

Kanabis ve vývoji a homeostáze nervového systému

Canabis in the Development and Homeostasis of the Nerve System

Souhrn

Marihuana je jednou z nejčastěji požívaných ilegálních drog mezi dospívající mládeží a mladými dospělými. Tím koliduje expozice psychoaktivních látek z konopí, především pak delta 9-tetrahydrokanabinolu (THC), s kritickými vývojovými stadii mozku. U matek-dosavadních kuřáček marihuany může docházet k ovlivnění plodu THC i po zahájení abstinence v rámci rozpoznání těhotenství, neboť lipofilní THC akumuluje v tukové tkáni a je uvolňován při jejím odbourávání. Uvolňování THC z depozit v těle může navíc souviset s přestavbou tukové tkáně ve vztahu k probíhajícímu těhotenství. Dalším kritickým obdobím vývoje mozku ve vztahu k expozici THC je adolescence, tedy období, kdy byl zaznamenán v posledních desetiletích dramatický nárůst abúzu kanabisu. Do třetice nepříznivých okolností je také nutné zahrnout úspěchy pěstitelů, co se týče zvyšujících se koncentrací THC v nově vyšlechtěných odrůdách Cannabis sativa pěstovaných ve sklenících a dostupnost nových syntetických kanabinoidních ligandů obskurní provenience, většinou z Číny. Legalizace konopí pro některé léčebné indikace navíc může vést k falešnému výkladu o bezpečnosti aktivních substancí této drogy. Cílem tohoto sdělení je naznačit komplexnost endokanabinoidní signalizace na molekulární úrovni a poukázat na potenciální nebezpečí vyplývající z disregulace endokanabinoidní signalizace exogenními substancemi v době vývoje nervové soustavy.

Abstract

Marihuana is one of the most frequently abused illicit drugs among adolescents and young adults. As such, exposure to psychoactive ingredients, with delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) being the most prevalent, collide with critical periods of brain development. Firstly, in mothers who cease to abuse cannabis at the onset of pregnancy, THC and other lipid-soluble substances might still circulate in their blood at levels that may interfere with the brain development of the fetus. This is due to the chemical nature of THC and related substances; these are lipophilic and accumulate in the body fat. During pregnancy, the fat redistribution leads to release of cannabinoids into the blood stream. These substances readily cross placental barrier and enter fetal circulation. The second period of brain maturation that is influenced by THC exposure in many smokers is during puberty and is associated with an increased risk of neuropsychiatric consequences. The third negative aspect of cannabis abuse giving rise to neurodevelopmental disturbances is related to the „quality“ of the newly developed species of the cannabis sativa plant with as much as 25 times higher concentration of THC than in the samples obtained a decade ago, not mentioning the availability of new synthetic cannabinoid-like ligands of obscure, usually Chinese origin. Legalization of cannabis may be beneficial in certain medical indications but, on the other hand, it might bring false anticipation of harmlessness. The purpose of this review article is to discuss potential side effects of marihuana use during periods of nervous system development both in utero and in adolescence.

Vzniklo za podpory Grantové agentury Akademie věd GAAV500390701.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The author declare he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE “uniform requirements” for biomedical papers.

J. Blahoš jr^{1,2}

¹ Oddělení molekulární farmakologie, Ústav molekulární genetiky AV ČR v.v.i.

² Farmakologický ústav 2. LF UK v Praze



doc. MUDr. Jaroslav Blahoš, Ph.D. jr

Oddělení molekulární farmakologie
Ústav molekulární genetiky AV ČR v.v.i.

Vídeňská 1083

142 20 Praha 4

e-mail: blahos@img.cas.cz

Přijato k recenzi: 7. 5. 2012

Přijato do tisku: 25. 3. 2013

Klíčová slova

endokanabinoidy – kanabis – těhotenství

Key words

endocannabinoid – cannabis – pregnancy

Endokanabinoidní systém

Endokanabinoidní systém (EKS) se účastní řady fyziologických funkcí. V nervovém systému je signalizace endokanabinoidy spojo-

vána mimo jiné se synaptickou plasticitou, jež umožňuje modulaci interneuronální komunikace na aktivních synapsích, vznik paměťových stop, jejich udržení nebo vymazání [1].

