliumin virtausta solun sisään aktivoimalla kaliumkanavien (G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel, GIRK) toimintaa (Savolainen ym., 2004).



Kuva 4. Kannabinoidien vaikutus solun signaalinvälitykseen. Kannabinoidit estävät G-proteiinin välityksellä kalsiumin sisäänvirtausta ja cAMP:n muodostusta. Ne lisäävät kaliumin sisäänvirtausta, solunsisäisten kalsiumvarastojen käyttöä ja proteiinikinaasien (ERK, JNK, p38, PKB, PKA) toimintaa. Siniset nuolet kuvaavat aktivaatiota, punaiset estoa ja mustat aineenvaihduntareittejä. AC =adenylylysyklaasi, GIRK = G-protein coupled inwardly-rectifying potassium channel. (Savolainen ym., 2004) mukaan

5 Endokannabinoidien synteesi ja vapauttaminen

Tavallisessa hermoviestinnässä presynaptinen neuronin vapauttaa välittäjäaineen synapsirakoon, jossa aineet sitoutuvat postsynaptisen solun reseptoreihin. Sitoutumisen aikana postsynaptinen solu depolarisoituu. Depolarisaatio johtaa kalsiumin virtaukseen solun sisään. Kalsiumtason nousu aktivoi entsyymejä, joka katalysoivat endokannabinoidien biosynteesiä (Pacher ym., 2006).



Kuva 5. Anandamidin ja 2-arakidonyyliglyserolin (2-AG) aineenvaihdunta. Synteesiä ja hahoitusta katalysoivat entsyymit ovat sinisellä taustalla. NAPE = N-arakidonyylijfosfatidyylietanoliamiini, TP = kannabinoititransportteri, NAT = N-asetyylitransferaasi, PDL = fosfolipaasi D, FAAH = rasvahappoamidihydrolaasi, PLC = fosfolipaasi C, DAGL = diasyyliiglyserolilipaasi, MAGL = monoasyyliiglyserolilipaasi. (Pacher ym., 2006) mukaan

Anandamidisynteesin lähtöaineina käytetään fosfatidyylietanoliamiinia ja glyserofosfolipidiä, jotka ovat tavallisia biologisten kalvojen rakenneosia. N-asetyylitransferaasi (NAT) katalysoi fosfatidyylietanolamidin muuttamista N-

arakidonyylifosfatidyylietanoliamiiniksi (NAPE). Fosfolipaasi D pilkkoo NAPE:n, josta muodostuu anandamidia. Anandamidin synteetille on muitakin mahdollisia reittejä, esimerkiksi fosfoanandamidi-väliuotteen kautta. Välittäjäaineet vapautetaan postsynaptisesta neuronista oletetun kuljettajaproteiinin kautta synapsirakoon. Anandamidi otetaan synapsiraosta takaisin postsynaptiseen neuroniin oletetun kuljettajaproteiinin avulla. Rasvahappoamidihydrolaasi (FAAH) hajottaa anandamidin etanoliamiiniksi ja arakidonihapoksi.

2-arakidonyyli glyseroli syntetisoidaan postsynaptisessa neuronissa. Fosfolipaasi D katalysoi glyserofosfolipidin muuttamista asyyliarakidonyyli glyseroliksi, jonka diasyyli glyserolilipaasi muokkaa 2-AG:ksi. 2-AG otetaan presynaptiseen soluun, jossa monoasyyli glyserolilipaasi (MAGL) hajottaa sen arakidonihapoksi ja etanoliamiiniksi (**Kuva 5**)(Pacher ym., 2006).

6 Kannabinoidien vaikutukset elimistössä

Endokannabinoidit lisäävät synaptista plastisuutta, neuronien välisten yhteyksien muovautuvuutta. Synaptinen plastisuus voi olla lyhyt- tai pitkäkestoista.

Depolarisaation aiheuttama inhibition vähentyminen (depolarization-induced suppression of inhibition, DSI) on lyhytaikainen synaptisen plastisuuden muoto, joka riippuu endokannabinoidien säätelemästä retrogradisesta välityksestä. Hippokampuksessa yksittäisen solun depolarisaatio estää gamma-aminovoihappo (GABA) -välitteistä viestintää. Tästä seuraa DSI, joka havaitaan inhibitoristen postsynaptisten hermoimpulssien vähentymisenä. Muskariinireseptorien aktivaatio lisää DSI:tä, ja postsynaptisen kalsiumin sitoutuminen vähentää sitä. CB1-aktivaatio GABA-välitteisillä tuovilla (afferenteilla) hermoradoilla estää kalsiumin eritystä (Hoffman ym., 2006).

