

A kannabidiol gyógyászati alkalmazhatósága metabolikus szindrómában

Kleiner Dénes gyógyszerészhallgató ■ Ditrói Kálmán dr.

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziái Intézet, Budapest

A kannabidiol kannabinoid- és szerotoninreceptor-antagonista, de a rimonabantra jellemző depresszív, illetve csökkent inzulinérzékenység mellékhatásaitól mentesen mérsékelheti a hiperfágiát. Emellett, mint a peroxisómapiroliferátor-aktivált receptor-gamma-agonisták, segítheti az adipocyták differenciálódását. A kannabidiol immunmoduláns hatása miatt mérsékelheti a magas glükózsint indukálta atherosclerosis progresszióját. A metabolikus szindróma legveszélyesebb szövödményével, az elzáródásos kórképekkel szemben is hatásos. A kannabidiol gyenge receptorkötődése révén csak az adjuváns terápia része lehet. A citokróom P450 enzimrendszer gátló hatása szintén óvatosságra int, azonban a kannabidiol kiegészítő alkalmazása gyenge mellékhatásprofilja miatt hasznossá válhat. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 499–504.

Kulcsszavak: kannabidiol, metabolikus szindróma, lipidmetabolizmus, ischaemia

The potential use of cannabidiol in the therapy of metabolic syndrome

Cannabidiol, a cannabinoid and serotonin receptor antagonist, may alleviate hyperphagia without the side effects of rimonabant (for example depression and reduced insulin sensitivity). Similar to the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists, it may also help the differentiation of adipocytes. Cannabidiol has an immunomodulant effect as well that helps lessen the progression of atherosclerosis induced by high glucose level. It may also be effective in fighting ischaemic diseases, the most harmful complications of metabolic syndrome. However, it can only be administered as an adjuvant therapy because of its low binding potency, and its inhibiting effect of cytochrome P450 enzymes should also be considered. Nevertheless, it may be beneficially used in adjuvant therapy because of its weak side-effect profile. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 499–504.

Keywords: cannabidiol, metabolic syndrome, lipid metabolism, ischemia

(Beérkezett: 2011. december 14.; elfogadva: 2012. január 15.)

Rövidítések

CB-R = kannabinoidreceptor; CBD = kannabidiol, GPR55 = G-protein-kapcsolt receptor; 5-HT_{1A} = 1A típusú szerotoninreceptor; HMGB1 = (high mobility group box1) nagy mozgékonyágú csoport: citokinszerű mediátor; iNOS = indukálható nitrogén-monoxid-szintáz; MPO = mieloperoxidáz; NADPH = nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát redukált forma; NF-κB = nukleáris faktor κB; p38 MAPK = mitogén-aktivált proteinkináz; PPAR-gamma = (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) peroxisómapiroliferátor-aktivált receptor-gamma; ROS = (reactive oxygen substances) reaktív oxigéngyökök; STAT = (signal transducer and activator of transcription) szignalizációs transzducer és transzkripcióaktivátor; TNF-alfa = tumornekrózis-faktor-alfa; THC = d9-tetrahidro-kannabinol; TRP = tranziens receptorpotenciál

A kannabidiol a kender nem pszichoaktív fő hatóanyaga, sokrétű farmakológiai hatásából több előnyös lehet a metabolikus szindróma terápiájában.

A metabolikus szindróma összetettségénél fogva nehezen kezelhető gyógyszerrel, mert egyaránt csökkenteni kell a vérnyomást, a vércukor-, a triglicerid- és koleszterinértékeket. A betegség idővel jelentkező szövödményeivel, az atherosclerosis vagy a szívelégtelenséggel is számolni kell. A terápiás dózisban együttesen alkalmazott gyógyszerek mellett jelentkező mellékhatások jól korrelálnak a bevitt gyógyszerek mennyiségével, tehát a dóziscsökkentés lehetőségével mérséklődik a megjelenő mellékhatások száma és erőssége is.

Ha több támadáspontot veszünk célba szinergista szerekekkel, a kívánt hatás mellett a kisebb dózisnak megfelelően kevesebb és gyengébb mellékhatások jelentkeznek. Ebből kiindulva a metabolikus szindróma kezelése során alkalmazott gyógyszerek kiváló adjuvánsa lehet egy kannabinoid vegyület, a kannabidiol.

A kannabidiol

A kender (*Cannabis sativa L.*) jelentős szerepet játszott a történelem során, mert ismertén jó minőségű rostanyagot biztosított, másfelől pszichotrop hatású vegyületei miatt kiemelkedő fontosságúnak számítottak a sámánok tevékenységében. Az utóbbi évek kutatásai különös figyelemmel fordulnak a kender nem pszichotrop anyagai közül a kannabidiol (CBD) felé.

