

Význam endokanabinoidního systému v regulaci energetické rovnováhy

T. Kvasnička

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Endokanabinoidní systém je endogenní signální systém, který hraje důležitou roli v regulaci energetické homeostázy a metabolismu tuků a sacharidů, což může potenciálně ovlivnit kardiometabolické riziko. Endokanabinoidní systém se tak stává potenciálním mechanismem, který reguluje důležité aspekty kardiovaskulárních a metabolických funkcí. Za normálních podmínek se jedná o neaktivní fyziologický systém, k jehož přechodné aktivaci dochází pouze v případě aktuální potřeby. Endokanabinoidní systém je pravděpodobně trvale aktivovaný u lidské obezity i u zvířecího modelu vrozené i dietou indukované obezity. V dalších studiích bude nutno objasnit, jestli zvýšená aktivita endokanabinoidního systému předchází vznik obézního fenotypu, nebo jestli je jeho důsledkem. Antagonista CB1-receptoru (rimonabant) vede k úspěšnějšímu odvykání kouření, k redukci hmotnosti a k úpravě rizikového profilu nemocných s vysokým kardiometabolickým rizikem.

Klíčová slova: endokanabinoidy – anandamid, receptory CB1 a CB2 – obezita – kardiometabolické riziko – rimonabant

Importance of the endocannabinoid system in the regulation of energy homeostasis

Summary: The endocannabinoid system is an endogenous signaling system that plays a role in the regulation of energy homeostasis and lipid and glucose metabolism—all of which can influence cardiometabolic risk. The endocannabinoid system appears to be a promising novel mechanistic pathway that modulates important aspects of cardiovascular and metabolic function. The endocannabinoid system is normally a silent physiologic system that becomes transiently activated, that is, only when needed. Evidence suggests that the endocannabinoid system is tonically overactive in human obesity and in animal models of genetic and diet-induced obesity. However, there is evidence in studies that the ECS is tonically overactivated in obesity, although it remains unclear whether overactivation of the ECS precedes or is consequent to expression of the obese phenotype. Rimonabant, a selective cannabinoid-1 receptor (CB1) blocker, has been shown to reduce smoking, body weight and improve and improves the profile of several metabolic risk factors in high-risk patients.

Key words: endocannabinoids – anandamid receptors CB1, CB2 – obesity – cardiometabolic risk – rimonabant

Obecná charakteristika endokanabinoidního systému

Endokanabinoidní systém je teprve nedávno popsán endogenní signální systém, který se sestává z kanabinoidních receptorů (CB1 a CB2), jejich endogenních ligandů (endokanabinoidů) a enzymů pro jejich biosyntézu a degradaci. Jeho součástí na sebe vzájemně působí, jsou nezávislé a přispívají k vitálním funkcím organismu, včetně energetické homeostázy a metabolismu látek. Tvoří jedinečný způsob komunikace mezi buňkami, které jsou jeho součástí a které se mohou navzájem ovlivňovat [1,2].

K nejstudovanějším endogenním ligandům kanabinoidních receptorů,

neboli endokanabinoidům, které se váží na CB1 receptory a aktivují je, patří anandamid (N-arachidonoyl-ethanolamid) [12], sn-2-arachidonoyl-glycerol (2-AG) [13,14], noladin éter (2-arachidonoylglycerylether), virodhamin (O-arachidonoyl-ethanolamin), N-arachidonoyldopamin. Mezi endogenní kanabinoidy jsou často řazeny i palmitoylethanolamid nebo oleamid a další. Tyto endogenní působky jsou strukturně blízké eikosanoidům. Jako lipofilní signální molekuly jsou syntetizované de novo z membránových fosfolipidů v odezvě na postsynaptickou depolarizaci nebo aktivaci metabotropních glutamátových receptorů [3,4]. Z mimobuněčného prostoru jsou od-

straňovány selektivním saturovatelným systémem zpětného vychytávání a poté jsou nitrobuněčně hydrolyzovány. Anandamid i 2-AG vykazují výrazně vyšší afinitu pro kanabinoidní receptor CB1 než pro receptor CB2.