Akutní účinky plynoucí z intoxikace rostlinnými exokanabinoidy (agonisté nebo partiální agonisté CB1 receptoru), jakými jsou výkyvy nálady, ať už euforie, ale i deprese

a ztráta motivace, změny percepce okolí a subjektivní posuny času, poruchy paměti, hyperfagie a další projevy, jsou všeobecně známé. Vedlejší účinky antagonisty CB1 receptoru rimonabantu (indikovaného k snížení příjmu potravy), především závažné deprese a suicidální stavy, vedly k jeho vyřazení z klinického použití. Zde je ovšem nutné mít na zřeteli, že podobné stavy jsou známé i u hladovění, které je rimonabantem evokováno.

Anatomicky se endokannabinoidní signalizace většinou rozlišuje podle toho, zda se jedná o systém působící v centrální nervové soustavě (CNS), či o periferní endokannabinoidní signalizaci a systémy mimo nervovou soustavu [2]. V CNS se elementy kanabinoidní signalizace nacházejí především v mozkové kůře, amygdale, hipokampu, bazálních gangliích a hypothalamu, tedy v částech spojených s výkonem kognitivních, sociálních a emočních funkcí a paměti, regulací energetické homeostázy a dalších esenciálních funkcí. Histologicky se v nervové tkáni nachází endokannabinoidní receptory CB1 především pre-synapticky, neboli na axonálním zakončení neuronu přivádějícím vzruch k synapsi. Zde EKS moduluje exocytózu neuropřenašeče ze zásobních vezikul, jež se při interneuronální komunikaci uvolňují do synaptické štěrbin. Post-synapticky jsou lokalizovány enzymy, které zprostředkují produkci difuzních signálních molekul, endokannabinoidů z lipidů buněčných stěn. Při zvýšené komunikaci mezi neurony propojených synapsí, tedy při nadměrné sekreci neuropřenašeče z axonu přivádějícího signál, jsou v „přijímací“ části druhého neuronu produkovány endokannabinoidy dle potřeby („on demand“). Touto potřebou můžeme rozumět nutnost regulovat synaptický přenos negativní zpětnou vazbou, jež je spuštěna nadměrnou signalizační aktivitou. Signálem pro tvorbu endokannabinoidů je zvýšení nitrobněčného kalcia v postsynaptické části, kde jsou lokalizovány enzymy produkující endokannabinoidy. Tento impuls je většinou zprostředkován aktivací metabotropních glutamátových receptorů, a nebo muskarinových receptorů (a následně enzymů pomocí guanosin difosfát-vážíčích proteinů, tedy G-proteinů a dalších adaptorových signálních molekul), a tím dochází k aktivaci kolokalizovaných enzymů potřebných pro syntézu endokannabinoidů.

Syntetizované endokannabinoidy difundují do synaptické štěrbin a retrogradně

aktivují pre-synapticky umístěné CB1 receptory. Ty spuštěním nitrobněčné signalizační kaskády v axonální části neuronu (přivádějící vzruch k synapsi) snižují výliv neuropřenašeče ze zásobních vezikul.

Endokannabinoidy

Nejlépe prostudované endokannabinoidy jsou anandamide (AEA, N-arachidonoyletanolamin), 2-AG (2-arachidonoyl glycerol) a některé další lipofilní molekuly. V souvislosti s exogenními látkami, jež působí na CB1 receptory, je nejznámější delta 9-tetrahydrocannabinol (THC), což je parciální agonista CB1 receptoru s nízkou afinitou. Vnitřní aktivita anandamidu je nižší než THC. Naopak 2-AG má z těchto tří molekul nejvyšší vnitřní aktivitu, což znamená, že tam, kde probíhá signalizace pomocí anandamidu, působí THC jako agonista, zatímco u 2-AG zprostředkované signalizace je THC parciálním agonistou. Tím se pravděpodobně dají vysvětlit paradoxní efekty THC, jež na synapsích, kde převažuje endokannabinoidní signalizace pomocí 2-AG, snižuje aktivaci CB1, jindy působí jako agonista (pokud soutěží s anandamidem).

Enzymy syntetizující endokannabinoidy

Hlavní enzymy, které syntetizují endokannabinoidy, jsou diacylglycerol lipáza (alfa a beta podtyp mají různé vlastnosti především s ohledem na lokalizaci v buňkách) pro syntézu 2-AG a N-acetyltransferázu a N-acylfosfatidyletanolamin-hydrolyzující fosfolipáza D (syntéza anandamidu).