A kannabidiolt *Mechoulam és munkatársai* izolálták 1940-ben először, de csak 1963-ban vált ismertté a struktúrája [1] (1. ábra).

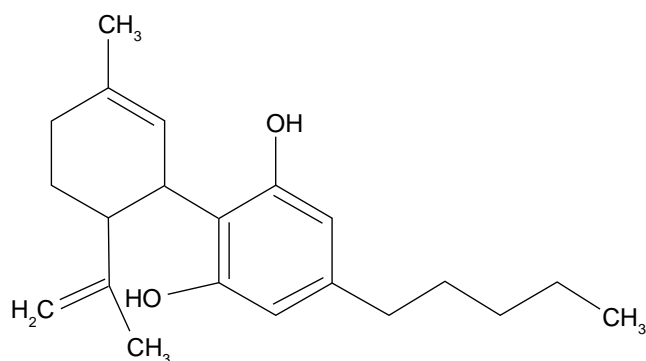
Ez a terpenofenoloid szerkezetű vegyület sajátos bioszintézissel képződik a növény leveleiben és virágzatában. A CBD bioszintézise kezdetén terpén és fenol (olivetol) összekapcsolódásával kannabigerolsav keletkezik. A kannabigerolsav kannabidiolsav-szintáz hatására oxidociklizációval kannabidiolsavvá alakul át. Végül kannabidiolsavból dekarboxilezéssel kannabidiol képződik [2].

Kémiailag rokon a fő pszichotrop hatásért felelős d9-tetrahydro-kannabinollal (THC) [3].

A kannabidiol hatásmechanizmusa

A kannabidiol ellentétben a THC-val, nem kannabinoid-receptor (CB₁- és CB₂-R) -agonista, hanem inverz agonista [4]. Emellett számos receptor és enzim aktivitására van hatással, amelyek egyaránt befolyásolják az endogén kannabinoidrendszer működését, de a vegyület az adenosin-, eikozanoid-, glicin-, opioid-, szerotoninmediált jelátvitelt és az intracelluláris Ca²⁺-szintet is képes befolyásolni. Az adenosin uptake kompetitív inhibitora, emellett a szerotonin-anyagcserét az 5-HT_{1A} agonizmusával, illetve a triptofánlebomlás gátlásával képes befolyásolni. Az intracelluláris Ca²⁺-anyagcserét befolyásolja a T típusú Ca²⁺-csatornák inhibíciójával. Az arachidonsav-metabolizmusra a foszfolipáz-A₂ modulálásával, továbbá az 5- és 15-lipoxigenázok gátlásával hat [3].

Vascularis TRP-csatornákhöz történő kötődését teszi felelőssé az analgesias hatásért. Egyes kutatók összefüggést találtak a vanilloid 1-es TRP (TRPV1) agonista és antipszichotikus hatása között [5], míg mucolipin 8-as TRP (TRPM8) antagonizmusát figyelemre méltónak találták a prosztaták proliferációjának mérséklésében [6]. Megfelelő penetrációja miatt intracelluláris receptorokhoz is hozzákötődik, mint például a PPAR, NF-κB útvonal enzimeit vagy LOX enzimek [3].



1. ábra | Kannabidiol IUPAC elnevezése és szerkezeti képlete.
2-[(1R,6R)-6-izopropenil-3-metilciklohex-2-én-1-il]-5-pentilbenzén-1,3-diol

A metabolikus szindróma szempontjából azonban kiemelkedő jelentőségű lehet gyenge CB₁-R inverz agonizmusa, PPAR-gamma-agonizmusa, 5-HT_{1A}-agonizmusa, illetve antioxidáns és immunmoduláns hatása is.

A szövődmények megelőzésében, kezelésében ugyancsak jelentőssé válhat, mert antiischaemiás hatása mellett késlelteti az atherosclerosis kialakulását is. Érdekes, hogy a magas glükózsztint miatt indukált reakciókat is képes mérsékelni, emellett az obesitással együtt járó gyulladáshoz vezető folyamatokra és csökkent glükóztoleranciára is hatással lehet [3].

A kannabidiol terápiás értékét azonban e kiterjedt receptorkötési spektrum csak részben biztosíthatja, mivel a megfelelő hatás érdekében igen jelentős mennyiségeket kellene fogyasztani. A vegyület kismértékű mellékhatásprofilja miatt mégis eredményesen lehetne alkalmazni metabolikus szindróma kezelésében. Ennek lehetőségét csak citokrom P (CYP) enzimrendszert gátló tulajdonsága árnyalja [7].