Pitkäkestoinen vaimentuminen (long-term depression, LTD) on presynaptisten neuronien plastisuuden muoto. LTD on havaittu uurteiden (dorsal striatum), mantelitumakkeen ja pikkuaivojen eksitoivissa synapseissa ja hippokampuksen inhiboivissa synapseissa. LTD

saattaa olla pääasiallinen muoto, jolla muodostuu pitkäaikaisia muutoksia hermoradoissa ja käytöksessä (Chevaleyre ym., 2007).

Anandamidilla ja 2-arakidonyyliyglyserolilla on sekä samanlaisia että erilaisia vaikutuksia. Geneettinen tai lääkkeellinen FAAH:n esto aiheuttaa merkittävää anandamiditason nousua sekä keskushermostossa että perifeerisissä kudoksissa. Nousu johtaa moniin CB1:n ja/tai CB2:n välittämien vaikutusten muutoksiin, kuten kivuntuntemuksen, tulehdusten, ahdistuksen ja masennuksen vähentymiseen. Joitakin tavallisia CB1-agonistien aiheuttamia vaikutuksia, kuten hypotermiaa ja liikehäiriöitä, ei ole havaittu FAAH-puutoksilla eläimillä. Näillä eläimillä on normaali 2-AG-taso ja 2-AG välittää vaikutuksia, joihin korkea anandamiditaso ei aiheuta muutoksia. MAGL on tärkein 2-AG:ta hajottava entsyymi, ja sen inhibitio johtaa 2-AG:n tason nousuun. MAGL-inhibiittorilla käsitellyillä eläimillä kivuntunto ja liikkeet vähentyvät ja ruumiin lämpötila laskee (Long ym., 2008).

6.1 Neurologiset ja psykiatriset sairaudet

Dopamiini välittää mielihyvän tunnetta, joka liittyy muun muassa syömiseen ja päihteiden käyttöön. Dopaminerginen yhteys kulkee aivoissa ventraaliselta tegmentaalialueelta nucleus accumbensin kautta etuivokuorelle. GABA estää dopaminergista viestintää ventraalisella tegmentaalialueella. Endokannabinoidit vähentävät GABA:n eritystä ja siten lisäävät dopamiinin vaikutusta (Savolainen ym., 2004). Parkinsonin taudissa dopaminergiset neuronit tuhoutuvat, mikä johtaa motoristen toimintojen ja koordinaation häiriintymiseen. Parkinson-potilailla endokannabinoidijärjestelmä toimii yliaktiivisesti ja CB1-antagonistit voisivat lievittää joitakin sairauden oireita (Pacher ym., 2006).

Endokannabinoidijärjestelmä suojaa hermostoa vaurioilta akuuteissa hermovaurioissa (aivovamma, halvaus, epilepsia-kohtaus) ja kroonisissa hermoston rappeumasairauksissa (Parkinsonin tauti, Huntingtonin tauti, amyotrooppinen lateraaliskleroosi, Alzheimerin tauti). Mahdollisia suojausmekanismeja ovat eksitoiva glutamaattivälitys ja presynaptisten CB1:ta ilmentävien neuronien synaptinen plastisuus, PKA- ja PKB-signaalireitit, kalsiumin säätely ionikanavien kautta, hermokasvutekijät, kannabinoidien antioksidanttiset

ominaisuudet sekä CB1-reseptorin kautta välittyvä kehon lämpötilan lasku, joka voi hidastaa aineenvaihduntaa ja vähentää hapen tarvetta.