Degradační enzymy endokannabinoidů

Degradační enzymy hrají důležitou úlohu v udržování rovnováhy endokannabinoidů jejich odbouráváním. FAAH (hydroláza amidů mastných kyselin) hydrolyzuje většinu endokannabinoidů, není ovšem jedinou, protože na odbourávání endokannabinoidů se dále podílejí cyklooxygenázy a další hydrolázy.

Endokannabinoidní receptory

K doposud uváděným kanabinoidním receptorům CB1 (ten se nachází především na neuronech a gliových buňkách) a CB2 receptorům (typický je pro buňky imunitního systému) se dnes přiřazují i GPR55 (od G-protein coupled receptor 55) a TRPV1 kanály (odtransient recep-

tor potential cation channel subfamily V member 1, známý také jako kapsaicinový nebo také jako vaniloidní receptor 1). Do skupiny receptorů, které jsou aktivovány endokannabinoidy, se tedy dnes řadí tři receptory spřažené s G-proteiny a TRPV1 kalciový kanál.

Další molekuly ovlivňující EKS

Nedávné a probíhající studie odhalují síť interakcí mezi výše uvedenými receptory a dalšími proteiny, včetně receptorů pro některé jiné neuropřenašeče (viz dále) [3]. Proteiny, jež s kanabinoidními receptory tvoří funkční jednotku tzv. signalosom, se dají rozdělit do několika skupin. Podle jejich úlohy ve vztahu k CB1 receptorům je můžeme řadit do transportních, signálních, regulačních a stabilizačních molekul. Nově syntetizované CB1 receptory jsou transportovány do axonů, jejich pre-synaptická lokalizace je zásadní pro jejich správnou funkci. Tento transport a jeho správné směřování je zajištěn zatím ne zcela vysvětleným mechanismem. Ze signálních transdukčních molekul CB1 receptorů jsou nejvýznamnější G-proteiny, konkrétně Gi/o typ alfa G-proteinu, který negativně reguluje aktivitu adenylátcyklázy a způsobuje pokles tvorby cAMP (cyklický adenosinmonofosfát) v okolí aktivovaného CB1 receptorového signalosomu. Ostatní podjednotky trimerických G-proteinů mohou zvyšovat nitrobněčné hladiny Ca⁺⁺ stimulací fosfolipázy. Aktivace draslíkových iontových kanálů GIRK (od G-protein inwardly-rectifying channels) a modulací vápníkových kanálů na membráně presynaptických zakončení neuronu je další důsledek aktivity beta podjednotek G-proteinů spojených s CB1 receptory. Jako většina receptorů spřažených s G-proteiny také kanabinoidní receptory aktivují i další signální dráhy, především pak kaskádu mitogenem aktivované proteinové kinázy (MAPK), která přes hierarchicky organizovanou soustavu dalších enzymů pak zahrnuje aktivaci Erk1/2 (Extracellular-signal-regulated kinase), c-Jun N-terminálních kináz a dalších molekul, které řídí řadu buněčných funkcí, včetně regulace transkripce či přebudování cytoskeletu [4].

Beta-arrestin je univerzální adaptér pro převod signálu z receptorů do buňky, který časově navazuje na aktivaci G-proteinů. Tato signální molekula interaguje s CB1-receptorem v závislosti na úrovni

fosforylace nitro-buněčných částí receptoru (která je regulačního charakteru a je zprostředkována specifickými kinázami paralelně s aktivací receptoru). Beta-arrestin jednak částečně moduluje desenzitizaci a internalizaci aktivovaného receptoru a dále propojuje CB1 receptor s dalšími signálními molekulami. Tím se stává převodním článkem k aktivaci signální kaskády MAPK a jiných drah. Je pozoruhodné, že u některých receptorů, například serotoninových, je interakce s beta-arrestiny specifická pro určité působky, například halucinogenní agonista u 5HT₂ receptorů vede k odlišné interakci mezi tímto receptorem a beta-arrestinem, než po aktivaci téhož receptoru serotoninem. Bude zajímavé sledovat, zdali různé molekuly, které interagují s CB receptory, mohou vyvolávat nejen kvantitativně, ale i kvalitativně odlišné nitro-buněčné odpovědi. Kromě proteinů, jež přímo modifikují post-translačně CB1 receptory fosforylováním postranních řetězců specifických aminokyselin, byly popsány i další molekuly, které ovlivňují CB1 receptor prostřednictvím přímých interakcí. Tyto vazby jsou zprostředkovány nitro-buněčně orientovaným karboxylovým zakončením proteinového řetězce CB1 receptoru. Ostatně paralelní situace, kdy nitro-buněčný karboxy-terminus je místem interakcí s partnerskými proteiny, existuje u všech receptorů spřažených s G-proteiny. Jedním z doposud popsaných interakčních partnerů CB1 receptoru je G-protein coupled receptor-associated sorting protein 1 (GASP1), který řídí osud receptoru po internalizaci. Pokud dojde k interakci mezi receptorem CB1 internalizovaným z buněčného povrchu (po aktivaci endogenními nebo exogenními kanabinoidy, ale i jako důsledek bazální aktivity těchto receptorů) a proteinem GASP1, je receptor určen k degradaci a není recyklován znovu na buněčný povrch.

