

Význam endokanabinoidního systému v modulaci kardiometabolických rizikových faktorů

A. Šulcová

Farmakologický ústav Lékařské fakulty MU, Brno, vedoucí prof. MUDr. Alexandra Šulcová, CSc.

Souhrn: Endokanabinoidní systém, tj. soubor specifických kanabinoidních receptorů (podtypy CB₁ a CB₂) a jejich endogenních agonistických ligandů (endokanabinoidů) hraje mimo jiné významnou roli v regulaci příjmu potravy, akumulaci tuku, metabolismu tuků a glukózy. Při poruchách těchto procesů je endokanabinoidní systém hyperaktivní. V současné době klinicky zkoušený antagonist kanabinoidních receptorů CB₁ rimonabant pomáhá hyperaktivitu endokanabinoidního systému normalizovat, a tím přispívá k udržení energetické homeostázy a zlepšuje metabolismus tuků a glukózy – snižuje hmotnost, obvod pasu, viscerální obezitu a triglyceridy, zvyšuje HDL-C, zlepšuje senzitivitu k inzulinu podle HOMA indexu. Závěry multicentrických mezinárodních klinických studií svědčí při dobré snášenlivosti rimonabantu pro jeho antiaterogenní účinky (zvýšení adiponektinu, snížení CRP – markeru zánětu a zlepšení profilu částic LDL) a vykazují signifikantní snižování procenta subjektů s metabolickým syndromem definovaným podle NCEP/ATPIII (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III). Antagonista kanabinoidních receptorů CB₁ rimonabant je proto považován za perspektivní léčivo ke snížení kardiometabolických rizikových faktorů.

Klíčová slova: kanabinoidní receptory – endokanabinoidy – antagonist rimonabant – kardiometabolické rizikové faktory

Impact of endocannabinoid system in modulation of the metabolic syndrome

Summary: Endocannabinoid system, the complex of specific cannabinoid receptors (CB₁ and CB₂ subtypes) and their endogenous agonistic ligands (endocannabinoids) plays, besides others, an important role in the central and peripheral regulation of food intake, fat accumulation, and lipid and glucose metabolism. Alterations of these functions are associated with endocannabinoid system hyperactivity. The cannabinoid receptor CB₁ antagonist rimonabant normalizes the over activated endocannabinoid system which contributes to the regulation of energy homeostasis, and improves lipid and glucose metabolism – decreases body weight, waist circumference, intra-abdominal obesity and triglycerides, increases HDL-C, improves insulin sensitivity according to HOMA index. Results of the international multicentric clinical trials confirm that rimonabant is well tolerated and show antiatherogenic effects (increased adiponectin, decreased marker of inflammation CRP and improvement of LDL profile) as well as decreased percentage of subjects with NCEP/ATPIII (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) defined metabolic syndrome. Thus, the CB₁ cannabinoid receptor antagonist rimonabant is suggested to be a prospective drug decreasing cardiometabolic risk factors.

Key words: cannabinoid receptors – endocannabinoids – antagonist rimonabant – cardiometabolic risk factors

Úvod

Povědomí o rozličných biologických účincích kanabinoidů, nejznámějších složek konopí setého (*Cannabis sativa*), jejich využívání i zneužívání se datuje od pradávna. Kanabinoidů je v rostlině více než 60 z celkového počtu asi 420 izolovaných látek. Nejznámějším kanabinoidem je delta-9-tetrahydrokanabinol (THC) s psychotropním působením, identifikovaný v roce

1964 [1]. Kanabinoidům je však připisováno mnoho dalších perspektivně léčebně využitelných působení.

Přesná identifikace chemické struktury kanabinoidů umožnila poznávání principů farmakologických mechanismů jejich účinků, tj. vazby na specifické kanabinoidní receptory. Existence specifických kanabinoidních receptorů [2] spřažených s G-proteinem a prostřednictvím nich také

s funkcí několika typů vápníkových a draslíkových kanálů [3] byla v buněčných membránách prokázána vazebnými studiemi radiem značených kanabinoidů a metodami imunohistochemickými. Otevřely se tím možnosti k syntetizování dalších látek, které budou mít schopnost se na tyto receptory specificky vázat a buď budou rovněž schopny je stimulovat, nebo je naopak svou vazbou pouze

blokovat, čímž se rozšíří možnosti terapeutického využití.