A kannabidiol jelentősége obesitásban

Az obesitas egy olyan anyagcserezavar, amely fokozott táplálékfelvételt és/vagy csökkent energialeadásban nyilvánul meg. Tehát egyik alapvető tényezője lehet a fokozott étvágy, aminek csökkentése elérhető a hypothalamicus régióban a catecholaminerg és szerotonerg rendszer serkentése által.

Történtek próbálkozások a kannabinoidrendszer biológiai hatásának mérséklésével, a CB₁-R-antagonista rimonabant alkalmazásával, azonban a szer nem hozta meg a várt eredményt, mert erős depressziót okozott, így ki kellett vonni a forgalomból. A legújabb kutatások pedig egyenesen károsnak ítélik az endokannabinoidrendszer gátlását metabolikus szindrómában, mert az az inzulinrezisztencia erősödésével jár [8].

Az életvitel szempontjából sokkal szembetűnőbb mellékhatásnak számító depresszió kannabidiol alkalmazása esetén nem figyelhető meg, sőt a vegyület 5HT_{1A}-R-agonizmusa épp az antidepresszív hatást tá-

mogathatja. Újabb kutatások szerint a depresszió a redox-homeosztázis felborulásával is kapcsolatban állhat, a reaktív szabad gyököket, illetve az oxidatív stresszt is felelőssé téve a hangulati zavar kialakulásában [9]. A kannabidiol ezt a folyamatot is gátolhatja jelentős antioxidáns kapacitása révén [10, 11].

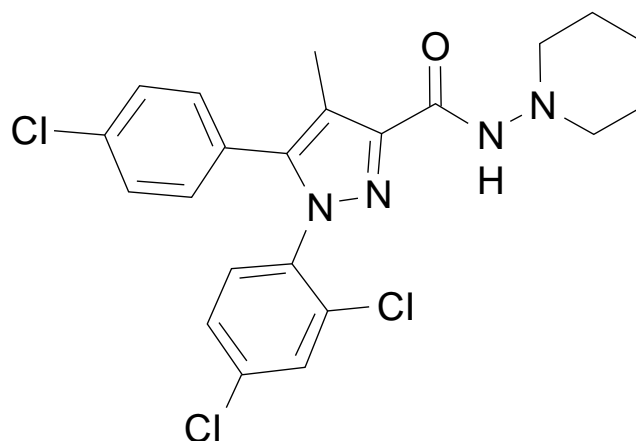
Jelen adatok alapján a CBD nem csökkenti az étvágyat sem megfelelően táplált, sem éheztetett patkányokban, a hiperfágiát mégis képes mérsékelni. Ennek kifejeződése két módon is megtörténhet: CB₁-R és CB₂-R inverz agonista hatása, és meglepő módon 5HT_{1A}-agonista hatása igen nagy szereppel bírhat. Ezt egy 5-HT_{1A}-agonista okozta hiperfágia csillapításával vizsgálták Wistar patkányokon. Valószínűleg a beinjektált koncentrációban (1, 10 és 20 mg/ttkg) csak a poszt-szinaptikus, inhibitoros 5HT_{1A}-receptorokat izgatja, de nem kizárt, hogy egyéb utakon befolyásolja az 5HT-ergenszert [12].

A szerotonerg (és noradrenerg) rendszer szoros kommunikációjának fontos tere például a limbicus rendszer, benne a hippocampus, amely központja mind az averzív külső ingerekre adott válaszok (szorongás, agresszió), mind a tanulás-memória folyamatok neuronális szabályozóköreinek, valamint a locus coeruleus és a raphe-magok összeköttetéseként is [13].

Az obesitas fő oka az adipocytadiszfunkciónak köszönhető, ami egy alacsony szintű gyulladással állapottal idéz elő. A metabolikusan túlterhelt adipocyták indukálják a gyulladással járó gének átírását, aktiválják a stresszkinázokat, így interferálnak az inzulinnal. Obes egyénekben jórészt az M1 makrofágok aktiválódnak, azaz gyulladással járó folyamatok kerülnek előtérbe, elnyomva az M2 makrofágok antiinflammatorikus hatásait [14].