Kannabiksen psykoaktiiviset ominaisuudet sekä kannabinoidien ja niiden reseptorien esiintyminen mielialaan vaikuttavilla aivoalueilla viittaa siihen, että kannabinoidijärjestelmän toiminta liittyy joihinkiin psyykkisiin häiriöihin. Suuret kannabisannokset saattavat aiheuttaa terveillä ihmisillä psykoosiin liittyviä oireita, kuten harhaluuloisuutta ja hallusinaatioita. Skitsofreenikoilla kannabis ja THC voivat pahentaa psykoottisia oireita. Skitsofreniapotilailta kuoleman jälkeen etuaivokuorelta otetuissa preparaateissa on löytynyt lisääntynyt määrä CB1-reseptoreita, potilaiden selkäydinnesteen tai veren anandamidipitoisuudet ovat kohonneet ja neuroleptihoito normalisoi kannabinoidijärjestelmän toimintaa. CB1-reseptoreita ilmentyy runsaasti hippokampuksessa, mantelitimakkeessa ja etuaivokuorella, ja kyseiset aivoalueet liittyvät ahdistuksen tuntemiseen. CB1-antagonisteilla voisi olla antipsykoottisia ja ahdistuneisuutta lievittäviä vaikutuksia (Pacher ym., 2006).

Kannabinoidit vaikuttavat mielialaan serotoniinin (5-HT) välityksellä. Dorsal raphe on etuaivoissa merkittävin 5-HT:ta tuottava alue, ja FAAH-entsyymien esiintyminen alueella viittaa endokannabinoidiaktiivisuuteen. CB1-reseptoria ilmentyy runsaasti etuaivokuoressa, josta lähtee eksitoivia hermoratoja dorsal rapheen. Vakavasti masentuneilla on havaittu CB1:n lisääntymistä etuaivokuoressa, mikä mahdollisesti kompensoi 5-HT:n puutetta. CB1-agonisti WIN55212-2 aikaansaa koe-eläimillä antidepressiivisiä vaikutuksia lisäämällä 5-HT:n välittäjäainetoimintaa, ja vaikutus voidaan estää CB1-antagonisti rimonabantilla. CB1-agonistit voisivat toimia masennuslääkkeinä, mutta serotoniini- ja kannabinoidijärjestelmien yhteys tunnetaan vielä huonosti (Bambico ym., 2007).

6.2 Sydän- ja verenkiertoelimistö

Kannabinoideilla on sekä estäviä että aktivoivia vaikutuksia verenkiertoelimistöön. Hiirillä anandamidi ja sen synteettiset analogit aiheuttavat lyhytaikaisen verenpaineen laskun, jota seuraavat verenpaineen nousu ja edelleen pitkäkestoinen verenpaineen alentuminen. CB1-

poistogeenisiltä hiiriltä tämä vaste puuttuu. Ihmisillä kannabinoidien akuutteihin vaikutuksiin kuuluu sydämen tiheälyöntisyys ja verenpaineen lievä nousu. Kannabinoidien pitkäaikainen käyttö aiheuttaa päinvastoin sydämen harvalyöntisyyttä ja verenpaineen laskua (Savolainen ym., 2004).

CB1-reseptoreita sijaitsee sympaattisen hermoston presynaptisissa hermopäätteissä, ja niiden stimulaatio estää noradrenaliinin vapautumista. Sydämen sykettä laskeva vaikutus välittyy ilmeisesti tätä kautta (Pacher ym., 2006). Epänormaali kannabidioli (abn-CBD) laajentaa verisuonia ja alentaa verenpainetta ilman psykoaktiivisia vaikutuksia (Jarai ym., 1999).

6.3 Kipu ja tulehdukset

Kannabinoidijärjestelmä vaikuttaa kipuaistimukseen monella eri tavalla. Anandamidi, THC, kannabidioli ja synteettinen kannabinoidi WIN55212-2 ovat tehokkaita akuutin kivun hoidossa. Kivun aiheuttaja voi olla kemiallinen, mekaaninen tai lämpö. Anandamidi ja muut kannabinoidit ovat olleet tehokkaita myös kroonisen hermosto- tai tulehdusperäisen kivun hoidossa. Monet kannabinoidien kipua lievittävästä vaikutuksista välittyvät keskushermoston CB1-reseptorien ja perifeeristen tuntohermojen kautta. CB2-reseptoreihin sitoutuvat kannabinoidiagonistit sopivat erityisesti tulehdusperäisen kivun hoitoon. Osa anandamidin kipua lievittävästä vaikutuksista voi välittyä myös TRPV-reseptorin kautta. Kannabinoidiagonistit saattavat lisätä endogeenisten opiaattien vapautumista.