Receptor CB1 se nachází v srdci a cévním systému, kde působí vazodilataci [6–8], endoteliální růst [9] a proliferaci a také angiogenezi [7]. V řadě dalších orgánů se podílí na kontrole energetického metabolismu – např. mozek, tuková tkáň [10,11], gastrointestinální trakt, játra a kosterní svaly [2].

CB2 receptor jsou primárně exprimovány v imunitním systému a nezdá se, že by sehrávaly klíčovou roli

v energetické homeostáze nebo řízení příjmu potravy. Oba podtypy receptorů působí přes G-proteiny negativně na adenylátcyklázu a pozitivně na mitogenem aktivovanou proteinkinázu. Receptor CB1 také působí na určité typy iontových kanálů pro K^+ a Ca^{2+} . Aktivace CB1 receptoru lokalizovaného na centrálních i některých periferních zakončeních ovlivňuje uvolňování mediátorů, jako je acetylcholin, noradrenalin, dopamin, serotonin, kyselina γ -aminomáselná, glutamát a aspartát.

Zvláště pozoruhodná je lokalizace CB1 receptorů v řadě centrálních i periferních míst, která jsou součástí regulace energetické homeostázy. Mimo centrální nervový systém (CNS) byly tyto receptory nalezeny v mnoha periferních tkáních a orgánech včetně tukové tkáně, jater, gastrointestinálního traktu, pankreatu a svalové tkáně. V buňkách mimo nervovou tkáň, např. v tukové tkáni, může mít endokanabinoidní systém další dlouhodobější modulační účinky, zejména ovlivněním genové transkripce adiponektinu a jiných proteinů [5].

Endokanabinoidy netvoří v buňkách zásoby, jak je tomu u jiných neurotransmiterů. Vznikají jako okamžitá reakce na fyziologický (depolarizace neuronu) nebo patologický stimulační podnět, které vedou k aktivaci enzymů syntetizujících endokanabinoidy. I přes toto zjištění existují důkazy o několika místech v mozku, kde je endokanabinoidní systém trvale aktivní [15–17]. Jde o oblasti kontroly energetické rovnováhy, a proto se zvažuje souvislost endokanabinoidního systému s ovlivňováním příjmu potravy a ukládáním zásob energie.

Centrální účinky aktivace CB1 receptorů

Rostoucí množství poznatků o endokanabinoidním systému postupně objasňuje jeho začlenění do fyziologické regulace řady funkcí v centrálním i periferním nervovém systému, včetně energetické homeostázy a metabolismu sacharidů a lipidů. Společně se

známými fyziologickými systémy, které ovlivňují energetickou rovnováhu a substrátový metabolismus, např. hypotalamický systém a leptin, hraje pravděpodobně i endokanabinoidní systém úlohu při ovlivnění kardiovaskulárního rizika a metabolického profilu [18]. Endokanabinoidy vzájemně působí na centrální i periferní signály, které regulují energetickou homeostázu, působí na periferní aferentní signály, pronikají k neuropeptidům v hypotalamu a regulují příjem a výdej energie [19]. Centrálními místy regulace příjmu potravy jsou jádra hypotalamu včetně nucleus paraventricularis, laterálního hypotalamu a nucleus arcuatus, dále centra pro motivaci a ovlivnění chování v předním mozku a zadní vagový komplex v mozkovém kmeni. Střevní peptidy ghrelin a YY (PYY) působí lokálně na vagové aferenty a na nucleus arcuatus, prostřednictvím kterých pravděpodobně ovlivňují příjem potravy. Signalizací do CNS a lokálními metabolickými účinky se endokanabinoidní systém podílí na regulaci energetické rovnováhy a metabolismu lipidů a sacharidů. Příkladem může být snížení syntézy adiponektinu v tukové tkáni a zásah do syntézy mastných kyselin a lipogeneze v játrech. Důležitým centrálním účinkem aktivace CB1 receptorů je ovlivnění energetické rovnováhy a příjmu potravy. Podání endokanabinoidů přímo do hypotalamu nebo mezolimbické oblasti stimuluje příjem potravy. Za normálních podmínek snižuje příjem potravy hladiny endokanabinoidů v hypotalamu, zatímco hladovění je zvyšuje. Chybění CB1 receptorů u zvířecího modelu je spojeno se štíhlým fenotypem a odolností vůči vzniku potravou indukované obezity. Podíl endokanabinoidního systému na regulaci příjmu energie byl zpočátku přisuzován především centrálním mechanismům, což podporují i výsledky experimentálních studií [20]. Zdá se, že endokanabinoidní systém působí v mozku na 2 úrovních. Podporuje motivaci k vyhledávání potravy