Obesitas esetében a gyulladással járó elváltozásért főleg az 1-es típusú helper T-sejt (Th1) termelte gamma-interferon és a visceralis zsírszövetekből felszabaduló szabad zsírsavak felelősek. Peroxiszómáproliferátor-aktivált receptorok (PPARs) kiemelt szerepet játszanak az M1/M2 arány normalizálásában, mivel csökkentik az M1 irányba terelő proinflammatorikus gének átírását [15]. Ugyanezek a receptorok felelősek az adipocyták éréséért. Az érett adipocyták jelentősebb szabadzsírsav-akkumuláló képességgel rendelkeznek, így csökkentik a visceralis zsírszövetet, illetve növelik a szervezet inzulinérzékenységét. A PPAR-gamma-agonizmust 3T3 L1 fibroblastok segítségével és patkány-aorta időfüggő relaxációjának csökkentésével sikerült bizonyítani. A vazorelaxáció Ca²⁺-csatorna-gátláson keresztül volt mérsékelhető [16].

Az inzulin, D'Eon és munkatársai kutatásai alapján, csökkenti az endokannabinoidtermelést, és serkenti azok lebomlását [17]. Amikor az adipocyták inzulin iránti szenzitivitása csökken, újra megemelkedhet az endokannabinoidszint. Ez összhangban áll az obes egyénekben mért magasabb endokannabinoidszinttel. Az endokannabinoidrendszer azonban képes javítani az inzulinérzékenységen, ami rimonabant (2. ábra) esetén



2. ábra | Rimonabant IUPAC elnevezése és képlete.
5-(4-klorofenil)-1-(2,4-dikloro-fenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamid

természetesen nem működhet. Obesitasban a megemelkedett endokannabinoidszint azonban inkább túlzott reakció a magasabb lipidszintre [18].

Adipocytákon végzett inzulinszenzitivitás mérése során a rimonabant felfüggesztette az endogén cannabinoidok érzékenyítőhatását [8]. CBD esetén azonban a gyenge antikannabinoidreceptor-hatás mellett nem jelentkeztetett inzulinrezisztencia, sőt ismert PPAR-gamma-agonista vegyületként akár terápiás érték is tulajdonítható neki, révén a glitazonok is ugyanezen mechanizmus alapján serkentik a 4-es típusú glükóztanszporter aktivitását [19], a lipoproteinlipáz szintézisét [20] és az éretlen adipocyták érését [21].

A CBD alkalmazhatósága jelen ismeretek szerint csak az 1-es típusú diabetes megelőzésében tűnik kiemelkedőnek, amit „non-obese nőstény NOD/Ltj” egereken tesztelték. Jellemzőjük, hogy a 18. hét végére 90–100%-ukban glycosuria alakul ki [22]. A vizsgálat során a 24. hét végén a CBD-vel kezelt egereknek csak 32%-ában alakult ki glycosuria [23]. Ehhez hozzájárul, hogy a CBD a szövődeményeket is tompítja, például a diabeteses retinopathia kialakulását is mérsékelte adott kísérleti körülmények között [24].

A diabetes esetén jelentkező komplikációk a gyulladással járó folyamatok miatt alakulnak ki. A magas glükózsztint egyrészt redukív terhelést jelent, másrészt növeli a mitokondriális szuperoxid-anion-termelést, azaz fokozza az oxidatív károsodást, ami pedig aktiválja az NF-κB-t. Ez iNOS-indukcióval is jár, és a keletkező NO először szuperoxid-anionnal peroxinitril ad, majd tirozinnal reagálva nitrotirozint képez [25, 26, 27]. Mindennek eredményeként fokozódik az endothel-diszfunkció. A metabolikus szindróma miatti magas zsírsavszint és az NF-κB hatására fokozódik az adhéziósmolekula-expresszió. Makrofágok esetében ez létfontosságú a kitapadáshoz, illetve a migrációhoz, így az atherosclerosis kezdeti lépéseinek meghatározója lehet [28]. 2-es típusú diabetes esetén a CBD legkézzelfoghatóbb előnyeit a szövődemények csökkentése jelenti,

mivel mérsékli a magas glükózsztint indukálta kóros folyamatokat, legfőképp az atherosclerosis fent említett lépéseit [29].

Toda és munkatársai tanulmányukban a NO-modulálta véráramlás változásait vizsgálták 1-es és 2-es típusú diabetesben. A kannabidiolt a kedvezőtlen vascularis reakciók lehetséges gyógyszereként írták le [30].

A hatásmechanizmust vizsgálva lényegi jelentősége lehet, hogy a CBD csökkentette az NADPH-oxidáz azonnali aktiválását, és nem történhetett meg a ROS-termelődés második hulláma, így az ehhez kapcsolódó TNF-alfa-termelődés sem, ami NF- κ B-aktivációt is okoz. Az NF- κ B hatására azonban TNF-alfa is termelődik [31].

