

Endokannabinoidler ve Alzheimer

Endocannabinoids and Alzheimer

Şükran Şeyma Yılmaz¹, Melike Rana Gözübek¹, Oytun Erbaş²

¹Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İstanbul, Türkiye

²Demirođlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye

ÖZ

Anandamid ve 2-araşidonil gliserol olmak üzere iki tip endokannabinoid vardır. Etkilerini cannabinoid tip 1 reseptör ve cannabinoid tip 2 reseptör üzerinden gösterirler. Beyinde korteks, hipokampus, beyincik, beyin sapı ve bazal gangliyonlarda bulunurlar. Nörodejeneratif hastalıklar temelde mikroglianın kronik enflamasyonu ile ortaya çıkarlar, endokannabinoidlerin de bu enflamasyon üzerine nöroprotektif etkileri vardır. Bu derlemede, endokannabinoidlerin Alzheimer hastalığı üzerindeki etkileri incelendi.

Anahtar sözcükler: Alzheimer hastalığı, endokannabinoid, nöroprotektif.

ABSTRACT

There are two types of endocannabinoids, anandamide and 2-arachidonoyl glycerol. They show their effects through cannabinoid receptor type 1 and cannabinoid receptor type 2. They are found in the brain cortex, hippocampus, cerebellum, brainstem, and basal ganglia. Neurodegenerative diseases are basically caused by chronic inflammation of the microglia, and endocannabinoids have neuroprotective effects on this inflammation. In this review, we examined the effects of endocannabinoids on Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer disease, endocannabinoid, neuroprotective.

ENDOKANNABİNOİDLER VE RESEPTÖRLERİ

Bugüne kadar iki tane endokannabinoid -anandamid ve 2-araşidonil gliserol (2-AG)- izole edilmiştir. Bunlar aminoasit, peptid, amin ve transmitterlerin kimyasal yapılarından farklı olarak doğada lipid yapıda bulunurlar. Klasik ve peptid nörotransmitterler, nöronların sitozollerinde sentezlenir ve sentezlendikleri yerlerdeki sinaptik veziküllerde depolanır. Bunların aksine anandamid ve 2-AG membran lipid öncüllerinin reseptörlere uyarılmış bölünmesi ile ihtiyaç üzerine üretilebilir ve üretildikten hemen sonra hücrelerden salınır. İhtiyaç halinde anandamid ve 2-AG nöronal ve non-nöronal hücrelerden benzer fakat farklı reseptör bağımlı yollar kullanarak salınırlar.^[1]

Kannabinoidler genellikle aktivitelerini spesifik G protein bağımlı proteinler ile gösteren hidrofobik bileşiklerdir. Günümüze kadar; cannabinoid tip 1 reseptör ve tip 2 reseptör (CB1/CB2) olmak üzere iki cannabinoid reseptörü tanımlanmıştır. Cannabinoid tip 1 öncelikle santral sinir sisteminde eksprese edilmiştir^[2] ve cannabinoidlerin psikotrop etkilerinden sorumludur. Buna karşılık CB2 reseptörü ise ağırlıklı olarak immün hücrelerden eksprese edilmiştir.^[3] Bu endojen cannabinoidler nörodejeneratif süreç üzerine iki farklı yolla etki edebilir. Bunlar nöromodülasyon ve immünomodülasyondur.^[4]

Endokannabinoidler depolarize olmuş postsinaptik dentritlerden sentezlenirler. Özellikle 2-AG, uyarıcı veya inhibe edici transmitterlerin

İletişim adresi: Şükran Şeyma Yılmaz, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, 34010 Topkapı, İstanbul, Türkiye.
e-posta: seymayilmaz@hotmail.com

Atrf:

Yılmaz ŞŞ, Gözübek MR, Erbaş O. Endokannabinoidler ve Alzheimer. FNG & Demirođlu Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi 2018;3(1-2):21-24.

presinaptik nörondan salınmasını engellemek için presinaptik terminallerde bulunur; CB1'de retrograd ligandlar gibi davranabilirler.^[5] Nöronların aktivitesindeki bu önemli düzenleyici rolün yanı sıra, endokannabinoidler ayrıca periferik ve beyin bağışıklık fonksiyonunda önemli bir rol oynarlar. Bahsedildiđi gibi, CB2, özellikle bu hücreler aktive edildiğinde dolaşımdaki ve yerleşik immün hücrelerde eksprese edilir ve agonizmi tipik olarak pro-enflamatuvar aktivitelerinin azaltılması ile ilişkilidir. Bu durum; nitrik oksit, interlökin 2 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) dahil enflamatuvar aracı salınımını, hücre aracılı immün işlemlerinin aktivasyonunun inhibisyonunu ve proliferasyon ve kemotaksinin inhibisyonunu içerir.^[4]