a je i silným popudem k přijímání potravy, a to přes mezolimbické mechanismy. Navíc, po krátkodobém hladovění dochází k aktivaci endokanabinoidního systému v hypotalamu, který následně reguluje aktivitu dalších orexigenních a anorexigenních působků ve smyslu podpory chuti k jídlu. K pochopení duálního působení endokanabinoidního systému v mozku je nutno rozlišovat, že hypotalamus reguluje více úroveň pocitu hladu a sytosti a signalizaci této rovnováhy, kdežto limbický systém ovlivňuje především potravní chování a jeho motivační aspekty, např. smyslovou přitažlivost jídla [21].

Přímé podání endokanabinoidů do mezolimbické oblasti nebo do hypotalamu rovněž stimuluje příjem potravy u potkanů. Hladiny endokanabinoidů u potkanů jsou v hypotalamu a limbickém systému nejvyšší v průběhu hladovění, a naopak nejnižší v průběhu krmení a krátce po něm. Navíc, změny hladin endokanabinoidů v hypotalamu ukazují negativní korelaci ke změnám hladin leptinu v krvi, hormonu, kterému se přisuzuje klíčová úloha v regulaci orexigenních a anorexigenních signálů v hypotalamu [22].

Periferní účinky aktivace CB1 receptorů

Účinky endokanabinoidního systému na energetickou homeostázu nelze zcela vysvětlit pouze centrálním působením na příjem potravy. Objevují se důkazy, že přírůstek hmotnosti, po stimulaci CB1 receptoru, není jen důsledkem zvýšeného příjmu potravy, ale i v důsledku změn v metabolických procesech nezávislých na příjmu jídla [23]. Kromě centrálního působení endokanabinoidů se pozornost zaměřuje i na periferní funkce v jednotlivých tkáních, modulaci jaterní lipogeneze, glukózové homeostázy a metabolismu tukové tkáně.

Jaterní lipogeneze. Aktivací CB1 receptorů se u myšího modelu zvýšila exprese genů lipogenního transkripce-

ního faktoru SREBP-1c a příslušných lipogenních enzymů (syntáza mastných kyselin a acetyl-CoA karboxyláza-1). Podání agonistů CB1 receptorů má za následek zvýšení de novo syntézy mastných kyselin v jaterní tkáni nebo v izolovaných hepatocytech, které exprimují CB1 receptory. Naproti tomu popsané účinky ani následný rozvoj jaterní steatózy nebyly pozorovány u CB1 knock out myši [24].

Glukózová homeostáza. Po podávání vysokotukové diety byl u CB1 knock out myši pozorován menší pokles glykemie po intraperitoneálním podání inzulínu ve srovnání s wild-tytem zvířat. V dalších experimentálních studiích ovlivnila přítomnost CB1 receptoru vychytávání glukózy v izolovaném kosterním svalu, což může být známkou vlivu na glukózovou homeostázu [25].

Metabolismus tukové tkáně. Bylo prokázáno, že stimulace CB1 receptorů souvisí se zvýšením exprese lipoproteinové lipázy v tukové tkáni, s downregulací produkce adiponektinu v bílé tukové tkáni a snížením exprese AMP-kinázy ve viscerální tukové tkáni [26].