Érdekes, hogy a CBD inkább ROS indukálta apoptózist okozott éretlen és immortalizálódott T-sejtekben és monocytákban. Ennek az ad alapot, hogy a glutathion reagálhat a CBD egyik metabolitjával, a kannabidiol-hidrokinonnal glutationdepléciót okozva [32]. *McKallip és munkatársai* a ROS-generálás mellett a kaspázaktivációt és a NAD(P)H-oxidáz-upregulációt is igazolták [33]. Hogy mi a különbség azon sejtek között, amelyeknél protektív és amelyeknél apoptózist indukál, jelenleg nem ismert, de a CBD-re igen jellemző bifázikus hatás miatt nem meglepő ez a tulajdonság.

Microgliasejtek megfigyelése alapján a gyulladásgátlás háttérben nem kizárt, hogy az adenozinfevével gátlása áll. Az adenozin-jelátvitel indirekt felerősítésével csökkent TNF-alfa-eltávolítás figyelhető meg lipopoliszacharid-kezelés hatására [34].

A CBD emellett gyengítette a lipopoliszacharid indukálta immunválaszt az NF- κ B és STAT1 útvonalon, illetve erősítette a STAT3 gyulladáscsökkentő utat is. Végző soron a CBD 5 mg/kg/nap dózisban lymphopeniát már kiválthat, de csak a B-, T-, Tc- és Th-sejtek számának csökkenése jelentkezik, azaz a specifikus immunválasz gyengül, míg a megfigyelések szerint a nem specifikus, tumorra és vírusokra adott válasz erősödik [35].

Mitochondriális ROS-termelés azonban a jelen ismeretek szerint nemcsak a szövődmény kialakulásában játszik szerepet, hanem a 2-es típusú diabetes során kialakuló inzulinrezisztencia egyik kulcslépésének tűnik. *Takeshi és munkatársai* szerint TNF-alfa és glükóz hatására megnő a mitokondriumok ROS-termelése, aktiválja az apoptózisszignál-reguláló kináz (ASK) 1-et, ami a c-Jun N-terminális kinázon (JNK) hatva serkenti az inzulinreceptor-szubsztrát-1 intracelluláris (IRS-1) mediátorok foszforilálását, így csökkentve az inzulinstimuláció okozta foszforilációt [36]. Ha e folyamat valóban fennáll, akkor a CBD alkalmazása (révén csökkenti a TNF-alfa általi jelátvitelt) nemcsak adjuváns, hanem kuratív szerepet is kaphat.

A kannabidiol jelentősége ischaemiában

A kannabinoid vegyületek neuroprotektivitása viszonylag régóta ismert, azonban a CB₁- és CB₂-R-agonistákhoz köthető, nem direkt glutamát-receptor-antagonizmuson alapuló neuroprotektivitás nem figyelhető meg CBD esetén. Viszont THC és CBD esetén CB-R-független ischaemia elleni védelmet is leírtak, amit elsősorban antioxidáns tulajdonságukhoz kötöttek. Erre a következtetésre az vezetett, hogy oxidálhatóságuk meghaladta mind az aszkorbát, mind a tokoferol értékét [37].

Ezt a feltételezést támasztja alá *Chen és Buck* (2000) megfigyelése, amely szerint szérumentes környezetben a B-lymphocyták élettartama megnőtt CBD-kezelés hatására. A folyamat CB-R- és sztereoselektivitás-függetlennek mutatkozott, míg direkt mérésekkel bizonyították a redoxrendszer alacsonyabb oxidatív stressz állapotát áramlásos citometria során speciális fluoreszcens festéket alkalmazva [38].