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Nörodejeneratif hastalıklar, ilerleyici disfonksiyon ve nöronal hücrelerin geri dönüşümsüz ölümü ile karakterizedir. Hücre dejenerasyonunun doğası, süreci ve moleküler nedenleri önemli bir tartışma konusudur, ancak hücre ölüm programlarının önemli rolleri, yanlış katlanmış proteinlerin birikimi ve eksitotoksiste hakkında kanıtlar mevcuttur.^[6] Farklı tetikleyici olaylara rağmen, ortak bir özellik olarak, merkezi sinir sisteminin yerleşik makrofajları, özellikle mikroglialın, kronik immün aktivasyonudur. İmmün yanıtların patojenik rolünün yanı sıra, ortaya çıkan kanıtlar, immün yanıtların, nörorejenerasyon için de kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir.^[7]

ENDOKANNABİNOİDLER VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Endokannabinoidler; enflamasyonu inhibe ederek dolaylı olarak, glutamat salınımını ve eksitotoksik hasarı sınırlandırarak doğrudan bir nöroprotektif etki gösterebilir.^[8] Presinaptik glutamaterjik sinir terminallerinde bulunan CB1 reseptörlerinin uyarılması, glutamat salınımının inhibisyonuna yol açar.^[9] Postsinaptik CB1 reseptörü uyarılması için bu rol göz ardı edilemez, çünkü CB1 reseptörü aktivasyonu, yüzey α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) reseptörlerinde TNF- α kaynaklı artışı bloke eder ve hipokampal nöronları eksitotoksisteden korur.^[10] Ayrıca, endokannabinoid alımının farmakolojik inhibisyonunun, endokannabinoid aktivitesini artırarak ve CB1/CB2 reseptörlerini

ve ayrıca nükleer faktör peroksizom proliferatör ile aktive olmuş reseptör gama (PPAR γ)'yı aktive ederek AMPA kaynaklı eksitotoksisteye karşı koruduğu gösterilmiştir.^[11] Ek olarak; endojen, bitki ve sentetik kannabinoidler N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörü aktivitesini *in vitro*^[12] ve NMDA kaynaklı eksitotoksisteyi *in vivo* olmak üzere düzenleyebilir.^[13]

ENDOKANNABİNOİDLER VE ALZHEİMER HASTALIğI

Alzheimer hastalığı (AD), giderek artan hafıza kaybı ve diğer bilişsel işlevlerle karakterize,^[14] klinik olarak altta yatan başka kanıtlanmış bir hastalık nedenli olmayan saf demans sendromudur.^[15]

Kannabinoid tip 1 reseptör beyinde korteks, hipokampus, beyincik ve bazal gangliyonlarda bol miktarda bulunur.^[16] Kannabinoidler hipokampustaki CB1 reseptörleri ile öğrenme, hafıza^[17] ve AD sırasında erken bozulan bilişsel süreçlerin etkisine katkıda bulunur. Kannabinoid tip 2 reseptörleri santral sinir sisteminde daha sınırlı bir ekspresyona sahiptir. Büyük ölçüde beyin sapı, serebellum ve mikroglialarda sınırlıdır.^[18-20]

Yapılan çalışmalar AD olan insan beyinde nöronlardaki CB1 ekspresyonunun azaldığını ya da değişmediğini göstermiştir.^[17,21,22] Kalan CB1 proteininin aşırı nitratlanmış olduğu ve G proteinine bağlanma etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir.^[17] Buna karşılık, CB2 ekspresyonunun, özellikle AD olan insan beyindeki amiloid plakları çevreleyen mikroglial hücrelerde, belirgin şekilde arttığı görülmüştür.^[17,22]

Endokannabinoid sistem modülasyonunun AD üzerindeki potansiyel terapötik faydası ile ilgili az sayıda klinik veri bulunmaktadır. Volicer ve ark.,^[23] oral uygulamaya yönelik yağ çözültisinde hazırlanan Dronabinol'ün (kannabinoid agonisti), oral yoldan uygulamaya yönelik yağ çözültisinde iştah uyarımı ve AD'li hastaların rahatsız edici davranışı üzerindeki faydalı etkilerini bildirmişlerdir. Ek olarak, psikoaktif etkisi olmayan ve amiloid beta (A β)'ya maruz kalan PC12 hücreleri üzerinde CB1 veya CB2 reseptörlerini bağlamayan doğal bir kannabinoid olan kannabidiolün koruyucu rolünü bildirmişlerdir.^[23]

Farmakolojik incelemelerde, endokannabinoidlerin CB1'in aktivasyonu ile nöroproteksiyona

aracılık edebileceği ve CB2'nin aktivasyonu ile enflamatuvar mikroglyal yanıtı inhibe edebileceği ortaya konulmuştur.^[17]