Společná cesta centrálních a periferních účinků endokanabinoidů

Výsledky studií nasvědčují tomu, že existuje společný molekulární mechanismus regulovaný endokanabinoidy, který působí periferně na lipogenezi a centrálně ovlivňuje příjem potravy. Předpokládá se propojení periferních a centrálních účinků endokanabinoidů na regulaci příjmu potravy a tělesné hmotnosti. Nové poznatky nasvědčují tomu, že existuje společný endokanabinoidy řízený mechanismus, který působí periferně na lipogenezi a centrálně ovlivňuje příjem potravy. Zahrnuje aktivaci transkripčního faktoru SREBP-1c a s ním asociovaných enzymů, acetyl-CoA karboxylázy-1 (ACC1) a syntázy mastných kyselin (FAS), v játrech a v hypothalamu [27]. Aktivace CB1 receptorů v játrech hraje důležitou roli

při zvýšené produkci sérových lipidů, rozvoji jaterní steatózy a pravděpodobně i dietou indukované obezity. Stimulace stejných receptorů v hypothalamu může vést ke zvýšení příjmu potravy. Při hladovění se zvyšují hladiny anandamidu a 2-AG v limbické oblasti, což je místo ovlivňující vyhledávání potravy. Hladovění rovněž zvyšuje hladinu 2-AG v hypothalamu, i když v menší míře. Naproti tomu při krmení hladiny 2-AG klesají. U sytých potkanů nebyly popsány významné změny. U hladin endokanabinoidů v mozečku, který není přímo zapojen do regulace příjmu potravy, nebyly v průběhu měření za různých podmínek zaznamenány žádné změny.

V játrech vede vysokotuková dieta ke zvýšení aktivity CB1 receptorů a zvýšení hladiny anandamidu, snížení aktivity hydrolázy amidů mastných kyselin (FAAH), primárního enzymu odpovědného za katabolismus anandamidu. Stimulace CB1 receptoru vede ke zvýšení exprese transkripčního faktoru SREBP-1c a souvisejících enzymů [acetyl-CoA karboxylázy-1 (ACC1) a syntázy mastných kyselin (FAS)]. Stimulace této cesty pak zvýší množství de novo vytvářených mastných kyselin v játrech a následně vede k častějšímu výskytu jaterní steatózy a obezity. Příímým nebo nepřímým mechanismem jsou také regulovány hormony související s metabolismem a příjmem potravy (inzulin, leptin a adiponektin). Ovlivnění jejich hladin může negativně působit na změny příjmu potravy a metabolismu.

Tak např. podání exogenního leptinu vyvolá snížení hladin anandamidu a 2-AG v hypothalamu, a tím tlumí příjem potravy. Stimulace CB1 receptorů v hypothalamu aktivuje SREBP-1c a syntázu mastných kyselin (FAS), což následně vyvolá hyperfagickou reakci. Porucha signalizace CB1 receptoru (např. u CB1 knock out myši) inhibuje obě cesty, a tak vede ke snížené produkci mastných kyselin a prevenci hyperfagie. Zdá se pravděpodobné, že obě tyto cesty endokanabinoidního

systému sehrávají důležitou úlohu v regulaci tělesné hmotnosti a lipidového profilu v podmínkách obezity [24,27]. Předpokládá se, že inhibice tohoto systému by mohla řešit odvykání kouření, redukci nadměrné hmotnosti, ev. prevenci obezity a zlepšení rizikového profilu pacientů s metabolickým syndromem a následně i snižování kardiometabolického rizika a rizika vzniku diabetu 2. typu. Poměrně již delší dobu známý rimobant působí jako selektivní blokátor receptorů CB1 a napomáhá optimalizovat funkci narušeného endokanabinoidního systému. U lidí s nadváhou tedy způsobuje úbytek hmotnosti, zmenšení odvodu pasu a zlepšuje metabolismus lipidů a glukózy. Rimobant pomáhá kuřákům odvyknout si od kouření a působí také proti růstu tělesné hmotnosti, který je s ukončením kouření spojen [28].