A metabolikus szindróma talán legveszélyesebbnek tekinthető szövődményét az elzáródásos kórkepek okozzák. Éppen ezért jelentőséggel bír az a megfigyelés, hogy a CBD szignifikánsan megelőzte és csökkentette az infarktus méretét, és gátolta a myeloperoxidáz (MPO) -aktivitást középsági artériás elzáródás modelljében, egerekben. *Kazubide és munkatársai* [39] kísérlete során közvetlenül az ischaemia előtt, majd három órával azt követően CBD-t kaptak az állatok, és 24 óra múlva vizsgálták az infarktus méretét, illetve az MPO-aktivitást. Az első és harmadik napon mérték a high mobility group box1 (HMGB1) citokinszerű mediátor szintjét és rotarodteszttel ellenőrizték a neurológiai és motoros funkciókat. A HMGB1-szint azért volt fontos, mert az e mediátort termelő MPO-pozitív sejtek száma jelentős az infarktusos területen, illetve ezen citokin microgliaaktivációt okoz, de gyulladáscsökkentőként és apoptózisinduktorként is számon tartják. Így jelentős, hogy a CBD a HMGB1 plazmaszintjét és az ezt termelő MPO-pozitív sejtek mennyiségét, de egyéb ischaemiához köthető celluláris válaszokat is csökkentett. Az agyi funkció károsodásának csökkenését mutatta, hogy javultak a rotarodteszt értékei. Ezek a folyamatok azonban nem CB-R-függő útvonalon zajlottak le, és az 5HT_{1A}-receptor-antagonisták is csak részben tudták felfüggeszteni a cerebroprotektív hatást, valamint az MPO-aktivitást nem befolyásolták.

Talán a már említett adenozinfevével gátlásán keresztül megvalósuló adenozin-trifoszfát-indukció csökkentése szerepet játszhat a gliasejtek aktivációjának csillapításában [39].

A CBD hasonló védelmet jelentett májsejtek esetén is, ischaemia/reperfúzió okozta károsodásokat vizsgálva. A vegyület hatására szignifikánsan csökkent a májgyulladás, az oxidatív és nitrozív stressz, a sejtek elhalása, emellett csökkent az endotoxineredetű NF- κ B-

aktiváció és TNF-alfa-termelés izolált Kupffer-sejtekben. Csökkent a TNF-alfa-indukált adhéziómolekula-termelés az emberi máj sinusoidalis endothelsejtjeiben, illetve a neutrofil sejtek megkötődése az aktivált endothelen. Mivel CB₂-R knockout egereken és bármelyik CB-R-antagonista mellett is hasonló reakciókat figyeltek meg, így ezek a mérések is alátámasztják a CB-R-független ischaemia elleni védelmet [40].

Megbeszélés és következtetések

A kannabidiolt ez idáig önmagában nem használták, azonban THC-vel együtt, mint Sativex forgalmazzák Kanadában, az Egyesült Királyságban, Spanyolországban és Új-Zélandon sclerosis multiplex okozta spasticitás ellen. Jelenleg folyik a kölcsönös elismerésen alapuló törzskönyvezése Olaszországban, Németországban, Svédországban, Dániában, Ausztriában és Csehországban, ugyancsak pozitív visszajelzések mellett. Legyakoribb mellékhatása a szédülés, amiért valószínű, hogy csak a THC a felelős.

Az irodalomban fellelhető eredmények, a receptor-kötődések és a modellrendszerekben tapasztalt kedvező hatások azt sugallják, hogy a THC-mentes CBD alkalmasnak tűnik a metabolikus szindróma tüneteinek és következményeinek kezelésében, de hatásai főleg szinerg interakciók szintjén várható, mivel a receptorkötődések önmagukban nem voltak elégségesek egyik vagy másik gyógyszer kiváltására sem. Ebből természetesen az is következik, hogy a CBD alkalmazása csak folyamatos, konvencionális terápia mellett lehetséges, azaz eggyel növelnünk kell a beteg gyógyszereinek a számát. E probléma könnyen áthidalható kombinált gyógyszerformák alkalmazásával. A nagyobb gond az eddig feltáratlan interakciók kifejeződése, ami egyfelől azért várható, mert a CBD kimondottan sokféle receptorhoz kötődik, másfelől a citokróm P enzimrendszer ismert inhibitora [7].

A legfőbb indok, ami miatt felmerül felhasználásának gondolata, hogy önmagában alkalmazva embereken végzett vizsgálatokban mellékhatásmentesnek mutatkozik. Például Huntington-kóros betegek esetében 10 mg/kg/nap dózisban sem tapasztaltak káros hatást [41].

Immunmoduláns szerepe ugyancsak kérdéses lehet, de az adatok alapján negatívan csak a specifikus immunválaszt befolyásolta, míg a nem specifikus immunrendszert inkább erősítette [15].

Étvágycsökkentő és inzulinérzékenyítő PPAR-gamma-agonista szerekkel együtt alkalmazva terápiás hatásuk erősödhet, így csökkenthető a szervezet egy adott szerrel történő terhelése, míg az olyan szövődmény, mint az atherosclerosis vagy ischaemiás kórképek megelőzésében jelentős prevenció szerephez juthat. Sajnos az obesitas miatti gyakoribb ízületi bántalmakat nem képes mérsékelni, de tény, hogy a csontanyagcserét pozitívan befolyásolja [42]. A metabolikus szindrómával

járó anyagcsere-rendellenességek folyamánként nagyobb valószínűséggel alakulnak ki malignus kórképek, és ezek megelőzésében is feltehetően hasznos, mivel antimetasztikus, proapoptotikus és ROS-indukált leukaemiasejt-pusztító hatását már bizonyították [3]. E kedvező hatások mellett a ciszplatin okozta oxidatív stresszt mérsékelte egerek veséjében [43].