Anandamidin CB1-välitteinen kipua lievittävä vaikutus saadaan aikaiseksi myös FAAH- tai kannabinoiditransporterin inhibition avulla. Tapauskertomusten mukaan cannabis ja synteettiset THC-johdannaiset ovat olleet hyödyllisiä MS-tautiin, syöpään, hermovaurioihin ja AIDSiin liittyvän kivun hoidossa. Joissakin 1990-luvun sokkotutkimuksissa kannabinoidit eivät olleet kodeiinia tehokkaampia kipulääkkeitä, ja lisäksi niillä oli ei-toivottuja sivuvaikutuksia keskushermostoon (Pacher ym., 2006).

Crohnin tauti ja colitis ulcerosa (haavainen paksusuolen tulehdus) ovat suoliston tulehdussairauksia (inflammatory bowel disease, IBD). Ohutsuolen ja paksusuolen

tulehdusten aikana sekä endokannabinoidien että CB1-reseptorin määrä lisääntyy. Lisääntynyt aktiivisuus saattaa suojella suoliston epiteelikudosta ja lisätä sileiden lihasten liikkuvuutta. Suoliston pintasolukossa ilmentyy myös CB2-reseptoreita, jotka voivat vaikuttaa suoliston liikkeisiin. CB2-agonisteilla voitaisiin hoitaa suoliston tulehduksia, koska CB2-aktivaatio vähentää sytokiinien eritystä ja siten tulehdusreaktiota (Wright ym., 2008).

6.4 Ruokahalu ja rasva-aineenvaihdunta

CB1-reseptoreihin sitoutuvat endokannabinoidit stimuloivat ruokahalua. Endokannabinoidipitoisuudet ovat pienimmillään kylläisyyden aikana ja suurimmillaan juuri ennen ruokailua. Energiavaje lisää eläimillä sekä anandamidin että 2-AG:n pitoisuutta limbisessä kuorikerroksessa ja 2-AG:n pitoisuutta hypotalamuksessa. 2-AG:n ruiskuttaminen nucleus accumbens-tumakkeisiin lisää syömistä ja syödyn ruoan määrää. Anandamidi laskimoon ruiskutettuna lisää ruokahalua ja ruokailukertoja ja lyhentää ateriavälejä (Savolainen ym., 2004). Runsasrasvainen ruokavalio lisää hiirillä maksasolujen anandamiditasoa, CB1-reseptorin ilmentymistä ja rasva-aineiden muodostumista (Osei-Hyiaman ym., 2005).

Leptiini on yksi kylläisyyden tunteeseen vaikuttavista hormoneista. Leptiinin puutteesta kärsivillä hiirillä ja rotilla hypotalamuksen endokannabinoiditasot kohoavat. Ylipainoisilla hiirillä plasman leptiini- ja anandamiditasoilla on käänteinen riippuvuus (Pacher ym., 2006).

CB1-antagonisteja, kuten rimonabanttia, voidaan käyttää laihdutuslääkkeenä ruokahalua vähentävän vaikutuksen vuoksi. Ahmimishäiriön hoidossa käytetty selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä fluoksetiini estää GIRK-kanavien toimintaa, joita endokannabinoidit päinvastoin aktivoivat (Savolainen ym., 2004).

6.5 Syöpä

Kannabinoidit estävät monenlaisten kasvainten kasvua, kuten keuhkojen adenokarsinooman, gliooman ja kilpirauhasen epiteeliöoman. CB1- ja CB2-reseptorit

ilmentyvät sekä normaalissa ihokudoksessa että ihon kasvaimissa. Ihon ja karvatupen kantasolut ovat erilaistumattomia, ja niiden on mahdollista muuttua pahanlaatuisiksi. Paikallinen altistus CB1/CB2- reseptorien agonisti WIN-55212-2:lle ja CB2-selektiivinen agonisti JWH-133:lle hillitsee pahanlaatuisten kasvainten kasvua. Agonistit lisäävät apoptoottisten solujen määrää ja estävät verisuonten muodostusta kasvaimiin vähentämällä proangiogeenisten kasvutekijöiden määrää (Casanova ym., 2003).