Bazální aktivita receptoru CB1 je vlastnost společná všem receptorům. Je jí nazývána aktivace receptoru a jeho signalizace při absenci agonisty. Zároveň bazální aktivita umožňuje objasnit princip fungování inverzních agonistů, tedy látek, které nejen jsou antagonisty ve smyslu nulové vnitřní aktivity, ale navíc snižují bazální aktivitu receptoru. Mechanismus tohoto účinku spočívá v tom, že stabilizují receptor v inaktivní konformaci. Tuto funkci mohou mít i endogenní proteiny. CB1 re-

ceptor interacting protein 1 (CRIP1) snižuje bazální aktivitu CB1 receptoru prostřednictvím interakce s nitro-buněčnou částí receptoru. Kromě bazální aktivity se však u endokanabinoidní signalizace ještě uvádí konstitutivní aktivita *in vivo*. Tento fenomén definuje situaci, kdy je část populace CB1 receptoru na povrchu neuronů v aktivním stavu, a to buď jako důsledek bazální aktivity, nebo přítomnosti agonisty, konkrétně 2-AG, jehož tonická koncentrace v CNS se uvádí být blízko disociační konstanty (K_d) CB1 receptoru. Hemopressin je krátký peptid derivovaný z degradovaného hemoglobinu, který je inverzním agonistou CB1 receptoru vázícím se extracelulárně. V literatuře bylo popsáno ještě několik proteinů, jež řídí osud CB1 receptorů jak během posouvání do místa určení, tak na buněčném povrchu. Dá se předpokládat, že tento seznam bude významně rozšířen o další bílkoviny.

Heterodimerizace kanabinoidních receptorů s jinými receptory

Zajímavá kapitola je pak asociace CB1 receptorů s dalšími receptory v rámci heterodimerů či komplexnějších heteromerů [5]. Kolokalizace CB1 a mu-opioidního receptoru v CNS naznačuje, že oba systémy spolu mohou funkčně interagovat. Experimenty zkoumající eventuální vzájemné ovlivnění a fyzickou interakci tuto teorii potvrdily v heterologních systémech. V jiných laboratořích byly detekovány interakce mezi CB1 a dopaminovým receptorem D2 a dále CB1 a adenosin A₂ receptory jak biochemicky, tak i funkčně. Tyto heterodimerizace mezi kanabinoidními receptory a jinými neuropřenašečovými receptory spřaženými s G-proteiny mají předvídatelné funkční důsledky. Dokumentovaná asociace mezi CB1 a TRKB receptorem (tyrosine protein kinase receptor pro BDNF: brain derived neurotrophic factor) je však z hlediska jejich funkčních důsledků těžko uchopitelná.

V síti jak fyzických, tak funkčních interakcí nejsou samozřejmě pouze kanabinoidní receptory. Také enzymy, které produkují či odbourávají endokanabinoidy, musí být dopravovány do správného kompartmentu v buňkách a jejich funkční stav i lokalizace jsou precizně regulovány [6]. Konkrétním příkladem může být existence dvou typů diacylglycerol lipázy (DAGL). Alfa-DAGL má poměrně dlouhý

karboxylový konec orientovaný nitro-buněčně. Ten umožňuje komunikaci s proteiny Homer, které zprostředkují asociaci signalosomů. Beta podtyp DAGL s těmito proteiny neinteraguje a není jimi ovlivněn, pokud ovšem není součástí většího proteinového komplexu, v němž je také inkorporován podtyp alfa-DAGLs. V současné době jsou takovéto protein-proteinové vztahy a jejich funkční důsledky předmětem zájmu mnoha laboratoří, neboť náhled na EKS se z poměrně jednoduchého schématu obsahujícího enzymy, receptory a působky stále více rozvrstňuje a rozrůstá o další molekuly a funkční vztahy mezi nimi [7].