Endokanabinoidní systém

Brzy po potvrzení existence kanabinoidních receptorů (CB receptory) byla identifikována rozdílnost přinejmenším dvou jejich podtypů označovaných jako CB₁ a CB₂. Velké množství CB₁ receptorů je přítomno zejména na nervových zakončeních, především v centrálním nervovém systému, avšak také v periférii na adipocytech, buňkách endotelu, hepatocytech, ve svalech, v gastrointestinálním traktu. CB₂ receptory jsou nejhojněji zastoupeny v periferních tkáních (jako jsou varlata, sperma, buňky cévní, hladké svaly střeva, řasnaté tělísko oka) a zejména na buňkách imunitního systému (jako jsou granulocyty, makrofágy, monocyty, polymorfonukleáry, buňky brzlíku a patrových mandlí). Oba podtypy kanabinoidních receptorů byly postupně klonovány, CB₁ v roce 1990 a CB₂ v roce 1993, shoda mezi nimi je asi 48% [4]. Fyziologické role těchto receptorů a látek tělu vlastních je ovlivňujících byly a jsou předmětem dalších výzkumů. Cílem je hledat látky, které by svým selektivním zásahem jen na některé úrovni kanabinoidních receptorových systémů vyvolávaly pouze určité terapeuticky využitelné účinky s minimálními účinky vedlejšími – nežádoucími [5–9].

Endogenních látek, ligandů kanabinoidních receptorů se podařilo postupně izolovat hned několik. První v roce 1992 z vepřového mozku [10], která byla nazvána anandamid (od sanskrtského slova pro vnitřní štěstí *ānanda*). Další endogenní látky (endokanabinoidy) následovaly a byly popsány jako: ester 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) v roce 1995 [11] a 2-arachidonoyl glyceryl éter (*noladin* – od hebrejského slova pro zrození) v roce 2001 [12].

Endokanabinoidy jsou po provokujícím signálu tvořeny z buněčné

membrány, z prekurzorů odvozených remodelací fosfolipidu, nejsou skladovány, působí lokálně, jsou rychle biodegradovány metabolizací a zpětným vychytáváním [13]. Soubor endokanabinoidů a jejich specifických receptorů je nazýván **endokanabinoidním systémem** a všechny jeho fyziologické a patofyziologické úlohy zbývá zcela objasnit.

Perspektivy terapeutického využití ligandů kanabinoidních receptorů

Agonisti kanabinoidních receptorů jsou v současné době posuzovány pro perspektivní terapeutické využití jako potenciální hypnotika, analgetika, antiemetika, antiastmatika, antihypertenziva, imunomodulancia, antiflogistika, neuroprotektiva, antiepileptika, u glaukomu, u „movement disorders“, u alkoholového abstinčního syndromu [14].

Antagonisté kanabinoidních receptorů jsou již rovněž k dispozici a jsou experimentálně testovány. Z nich **rimonabant**, antagonist CB₁ receptoru, je již i v klinickém zkoušení pro **snižování kardiometabolických rizikových faktorů**.

Úloha endokanabinoidního systému v regulaci energetické homeostázy, metabolismu lipidů a glukózy a akumulace tuku

Změny aktivity CB₁ receptorů, a to jak v centrálním nervovém systému, tak v periférii se projeví v regulaci energetické homeostázy. V nervových synapsích působí endokanabinoidy jako retrográdní poslové [15]. Po vazbě na CB₁ receptory na presynaptických zakončeních nervových buněk totiž svým agonistickým působením brzdí uvolňování neurotransmiterů nebo hormonů, které tyto využívají pro přenos vzruchu. Tak mohou v hypothalamu a v nucleus accumbens interagovat s neuropeptidy regulujícími příjem potravy ve smyslu jejího zvýšení. Je zde prokázána koexprese CB₁ receptorů a neuropeptidů jako hormonu uvolňujícího kortikotro-

pin, hormonu koncentrujícího melanin, preproorexinu [16]. Naopak blokáda CB₁ receptorů příjem potravy, tělesnou hmotnost a viscerální obezitu snižuje [17]. Zvýšení aktivity endokanabinoidního CB₁ receptorového systému snižuje také senzitivitu CNS k humorálním signálům z tukové tkáně (viz funkce leptinu), zvyšuje se chuť k jídlu. Silně obézními se stávají laboratorní myši s defektem receptorů pro leptin nebo s navozenou hyperaktivitou endokanabinoidního systému. Blokáda CB₁ receptorů antagonistou (rimonabant) nebo odstranění genu pro tento receptor má efekt opačný [18,19].