Végző soron a növényi hatóanyagokra jellemző szinerg vegyületrendszereket lehetne lemásolni és alkalmazni ezekben a súlyos civilizációs betegségekben. Valószínűnek tartjuk, hogy megfelelő engedélyek birtokában, validált körülmények között végzett törzskönyvezési eljárás esetén a legújabb szabályozások mellett is gyógyszerre válhat.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk dr. Blázovics Annának, az MTA doktorának a téma felvetéséért és a konzultációért.

Irodalom

- [1] Mechoulam, R., Shvo, Y.: Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*, 1963, 19, 2073–2078.
- [2] Taura, F., Morimoto, S., Shoyama, Y.: Purification and characterization of cannabidiolic-acid synthase from cannabis sativa L. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 17411–17416.
- [3] Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., et al.: Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2009, 30, 515–527.
- [4] Thomas, A., Baillie, G. L., Phillips, A. M., et al.: Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB₁ and CB₂ receptor agonists in vitro. *Br. J. Pharmacol.*, 2007, 150, 613–623.
- [5] Long, L. E., Malone, D. T., Taylor, D. A.: Cannabidiol reverses MK-801-induced disruption of prepulse inhibition in mice. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31, 795–803.
- [6] De Petrocellis, L., Vellani, V., Schiano-Moriello, A., et al.: Plant-derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008, 325, 1007–1015.
- [7] Yamaori, S., Kushibara, M., Yamamoto, I., et al.: Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabinol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes. *Biochem. Pharmacol.*, 2010, 79, 1691–1698.
- [8] Motaghedi, R., McGraw, T. E.: The CB1 endocannabinoid system modulates adipocyte insulin sensitivity. *Obesity*, 2008, 16, 1727–1734.
- [9] Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., et al.: A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2011, 35, 676–692.
- [10] Costa, B., Trovato, A. E., Comelli, F., et al.: The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007, 556, 75–83.
- [11] Hampson, A. J., Grimaldi, M., Axelrod, J., et al.: Cannabidiol and (-)-Δ⁹-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1998, 95, 8268–8273.
- [12] Scopinho, A. A., Guimarães, F. S., Corrêa, F. M., et al.: Cannabidiol inhibits the hyperphagia induced by cannabinoid-1 or serotonin-1A receptor agonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2011, 98, 268–272.