Endokanabinoidní systém ve vyvíjející se nervové soustavě

Komplexnost signalizace CB1 receptory je zdůrazněna ve vývoji CNS, kdy se jednotlivé komponenty endokanabinoidního systému postupně vytváří a hrají zásadní úlohu v správném propojování nervových buněk a komunikaci mezi neurony a gliovými buňkami [7–10]. Endokanabinoidní systém umožňuje komunikaci mezi blízkými buňkami již v raném období vývoje nervového systému. Především pak jeho funkce spočívá v kontrole správné komunikace mezi neurony v rámci nově vznikajících signálních drah a synaptických spojů [11,12]. Nové poznatky vývojové neurobiologie umožnily identifikovat začátek syntézy komponent endokanabinoidního systému (tedy enzymů nezbytných k syntéze endokanabinoidů, receptorů atd.) u laboratorních zvířat a částečně i u lidí do velmi časných stadií embryogeneze. CB1 receptor i další komponenty EKS exprimují již zárodečné buňky a prekurzory nervových buněk. Je pozoruhodné, že tato syntéza probíhá během vývoje anatomicky odlišně od rozložení EKS v dospělosti [8]. Z toho vyvozujeme, že endokanabinoidní systém je v některých oddílech mozku potřebný pro správné zapojení neuronálních okruhů, v konkrétních případech, jako u pyramidálních buněk a GABAergních interneuronů neokortexu, je EKS jednou z komponent řízení správné migrace buněk a jejich zapojení do utvářejících se struktur. U dosud studovaných drah se komponenty endokanabinoidní signalizace objevují s diferenciací prekurzorových buněk a tvorbou axonů a maxima dosahuje ve stadiu synaptogeneze.

Studie vlivu kanabisu na nervovou soustavu ve vývoji

Účinky THC a dalších působků obsažených v marihuaně na vyvíjející se mozek in utero z hlediska postnatálního vývoje postiženého plodu a behaviorální performance těchto dětí analyzovalo několik zásadních studií: Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS), která byla započata v roce 1978, Maternal Health Practices and Child Development (MHPCD) study jež začala v Pittsburghu v roce 1982 a Generation R Study Group zahájená v Erasmus Medical Center Rotterdam roku 2002. Tyto doposud nejvýznamnější studie zahrnují stovky matek a jejich potomků s dobou sledování vývojových abnormalit nervového systému až do dospělosti [13–15].

Asociace abúzu kanabisu v období od 15 let do dospělosti (21 let v anglosaské literatuře) s výskytem psychotických poruch, především schizofrenie je také věnována řada studií, některé prováděné na dvojčatech [16,17].

Dostupné výsledky mnoha studií na zvířatech pomocí baterií behaviorálních testů vycházejí z podobnosti endokannabinoidního systému u potkanů a myši s lidským EKS [18]. V některých pokusech byly použity geneticky modifikované organizmy a samozřejmostí je možná kontrolovaná farmakologická manipulace kanabinoidního systému. Takto bylo prokázáno, že endokannabinoidní systém hraje důležitou úlohu v tvorbě krátkodobé paměti, ale i rušení paměťových stop, například u paměti spojené s traumatizujícím zážitkem. Exokannabinoidy modulují průběh panic- kých stavů, epizod strachu a mohou měnit průběh poruch nálady [4]. Na zvířecích modelech byla také potvrzena modulace některých typů bolesti endokannabinoidním systémem. Zatím málo prozkoumaným mechanismem se uplatňuje eventuální neuroprotektivní účinek endokannabinoidů u různých modelů poškození CNS.