Useat luontaiset kannabinoidit, kuten kannabidioli, anandamidi ja 2-AG, sekä endokannabinoiditransporterien esto lisäävät apoptoottista solukuolemaa ja estävät solunjakautumista ja solujen migraatiota useissa ihmisen syöpäsolulinjoissa. Tunnettuja esimerkkejä ovat neuroblastooma, feokromosytooma, rintasyöpä, eturauhassyöpä, paksusuolen syöpä ja kohdunkaulan syöpä. Mahdollinen apoptoottinen tekijä on sfingolipideihin kuuluva keramidi, jonka synteesiä kannabinoidireseptorien aktivaatio lisää sekä suoraan että epäsuorasti (Pacher ym., 2006) (Savolainen ym., 2004). Useat kannabinoidijärjestelmän signaalireitit voivat estää kasvainsolujen jakaantumista, kuten adenylyylisyklaasin esto ja cAMP/PKA, sykliiniriippuvaisten kinaasien estäjä p27:n aktivaatio ja epidermaalisten, verisuoni- ja hermokasvutekijöiden vähentynyt aktiivisuus tai ilmentyminen (Pacher ym., 2006).

7 Yhteenveto

Kannabinoidireseptorit ja endokannabinoidit on tunnettu vasta 20 vuotta. Kaksi G-proteiinikytkentäistä reseptoria on nimetty kannabinoidireseptoreiksi, ja muita reseptoreita saatetaan tulevaisuudessa luokitella samaan ryhmään. Endokannabinoidia tunnetaan alle kymmenen. Elimistön kannabinoidijärjestelmä osallistuu moniin tärkeisiin toimintoihin, kuten muistiin, mielialaan, kivun tuntemiseen, ruokahuuun, tulehdusreaktioihin ja pulssin ja verenpaineen säätelyyn.

Perustutkimuksen haasteita ovat mahdollisten uusien kannabinoidien ja kannabinoidireseptorien tunnistaminen, ja kannabinoidijärjestelmän monien tehtävien tutkiminen. Monissa kannabinoidien vaikutuksiin liittyvissä tutkimuksissa tulokset ovat olleet ristiriitaisia tai eivät olleet tilastollisesti merkittäviä. Nyky menetelmillä

kalvoproteiinien kolmiulotteisen rakenteen tutkiminen on vaikeaa, ja kannabinoidireseptoreiden rakennetta tunnetaan hyvin vähän. Molekyyylimallinnus voisi olla yksi tutkimuskohteista.

Lääketieteen kannalta merkittäviä kohteita ovat esimerkiksi syöpä, lihavuus ja hermoston rappeumasairauksista Alzheimerin tauti. Nämä liittyvät korkeaan elintasoon ja väestön korkeaan keskimääräiseen elinikään, ovat yleisiä länsimaissa ja mahdollisesti edelleen yleistyvät tulevaisuudessa. Kannabinoideilla voidaan helpottaa syövän ja sen hoitojen aiheuttamia oireita, kuten kipua, pahoinvointia ja ruokahaluttomuutta. Esimerkiksi Yhdysvalloissa *Cannabis sativa* -valmisteet ovat lääketieteellisessä käytössä. Kannabinoideja voidaan käyttää myös suoraan syöpäsolujen ja kasvainten kasvun estoon.

Liialliseen energiansaantiin liittyvää lihavuutta voidaan hoitaa ruokahalua vähentävillä kannabinoidireseptoriantagonisteilla. CB1-antagonisti rimonabanttia käytettiin laihdutuslääkkeenä Suomessakin, mutta se jouduttiin vetämään markkinoilta psyykkisten haittavaikutusten vuoksi. Kannabinoidijärjestelmään vaikuttavissa lääkkeissä on keskushermostoon liittyvien sivuvaikutusten riski, jota pyritään välttämään kehittämällä selektiivisempiä lääkeaineita. Kannabinoideilla on hermostoon myös suojaavia vaikutuksia. Kannabinoidijärjestelmän kautta voidaan lievittää hermoston rappeumasairauksien oireita tai jopa estää niiden etenemistä. Hermovaurioperäisen kivun hoidossa on saatu lupaavia tuloksia.