- [13] Lukácsné Sziray, N.: The in vivo and in vitro effects of lesion of brain noradrenergic systems in rats. PhD-Thesis. [Az agyi noradrenerg és szerotonerg rendszer léziójának in vivo és in vitro hatásai patkányban.] Doktori értekezés. Semmelweis Egyetem, Budapest, 2010. [Hungarian]
- [14] Tidball, J. G., Villalta, S. A.: Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2010, 298, R1173–R1187.
- [15] Booz, G. W.: Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, 2011, 51, 1054–1061.
- [16] O'Sullivan, S. E., Sun, Y., Bennett, A. J., et al.: Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, 612, 61–68.
- [17] D'Eon, T. M., Pierce, K. A., Roix, J. J., et al.: The role of adipocyte insulin resistance in the pathogenesis of obesity-related elevations in endocannabinoids. *Diabetes*, 2008, 57, 1262–1268.
- [18] Nunn, A. V., Guy, G. W., Bell, J. D.: Endocannabinoids, FOXO and the metabolic syndrome: Redox, function and tipping point – The view from two systems. *Immunobiology*, 2010, 215, 617–628.
- [19] Armoni, M., Harel, C., Karnieli, E.: Transcriptional regulation of the GLUT4 gene: from PPAR- γ and FOXO1 to FFA and inflammation. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2007, 18, 100–107.
- [20] Kageyama, H., Hirano, T., Okada, K., et al.: Lipoprotein lipase mRNA in white adipose tissue but not in skeletal muscle is increased by pioglitazone through PPAR- γ . *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 305, 22–27.
- [21] Farmer, S. R.: Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab.*, 2006, 4, 263–273.
- [22] Leiter, E. H.: The NOD mouse: a model for insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr. Protoc. Immunol.*, 2001 May, Chapter 15, Unit 15.9.
- [23] Weiss, L., Zeira, M., Reich, S., et al.: Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. *Neuropharmacology*, 2008, 54, 244–249.
- [24] El-Remessy, A. B., Al-Shabrawey, M., Khalifa, Y., et al.: Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *Am. J. Pathol.*, 2006, 168, 235–244.
- [25] Pacher, P., Beckman, J. S., Liaudet, L.: Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.*, 2007, 87, 315–424.
- [26] Kaur, H., Halliwell, B.: Evidence for nitric oxide-mediated oxidative damage in chronic inflammation. Nitrotyrosine in serum and synovial fluid from rheumatoid patients. *FEBS Lett.*, 1994, 350, 9–12.
- [27] Halliwell, B.: What nitrates tyrosine? Is nitrotyrosine specific as a biomarker of peroxynitrite formation in vivo? *FEBS Lett.*, 1997, 411, 157–160.
- [28] Zhou, Z., Connell, M. C., MacEwan, D. J.: TNFR1-induced NF- κ B, but not ERK, p38MAPK or JNK activation, mediates TNF-induced ICAM-1 and VCAM-1 expression on endothelial cells. *Cell Signal.*, 2007, 19, 1238–1248.
- [29] Rajesh, M., Mukhopadhyay, P., Bátkai, S., et al.: Heart and circulatory physiology, cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2007, 293, 610–619.
- [30] Toda, N., Imamura, T., Okamura, T.: Alteration of nitric oxide-mediated blood flow regulation in diabetes mellitus. *Pharmacol. Ther.*, 2010, 127, 189–209.
- [31] El-Remessy, A. B., Tang, Y., Zhu, G., et al.: Neuroprotective effects of cannabidiol in endotoxin-induced uveitis: critical role of p38 MAPK activation. *Mol. Vis.*, 2008, 14, 2190–2203.
- [32] Wu, H. Y., Jan, R. T.: Cannabidiol hydroxyquinone-induced apoptosis of splenocytes is mediated predominantly by thiol depletion. *Toxicol Lett.*, 2010, 195, 68–74.
- [33] McKallip, R. J., Jia, W., Schlomer, J., et al.: Cannabidiol-induced apoptosis in human leukemia cells: A novel role of cannabidiol in the regulation of p22^{phox} and Nox4 expression. *Mol. Pharmacol.*, 2006, 70, 897–908.
- [34] Liou, G. I., Auchampach, J. A., Hillard, C. J., et al.: Mediation of cannabidiol anti-inflammation in the retina by equilibrative nucleoside transporter and A_{2A} adenosine receptor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2008, 49, 5526–5531.
- [35] Kozela, E., Pietr, M., Juknat, A., et al.: Cannabinoids Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol differentially inhibit the lipopolysaccharide-activated NF- κ B and interferon- β /STAT pro-inflammatory pathways in BV-2 microglial cells. *J. Biol. Chem.*, 2010, 285, 1616–1626.
- [36] Nishikawa, T., Kukidome, D., Sonoda, K., et al.: Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of insulin resistance. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2007, 77 (Suppl. 1), S161–S164.
- [37] Guzmán, M., Sánchez, C., Galve-Roperh, I.: Cannabinoids and cell fate. *Pharmacol. Ther.*, 2002, 95, 175–184.
- [38] Chen, Y., Buck, J.: Cannabinoids protect cells from oxidative cell death: A receptor-independent mechanism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, 293, 807–812.
- [39] Hayakawa, K., Mishima, K., Irie, K., et al.: Cannabidiol prevents a post-ischemic injury progressively induced by cerebral ischemia via a high-mobility group box1-inhibiting mechanism. *Neuropharmacology*, 2008, 55, 1280–1286.
- [40] Mukhopadhyay, P., Rajesh, M., Horváth, B.: Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrative stress, and cell death. *Free Radic. Biol. Med.*, 2011, 50, 1368–13681.
- [41] Consroe, P., Laguna, J., Allender, J., et al.: Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991, 40, 701–708.
- [42] Scutt, A., Williamson, E. M.: Cannabinoids stimulate fibroblastic colony formation by bone marrow cells indirectly via CB₂ receptors. *Calcif. Tissue Int.*, 2007, 80, 50–59.
- [43] Pan, H., Mukhopadhyay, P., Rajesh, M., et al.: Cannabidiol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity by decreasing oxidative/nitrosative stress, inflammation, and cell death. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 328, 708–714.

(Kleiner Dénes,
Budapest, Üllői út 26., 1085
e-mail: woww1165@gmail.com)