Vliv kanabisu na plod v těhotenství

Výše zmíněné studie, významné svým rozsahem i provedením, odhalily psychické odchylky vývoje dětí jakožto důsledky kouření marihuany matkami a navíc byly tyto vlivy analyzovány odděleně od důsledků tabakizmu či abúzu alkoholu tam, kde to bylo možné [13,19]. Zde shrnujeme zásadní výsledky ze studií prospek-

tivních především proto, že jsou daleko lépe kontrolovatelné a objektivnější než studie retrospektivní. Tento fakt je u studií vlivu psychoaktivních látek zvláště zvýrazněn, a to i vzhledem k poruchám paměti a celkovým možným odchylkám osobnosti a dalším psychickým vlivům u osob s pravidelným abúzem THC. Navíc je problematické oddělit vliv kanabinoidních látek na vývoj plodu během těhotenství a vliv užívání marihuany u matek na jejich sociální chování po porodu a odhadnout akumulaci těchto dvou vlivů na vývoj kognitivních funkcí kojence i starších dětí [14,20]. Z tohoto hlediska je cenné, že různé studie byly provedeny na jiném ekonomickém zázemí matek, což umožňuje porovnání získaných dat, a do určité míry tím eliminovat negativní působení např. slabšího sociálního pozadí a dalších vlivů na interpretaci výsledků [20].

Prenatální expozice marihuany na vývoj jedince v těchto studiích shodně vedla ke zvýšenému výskytu sledovatelných deficitů u dětí ve věku od dvou let výše, kdy paralelně determinovaly asociaci mezi užíváním kanabisu v těhotenství se zpožděným vývojem slovní zásoby a sníženou schopností asociativní paměti. U dětí sledovaných v těchto studiích poruchy související s tvorbou paměťových stop a především snížením výkonnosti v oblasti používání abstraktní paměti progredovaly s věkem až do adolescence tak, jak jsou tyto funkce stále více využívány. Tyto fenomény mohou souviset se sníženou schopností koncentrace jako důsledkem prenatální expozice kanabisu, jež ovlivňovala u sledované populace performanci ve školním věku až do dospělosti. Podobně byl zaznamenán pokles schopnosti rozhodování v komplexních situacích u takto postižených dětí. Většina těchto funkcí, které jsou u sledovaných dětí statisticky významně modifikované ve srovnání s kontrolami, je anatomicky spojována s prefrontálním kortexem a ostatními oddíly mozku, jako je hipokampus. V těchto strukturách je přítomnost složek EKS dobře dokumentována na molekulární úrovni, a to i ve vývojových stadiích in utero.

Prenatální expozice kanabinoidy byla také příčinou změn nálady u dětí matek s dokumentovaným abúzem marihuany, kdy byla zaznamenána tendence k agresivnímu chování od raných období (s počátkem kolem druhého roku života), ale i depresivních příznaků v adolescenci [21].

Vliv kanabisu na CNS u adolescentů

Zvýšený abúzus kanabisu v době dospívání a posun prvních zkušeností s marihuanou do stále ranějších věkových skupin je spjat s častějším výskytem negativních vedlejších dopadů. Ty lze rozdělit na sociální, jakým je potenciální přechod na tvrdé drogy, či legální problémy s pěstováním marihuany. Zde dekriminalizace může mít pozitivní dopad. Nicméně asociace poruch nálady, ztráty motivace a dokumentovaný zvýšený výskyt psychotických stavů, depresivních epizod a schizofrenie u pravidelných kuřáků marihuany v adolescenci tuto výhodu legalizace neguje. Existuje několik studií, jež dostatečně dokládají asociaci abúzu kanabisu u adolescentů a mladých dospělých se zvýšenou pravděpodobností výskytu schizoidních poruch. Většina prací se shoduje na nárůstu pravděpodobnosti onemocnění schizofrenií u silných kuřáků marihuany dvojnásobně [16,17,19,22].

Studie vlivu kanabisu na vývoj nervové soustavy a kognice u myši

Přestože podobné studie na lidech jsou samozřejmě nenahraditelné a bylo by zajímavé jejich opakování v době, kdy se od poslední studie průměrný obsah THC v konopí mnohánásobně zvýšil, své opodstatnění mají také studie na zvířecích modelech [7,23,24]. Zde je hlavním přínosem možnost studia mechanismu účinku kanabinoidních derivátů na molekulární úrovni díky novým genetickým a farmakologickým postupům rozšířeným o behaviorální studie. Také v těchto experimentech byly shledány alterace v tvorbě paměti u potkanů, jejichž matky byly v březosti vystaveny dávkám kanabinoidů upravených tak, aby co nejvíce korespondovaly s expozicí THC při kouření marihuany. Se signifikantní významností byly pozorovány narušené sociální vztahy mezi plodem a matkou, za což do jisté míry může odpovídat alterace čichové paměti, jež je u těchto živočichů nezbytná pro správné navození vztahu. V jiných studiích byly dokumentovány změny glutamatergní signalizace u potomků matek exponovaných kanabinoidům v průběhu březosti a další defekty na molekulární úrovni [24].