Lähteet

- Bambico, F.R., N. Katz, G. Debonnel ja G. Gobbi. 2007 Cannabinoids Elicit Antidepressant-Like Behavior and Activate Serotonergic Neurons through the Medial Prefrontal Cortex. *J Neurosci.* 27(43):11700–11711
- Cabral, G.A., E.S. Raborn, L. Griffin, J. Dennis ja F. Marciano-Cabral. 2008. CB2 receptors in the brain: role in central immune function. *Br J Pharmacol.* 153:240–251.
- Casanova, M.L., C. Blázquez, J. Martínez-Palacio, C. Villanueva, J. Fernández-Aceñero, J.W. Huffman, J.L. Jorcano ja M. Guzman. 2003. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest.* 111(1):43–50
- Chevalyere, V., B.D. Heifets, P.S. Kaeser, T.C. Südhof ja P.E. Castillo. 2007 Endocannabinoid-Mediated Long-Term Plasticity Requires cAMP/PKA Signaling and RIM1 α . *Neuron.* 54:801–812
- Galiege, S., S. Mary, J. Marchand, D. Dussossoy, D. Carrière, P. Carayon, M. Bouaboula, D. Shire, G. Fur ja P. Casellas. 1995. Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations. *Eur J Biochem.* 15;232(1):54–61.
- Hoffman, M.E., B. Nahir ja J.Z. Frazier. 2006. Endocannabinoid-Mediated Depolarization-Induced Suppression of Inhibition in Hilar Mossy Cells of the Rat Dentate Gyrus. *J Neurophysiol.* 96: 2501–2512
- Howlett, A.C. ja J. Shim. 2004. Cannabinoid Receptors and Signal Transduction. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=eurekah&part=A36056>
- Howlett, A.C. 2002. The cannabinoid receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 68-69:619–631.
- Jarai, Z., J.A. Wagner, K. Varga, K.D. Lake, D.R. Compton, B.R. Martin, A.M. Zimmer, T.I. Bonner, N.E. Buckley, E. Mezey, R.K. Razdan, A. Zimmer ja G. Kunos. 1999. Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 96:14136–14141
- Long, J.Z., W. Li, L. Booker, J.J. Burston, S.G. Kinsey, J.E. Schlosburg, F.J. Pavón, A.M. Serrano, D.E. Selley, L.H. Parsons, A.H. Lichtman ja B.F. Cravatt. 2008. Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects. *Nat Chem Biol.* 5(1):37–44
- Mackie, K. ja N. Stella. 2006. Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Evidence for New Players. *AAPS J.* 8(2):E298–E306
- Osei-Hyiaman, D., M. DePetrillo, P. Pacher, J. Liu, S. Radaeva, S. Batkai, J. Harvey-White, K. Mackie, L. Offertaler, L. Wang ja G. Kunos. 2005. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest.* 115:1298–1305.
- Overton, H.A., A.J. Babbs, S.M. Doel, M.C. Fyfe, L.S. Gardner, G. Griffin, H.C. Jackson, M.J. Procter, C.M. Rasamison, M. Tang-Christensen, P.S. Widdowson, G.M. Williams ja C. Reynet. 2006. Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents. *Cell Metab.* 3:167–175.
- Pacher, P., S. Batkai ja G. Kunos. 2006. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 58:389–462.

- Pertwee, R.G. 2006. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol.* 147 Suppl 1:S163–71.
- Pertwee, R.G., A.C. Howlett, M. Abood, F. Barth, T.I. Bonner, G. Cabral, P. Casellas, B.F. Cravatt, W.A. Devane, M.R. Elphick, C.C. Felder, M. Herkenham, G. Kunos, K. Mackie, B.R. Martin ja R. Mechoulam. 2009. Cannabinoid receptors, introductory chapter. <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=13>
- Ryberg, E., N. Larsson, S. Sjogren, S. Hjorth, N.O. Hermansson, J. Leonova, T. Elebring, K. Nilsson, T. Drmota ja P.J. Greasley. 2007. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* 152:1092–1101.
- Savolainen, M.J., T. Huusko, A. Keränen, S. Lindeman, A. Reponen ja H. Koponen. 2004. Endokannabinoidit – monivaikutteinen välittäjäainejärjestelmä mielihyvän ja syömiskäyttäytymisen säätelyssä. *Duodecim.* 120(12):1457–65
- Smart, D., M.J. Gunthorpe, J.C. Jerman, S. Nasir, J. Gray, A.I. Muir, J.K. Chambers, A.D. Randall ja J.B. Davis. 2000. The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1). *Br J Pharmacol.* 129:227–230.
- Wright, K.L., M. Duncan ja K.A. Sharkey. 2008. Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. *Br J Pharmacol.* 153:263–270.