Bu çalışmaların çoğunu kapsayan birleştirici hipotez, endokannabinoid seviyelerinde ve CB2 ekspresyonundaki patolojik değişikliklerin, AD'de meydana gelen enflamatuvar ortam tarafından indüklenmesidir. Kannabinoid tip 2'nin upregüle edilmiş endokannabinoidler tarafından aktivasyonu, mikroglyal aktivasyonu durdurmaya doğru ilerler; bununla birlikte, CB1'in downregülasyonu nedeniyle de koruma kaybından dolayı olabilecek nöronal enflamatuvar hasarı önlemek için yetersizdir. Daha önce gösterilmiş olan klinik öncesi etkinlik temelinde, kannabinoid uyarıcıları beynin doğuştan gelen tepkisini artırarak terapötik fayda sağlayabilir.^[4]

Bugüne kadar insan denemelerinde kannabinoid agonistleri iyi tolere edilmiş ve güvenli bulunmuştur, ancak CB1 aktivasyonundan sonra açıkça psikoaktivite, özellikle uzun süreli ilaç tedavisi için kabul edilemez bir sonuçtur; endokannabinoid seviyelerinin modülasyonunun daha uygun bir alternatif sağlayabileceği umulmaktadır.^[4]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:218-24.
- Arévalo-Martín A, Vela JM, Molina-Holgado E, Borrell J, Guaza C. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 2003;23:2511-6.
- Bouaboula M, Rinaldi M, Carayon P, Carillon C, Delpech B, Shire D, et al. Cannabinoid-receptor expression in human leukocytes. *Eur J Biochem* 1993;214:173-80.
- Scotter EL, Abood ME, Glass M. The endocannabinoid system as a target for the treatment of neurodegenerative disease. *Br J Pharmacol* 2010;160:480-98.
- Maejima T, Ohno-Shosaku T, Kano M. Endogenous cannabinoid as a retrograde messenger from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neurosci Res* 2001;40:205-10.
- Rossi S, Bernardi G, Centonze D. The endocannabinoid system in the inflammatory and neurodegenerative processes of multiple sclerosis and of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2010;224:92-102.
- Amor S, Puentes F, Baker D, van der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology* 2010;129:154-69.
- Marsicano G, Goodenough S, Monory K, Hermann H, Eder M, Cannich A, et al. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science* 2003;302:84-8.
- Centonze D, Bari M, Rossi S, Prosperetti C, Furlan R, Fezza F, et al. The endocannabinoid system is dysregulated in multiple sclerosis and in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2007;130:2543-53.
- Zhao P, Leonoudakis D, Abood ME, Beattie EC. Cannabinoid receptor activation reduces TNF α -induced surface localization of AMPAR-type glutamate receptors and excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2010;58:551-8.
- Loria F, Petrosino S, Hernangómez M, Mestre L, Spagnolo A, Correa F, et al. An endocannabinoid tone limits excitotoxicity in vitro and in a model of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2010;37:166-76.
- Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJ, Jackson SJ, Croxford JL, Pocock JM, et al. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain* 2003;126:2191-202.
- Parmentier-Batteur S, Jin K, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Increased severity of stroke in CB1 cannabinoid receptor knock-out mice. *J Neurosci* 2002;22:9771-5.
- Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell* 2012;148:1204-22.
- Ames D, Burns A, O'Brien JT. *Dementia*. 4th ed. London: Hodder; 2010.
- Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991;11:563-83.
- Ramírez BG, Blázquez C, Gómez del Pulgar T, Guzmán M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci* 2005;25:1904-13.
- Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 2005;310:329-32.
- Ashton JC, Friberg D, Darlington CL, Smith PF. Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: an immunohistochemical study. *Neurosci Lett* 2006;396:113-6.

20. Núñez E, Benito C, Pazos MR, Barbachano A, Fajardo O, González S, et al. Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: an immunohistochemical study. *Synapse* 2004;53:208-13.
21. Westlake TM, Howlett AC, Bonner TI, Matsuda LA, Herkenham M. Cannabinoid receptor binding and messenger RNA expression in human brain: an in vitro receptor autoradiography and in situ hybridization histochemistry study of normal aged and Alzheimer's brains. *Neuroscience* 1994;63:637-52.
22. Benito C, Núñez E, Tolón RM, Carrier EJ, Rábano A, Hillard CJ, et al. Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. *J Neurosci* 2003;23:11136-41.
23. Volicer L, Berman SA, Cipolloni PB, Mandell A. Persistent vegetative state in Alzheimer disease does it exist? *Arch Neurol* 1997;54:1382-4.
24. Pazos MR, Núñez E, Benito C, Tolón RM, Romero J. Role of the endocannabinoid system in Alzheimer's disease: new perspectives. *Life Sci* 2004;75:1907-15.