Studiem mechanismů, jež vedou k alteraci ve vývoji a především konektivité CNS

plodů postižených expozicí kanabinoidy in utero bylo dokázáno, že většina komponent EKS je přítomna od raného embryologického vývoje, avšak signalizace může probíhat odlišně od dospělosti, kdy převládá retrogradní signalizace přes synaptickou štěrbinu. Jedním z možných mechanismů je působení endokanabinoidů, především pak 2-AG na CB1 receptory v rámci rostoucího axonu a vznikajících propojení s dalšími neurony. Nově diskutovaná teorie předpokládá, že rostoucí axon rozeznává signální molekuly, které usměřují jeho správné směřování. Jedním z těchto signálů jsou endokanabinoidy produkované v téměř axonu nebo blízkém okolí. Dalším možným mechanismem, kterým se může uplatňovat endokanabinoidní systém ve vývoji nově se organizujícího nervového systému, je signalizační tonus CB1 receptorů, a to buď jako prostou bazální aktivitou receptorů, nebo jejich aktivací již zmíněnou hladinou endokanabinoidů v okolí CB1 receptorů. V obou případech však přítomnost THC vede ke změně charakteristiky signalizace, a to ve smyslu plus, v případě anandamidové převahy v okolí rostoucího axonu, nebo minus, kdy THC může působit jako antagonist, v případě, že převládajícím mediátorem je 2-AG. V tomto modelu interference THC s EKS může být jedním z možných důsledků poklesu tonu signalizace CB1 receptorů změna dostupnosti G-proteinů pro jiné signální dráhy jako důsledek jejich nevyužití v rámci antagonistického působení THC. Tím může docházet k chaotické signalizaci při propojování neuronálních sítí. Jiná teorie vlivu THC na vyvíjející se nervový systém vysvětluje možné důsledky změny signalizace přes CB1 receptory ať už ve smyslu plus nebo minus v podstatě jako obliterace tonu EKS v okolí rostoucích axonů, která je pro růst a zapojení axonu zdrojem informace o proximě dalších nervových buněk. Bez této informace je ztracena orientace směru propagace axonu, a tím může dojít k nesprávnému zapojování složitých interneuronálních spojů [18].

Závěr

Systém endokanabinoidní signalizace je komplexní souhrn velmi pečlivě řízených dějů zprostředkovaných interakcemi mnoha endogenních molekul (proteinů, lipidů) a potenciálně exokanabinoidů. Tento složitý systém, nebo alespoň jeho

hlavní složky, jsou detekovatelné již v raném embryonálním vývoji CNS, kdy EKS zastává důležitou úlohu ve vývoji nervové soustavy. EKS se tak zásadním způsobem podílí na udržování homeostázy a plasticity neuronální komunikace po celý život [13–15,25]. Interference látek z konopí s endokanabinoidním systémem mohou způsobit v kritických obdobích vývoje nervové soustavy jeho permanentní poškození, v literatuře se můžeme setkat i s pojmem teratologické změny ve smyslu poškození vývoje CNS na histologické a molekulární úrovni s korespondujícími funkčními důsledky.

Z hlediska možné interference exogenních kanabinoidů s harmonickým vývojem a homeostázou CNS lze jasně rozeznat dvě kritická období. Jedním z nich je expozice THC in utero a druhým je adolescentní užívání marihuany. Zatímco adolescentní užívání je zcela aparentní, intrauterinní vystavení vyvíjejícího se plodu THC může probíhat do určité míry latentně. To je dáno tím, že THC je lipofilní látka, která prostupuje jak placentou, tak je secernována do mléka. Podobně jako u alkoholu či tabáku může abúzus marihuany probíhat (a pravděpodobně tomu tak velmi často je) i u jinak sociálně plně adaptovaných matek na počátku těhotenství, není-li rozpoznáno. Na rozdíl od alkoholu a nikotinu však celkové hodnoty THC v těle těhotných nepoklesnou okamžitě po vysazení příjmu. Naopak, pro svou lipofilní povahu je THC ukládán do tukové tkáně, z níž je postupně a dlouhodobě uvolňován. Tím je vyvíjející se plod vystaven účinkům THC při vyplavení z tukové tkáně. Takzvané flashbacky chronických kuřáků marihuany i po delší abstinenci jsou velmi pravděpodobně způsobené mechanismem vyplavování THC z tukových depozit.