U myši bez CB₁ receptorů bylo prokázáno, že jejich hubený fenotyp je vedle změněných centrálních regulačních mechanismů zapříčiněn také změnami na periférii v procesech metabolických. Měřeno podle plochy pod křivkou (AUC) je u nich např. zjištěn snížený index inzulinové rezistence [18]. Aktivace CB₁ receptorů na adipocytech stimuluje lipoprotein-lipázu, což lze inhibovat antagonistou rimonabantem [16]. Při PCR stanovení exprese mRNA CB₁ receptoru v tukové tkáni hlodavců byly naměřeny u obézních zvířat 3–4krát vyšší hodnoty, tato upregulace byla signifikantně větší u adipocytů diferencovaných oproti nediferencovaným [20]. Aktivita CB₁ receptorů v tukové tkáni ovlivňuje uvolňování adiponektinu, hormonu s působením antiaterogenním (inhibice exprese endoteliálních adhezivních molekul, adheze monocytů na buňky endotelu, migrace a proliferace hladkých svalových buněk, tvorby pěnových buněk, vychytávání oxidovaných LDL částic) a antidiabetickým (zvýšení senzitivity k inzulinu, snižování hladin glukózy v plazmě a intracelulárních triglyceridů, snižování vaskulárního zánětu a též ovlivnění clearance volných mastných kyselin ve svalech). Blokáda CB₁ receptorů rimonabantem podporuje expresi mRNA a produkci adiponektinu, což se neděje

u CB₁ knockoutovaných myší [20], které jsou navíc odolné k rozvoji steatohepatitidy při tukové dietě [21]. Aktivita CB₁ receptorů souvisí dále s expresí genů pro lipogenní transkripční faktor SREBP-1c, karboxylázu CoA a syntázu mastných kyselin [21].

Klinické zkoušení účinků rimonabantu na kardiometabolické rizikové faktory

Povolená klinická zkoušení si kladou za cíl ověřit, zda antagonisty kanabinoidních receptorů CB₁ rimonabant ovlivní kardiometabolické rizikové faktory, jako jsou obezita, alterovaný metabolismus lipidů a glukózy a inzulinová rezistence i u člověka. Postupně jsou zveřejňovány výsledky dvouletého programu **RIO** (Rimonabant in overweight/obese patients) [22], placebem kontrolovaných klinických studií, ve kterém bylo sledováno více než 6 600 pacientů ve věku 45–56 let, na dietě 600 kcal/den, při léčbě rimonabantem v dávkách 5 a 20 mg. U 80–95 % pacientů s průměrnou hmotností 94–104 kg a BMI 33–38 kg/m² byl obvod pasu větší než 88 cm u žen a 102 cm u mužů. Minimálně 12 měsíců setrvalo ve studiích 53–66 % pacientů. Projekt studie byl rozdělen do 4 studií: I. **RIO – North America** (3 040 pacientů bez diabetu hodnocených po 1 roce a za další 1 rok po rerandomizaci); II. **RIO – Europe** (1 507 pacientů bez diabetu hodnocených po 2 letech); III. **RIO – Lipids** (1 036 pacientů bez diabetu hodnocených za 1 rok); IV. **RIO – Diabetes** (1 045 diabetiků 2. typu hodnocených za 1 rok). Procentuální zastoupení komorbidit bylo následovné: (a) dyslipidemie (definovaná jako: LDL ≤ 3,36 mmol/l a/nebo HDL > 1,03 mmol/l a/nebo TG ≤ 1,69 mmol/l) – I. 62,7; II. 60,8; III. 100; IV. 55,7; (b) metabolický syndrom ATP III – I. 34,7; II. 41,4; III. 54,0; IV. 79,3; (c) hypertenze (definovaná jako: systolický TK ≤ 140 mm Hg a diastolický TK ≤ 90) – I. 30,4; II. 40,9; III. 27,2; IV. 61,2.

Konzistentní výsledky [23,24] byly ve všech 4 studiích při 20mg dávkování rimonabantu obdrženy za 1 rok léčby a přetrvávaly i při 2letém chronickém podávání. Bylo docíleno signifikantního snížení hmotnosti a obvodu pasu, zlepšení metabolického profilu pacientů (zvýšení HDL-C a snížení triglyceridů, zlepšení senzitivity k inzulinu podle HOMA indexu, 43 % jedinců vykázalo HbA_{1c} < 6,5 %). Signifikantně se snížila procenta subjektů s metabolickým syndromem. Antiaterogenní působení se projevilo zvýšením adiponektinu, snížením markeru zánětu CRP, zlepšením profilu LDL částic. Po celou dobu užívání byl rimonabant dobře tolerován. Výskyt zaznamenaných nežádoucích účinků (nazofaryngitida, bolest hlavy, nevolnost, závrať, chřipkové příznaky, infekce respiračního traktu, úzkost, bolesti v zádech, průjem, gastroenteritida, nespavost, kloubní bolesti) se proti placebu nelišil po žádné z použitých dávek rimonabantu. Náznak většího výskytu po vyšší dávce rimonabantu byl snad jen u nevolnosti a úzkosti. Mnohočetná regresní analýza ukázala, že podstatná část zlepšení lipidových a jiných metabolických parametrů (přibližně 50 %) nebyla závislá na poklesu tělesné hmotnosti.