Závěr a perspektivy

Endokanabinoidní systém je jen nedávno objevený signální systém, který hraje důležitou roli ve složité regulaci energetické rovnováhy, příjmu potravy, jaterní lipogeneze a glukózové homeostázy. Experimentální studie prokázaly zvýšení aktivity endokanabinoidního systému u lidské obezity a u zvířecích modelů obezity geneticky podmíněné i dietou indukované. Stimulace CB1 receptorů jejich endogenními ligandy, anandamidem i 2-arachidonylglycerolem, působí na centrální i periferní úrovni a zasahuje do metabolických procesů, které následně vedou ke zvyšování tělesné hmotnosti, lipogenezi, inzulinové rezistenci, dyslipidemii a poruše glukózové tolerance. Endokanabinoidní systém hraje důležitou úlohu při ovlivnění kardiometabolického rizika a metabolického profilu.

Práce vznikla za podpory grantu MZ ČR č. 64 165.

Literatura

1. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ et al. Structure of a cannabinoid receptor

- and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561–564.
2. Pagotto U, Marsicano G, Cota D et al. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 2006; 27: 73–100.
3. Howlett AC, Barth F, Bonner TI et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 161–202.
4. Katona I, Sperlagh B et al. Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *J Neurosci* 1999; 19: 4544–4558.
5. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 908–914.
6. Gebremedhin D, Lange AR, Campbell WB et al. Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca²⁺ channel current. *Am J Physiol* 1999; 266: H2085–H2093.
7. Liu J, Gao B, Mirshahi F et al. Functional CB1 cannabinoid receptors in human vascular endothelial cells. *Biochem J* 2000; 346: 835–840.
8. Wagner JA, Jarai Z, Batkai S et al. Hemodynamic effects of cannabinoids: coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB₁ receptors. *Eur J Pharmacol* 2001; 423: 203–210.
9. Maccarrone M, Bari M, Lorenzon T et al. Anandamide uptake by human endothelial cells and its regulation by nitric oxide. *J Biol Chem* 2000; 275: 13484–13492.
10. Cota D, Marsicano G, Tschöp M et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112: 423–431.
11. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 2005; 54: 2838–2843.
12. Devane WA, Hanus L, Breuer A et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946–1949.
13. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 83–90.
14. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 215: 89–97.
15. Hentges ST, Low MJ, Williams JT. Differential regulation of synaptic inputs by constitutively released endocannabinoids and exogenous cannabinoids. *J Neurosci* 2005; 25: 9746–9751.
16. Pertwee RG. Inverse agonism and neutral antagonism at cannabinoid CB₁ receptors. *U Sci* 2005; 76: 1307–1324.
17. Šulcová A. Význam endokanabinoidního systému v modulaci kardiometabolických rizikových faktorů. *Vnitř Lék* 2006; 52: 615–618.
18. Cota D, Woods SC. The role of the endocannabinoid system in the regulation of energy homeostasis. *Cur Opin Endocrinol Diabetes* 2005; 12: 338–351.
19. Sharkey KA, Pittman QJ. Central and peripheral signaling mechanisms involved in endocannabinoid regulation of feeding. *Sci STKE* 2005; 277: 15.
20. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F et al. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 550–557.
21. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109: (Suppl): 1–2.
22. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822–825.
23. Williams CM, Rogers PJ, Kirkham TC. Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC. *Physiol Behav* 1998; 65: 343–346.
24. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pachter P et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB₁ receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 1298–1305.
25. Liu YL, Connoley IP, Wilson CA et al. Effects of the cannabinoid CB₁ receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 183–187.
26. Kola B, Hubina E, Tucci SA et al. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 25196–25201.
27. Lichtman AH, Cravatt BF. Food for thought: endocannabinoid modulation of lipogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 1130–1133.
28. Hradec J. Endokanabinoidní systém – nový léčebný cíl u multirizikových nemocných. *Remedia* 2005; 15: 163–168.

as. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

www.vfn.cz

e-mail: tomas.kvasnicka@seznam.cz

Doručeno do redakce: 10. 6. 2007

Přijato po recenzi: 9. 11. 2007

www.mhwa.cz