Zmíněné studie vlivu kanabisu na vyvíjející se mozek dokumentovaly změny u postižených dětí a adolescentů v oblasti kognitivní, především u abstraktního myšlení a deficitů u asociačního myšlení, změny nálad, poruch pozornosti a paměti a vnímání okolí. Je pravděpodobné, že mnohé subtilní změny osobnosti, nálady či sociální adaptace jakožto důsledky vystavení vyvíjejícího se organismu kanabisu zatím zůstávají neodhalené a v budoucnosti se dá očekávat doplňování poznatků o účincích kanabisu na vývoj a homeostázu nervového systému. Vzhledem k probíhající

legalizaci užití konopí pro léčebné účely je nutné vzít v potaz již dokumentované i potenciální další vedlejší účinky:

„Užití marihuany a jejích derivátů v lékařství musí být pro vážné vedlejší účinky kontraindikováno v těhotenství a u mladistvých.“

Literatura

1. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev* 2009; 89(1): 309–380.
2. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol* 2008; 20 (Suppl 1): 10–14.
3. Gómez-Ruiz M, Hernández M, de Miguel R, Ramos JA. An overview on the biochemistry of the cannabinoid system. *Mol Neurobiol* 2007; 36(1): 3–14.
4. Mackie K. Signaling via CNS cannabinoid receptors. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286 (1–2 Suppl 1): S60–S65.
5. Mackie K. Cannabinoid receptor homo- and heterodimerization. *Life Sci* 2005; 77(14): 1667–1673.
6. Mikasova L, Groc L, Choquet D, Manzoni OJ. Altered surface trafficking of presynaptic cannabinoid type 1 receptor in and out synaptic terminals parallels receptor desensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(47): 18596–18601.
7. Keimpema E, Mackie K, Harkany T. Molecular model of cannabis sensitivity in developing neuronal circuits. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32(9): 551–561.
8. Fernández-Ruiz J, Berrendero F, Hernández ML, Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci* 2000; 23(1): 14–20.
9. Harkany T, Mackie K, Doherty P. Wiring and firing neuronal networks: endocannabinoids take center stage. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18(3): 338–345.
10. Morris CV, DiNieri JA, Szutorisz H, Hurd YL. Molecular mechanisms of maternal cannabis and cigarette use on human neurodevelopment. *Eur J Neurosci* 2011; 34(10): 1574–1583.
11. Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997; 77(2): 299–318.
12. Psychoyos D, Vinod KY, Cao J, Xie S, Hyson RL, Wlodarczyk B et al. Cannabinoid Receptor 1 Signaling in Embryo Neurodevelopment. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2012; 95(2): 137–150.
13. Day NL, Leech SL, Goldschmidt L. The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33(1): 129–136.
14. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25(4): 427–436.
15. Goldschmidt L, Richardson GA, Willford J, Day NL. Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47(3): 254–263.
16. McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Denghardt L, Hayatbakhsh MR et al. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(5): 440–447.

17. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003; 33(1): 15–21.
18. Mackie K. Understanding cannabinoid psychoactivity with mouse genetic models. *PLoS Biol* 2007; 5(10): e280.
19. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Neurocognitive consequences of marijuana – a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27(2): 231–239.
20. El Marroun H, Tiemeier H, Jaddoe VW, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA et al. Demographic, emotional and social determinants of cannabis use in early pregnancy: the Generation R study. *Drug Alcohol Depend* 2008; 98(3): 218–226.
21. Gray KA, Day NL, Leech S, Richardson GA. Prenatal marijuana exposure: effect on child depressive symptoms at ten years of age. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27(3): 439–448.
22. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325(7374): 1212–1213.
23. Dinieri JA, Hurd YL. Rat models of prenatal and adolescent cannabis exposure. *Methods Mol Biol* 2012; 829: 231–242.
24. Trezza V, Campolongo P, Manduca A, Morena M, Palmery M, Vanderschuren LJ et al. Altering endocannabinoid neurotransmission at critical developmental ages: impact on rodent emotionality and cognitive performance. *Front Behav Neurosci* 2012; 6: 2.
25. Day NL, Goldschmidt L, Thomas CA. Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. *Addiction* 2006; 101(9): 1313–1322.

www.klinickaonkologie.cz

www.linkos.cz

www.eOnkologie.cz