Rovněž počty pacientů, kteří pro nežádoucí účinky studii nedokončili, byly relativně nízké a mezi skupinami statisticky nevýznamné (v 1. roce – placebo 7,2 %, 5 mg rimonabantu 8,8 %, 20 mg rimonabantu 13,8 %; v 2. roce – placebo 4,7 %, 5 mg rimonabantu 4,5 %, 20 mg rimonabantu 4,7 %). K úmrtím došlo během 2letých studií 4krát na placebo, 3krát na 5 mg rimonabantu, 4krát na 20 mg rimonabantu.

Závěr

Z uvedeného přehledu výsledků experimentálních studií vlivu endokanabinoidního systému v možných modulacích mechanismů metabolického syndromu, jak jsou v součas-

nosti definovány [25], vyplývá, že blokáda kanabinoidních receptorů podtypu CB₁ může významně přispět k potlačování obezity a kardiometabolických rizikových faktorů. Prvním klinicky v současné době představovaným antagonistou těchto receptorů je rimonabant, který zatím v placebem kontrolovaných klinických studiích s populacemi s vysokými kardiovaskulárními riziky vykázal dobrou snášenlivost a bezpečnost při 2letém chronickém užívání, bez negativních změn tepové srdeční frekvence nebo intervalu QT na EKG a se snížením všech sledovaných kardiometabolických rizikových faktorů [26,27].

Práce vznikla při řešení vědecko-výzkumného záměru MŠMT: MSM0021622404

Literatura

1. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J American Chem Society* 1964; 86: 1646–1647.
2. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR et al. Determination and characterization of cannabinoid receptor in the brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605–613.
3. Howlett AC, Bidaut-Russell M, Devane WA et al. The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioral characterization. *Trends Neurosci* 1990; 3: 420–423.
4. Howlett AC, Barth F, Bonner TI et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 161–202.
5. Pertwee RG. Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. *Expert Opin Inv Drug* 2000; 9: 1553–1571.
6. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs* 2000; 60: 1303–1314.
7. Porter AC, Felder CC. The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther* 2001; 90: 45–60.
8. Rondon P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 107–115.
9. Grotenhermen F, Russo E (eds). Cannabis and cannabinoids. *Pharmacology*,

toxicology, and therapeutic potential. Binghamton NY: Haworth Press 2002.

10. Devane WA, Hanuš L, Breuer A et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946–1949.

11. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanuš L et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to the peripheral cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacol* 1995; 50: 83–90.

12. Hanuš L, Abu-Lafi S, Fride E et al. 2-Arachidonyl Glyceryl Ether, a Novel Endogenous Agonist of the Cannabinoid CB1 Receptor. *Proceed Nat Acad Sci USA* 2001; 98: 3662–3665.

13. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR et al. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 2004; 47: 345–358.

14. Martin BR. Identification of the endogenous cannabinoid system through integrative pharmacological approaches. *J Pharm Exp Ther* 2002; 301: 790–796.

15. Elphick MR, Egertová M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 381–408.

16. Cota D, Marsicano G, Tschöp M et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexi-

genic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112: 423–431.

17. Cota D, Marsicano G, Lutz B et al. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 289–301.

18. Ravinet Triolou C. CB1 cannabinoid receptor knockout mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes* 2004; 28: 640–648.

19. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 412: 822–825.

20. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclançon A et al. The cannabinoid CB1 antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 908–914.

21. Osei-Hyamna D, DePetrillo M, Pacher P et al. Endocannabinoid action at hepatic CB1 receptors fatty acid synthesis: role in diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 1298–1305.

22. Pi-Sunyer FX. Pathophysiology and long-term management of the metabolic syndrome. *Obes Res* 2004; 12(Suppl): 174S–180S.

23. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al. Effects of the cannabinoid-1 recep-

tor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1 year experience from RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–1397.

24. Pagotto U, Pasquali R. Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *Lancet* 2005; 365: 1363–1364.

25. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–1428.

26. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neurosci* 2005; 8: 585–589.

27. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761–775.

prof. MUDr. Alexandra Šulcová, CSc.
www.med.muni.cz
e-mail: sulcova@med.muni.cz

Doručeno do redakce: 8. 3. 2006
Přijato po recenzi: 27. 4. 2006

www.currentjournals.cz