قسمت دوم

فارماکولوژی کانابینوییدها

دکتر مجتبی سرکندی

شاهدانه (Cannabis sativa) که بیشتر به نام گیاه ماری‌جوانا معروف است، مخلوطی پیچیده از مواد دارویی تولید می‌کند که به آن‌ها کانابینوییدها (Cannabinoid) می‌گویند. علی‌رغم مصرف گسترده حشیش و تحقیقات قابل توجه در مورد عملکرد فیزیولوژیک آن، مکانیسم‌های بیولوژیک کانابینوییدها ـ چه منتظره و چه غیرمنتظره ـ اخیراً مشخص شده‌اند. فعال‌ترین بخش حشیش که تتراهیدروکانابینول (Δ^9-THC) می‌باشد، در حیوانات به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های جفت شده با G پروتئین [G Protein-Coupled Receptors (GPCRs)] خانواده کانابینوییدها عمل می‌کند که دارای دو نوع گیرنده CB_1 و CB_2 می‌باشند (جدول ۱). پس از کلون کردن گیرنده برای تتراهیدروکانابینول، در پستانداران یک آگونیست لیپیدی اندوژن برای هر دو گیرنده CB_1 و CB_2 کشف شده که به آن آناندامید (Anandamide) می‌گویند. این نام از لغت سانسکریت آناندا (Ananda) به معنی خوشی درونی و آرامش گرفته شده است. کانابینوییدهای درونی دیگری کشف شده‌اند که در بافت‌های مرکزی و محیطی مقلد حشیش (Cannabimimetic) هستند.

برخلاف میانجی‌های عصبی منوآمینی که آزادسازی آن‌ها به‌صورت وزیکولی در سیناپس‌ها انجام می‌گیرند، کانابینوییدهای درونی ماهیت لیپیدی دارند و توسط آنزیم‌های هیدرولیتیک از

جدول ۱ـ مشخصات بیولوژیک گیرنده‌های CB_1 و CB_2

مشخصات	CB_1	CB_2
اندازه (تعداد اسید آمینه)	۴۷۲	۳۶۰
بیان در بافت	مغز، کبد، بیضه	سلول‌های ایمنی محیطی اندکی در مغز
عملکرد فیزیولوژیک	هترورسپتور پیش سیناپسی مهار ازادسازی میانجی عصبی	سرکوب عملکرد سیستم ایمنی
بیماری مرتبط	درد، تنظیم اشتها، اضطراب، عطش	درد، تنظیم سیستم ایمنی اسپاسم عضلانی
مکانیسم‌های سیگنال ترانسدوکسیون	$G_{\alpha i}$ مهارکانال‌های Ca^{2+} حساس به ولتاژ فعال‌سازی Kir و KA کندوکتانس	$G_{\alpha i}$

پیش‌سازهای فسفولیپیدی غشا آزاد می‌شوند. به نظر می‌رسد که پس از آزادسازی کانابینوییدهای درونی، علامت پایان (Signal termination) به یک پروتئین جذب مجدد خاص یا حامل احتیاج دارد که با هیدرولازآمیداسید چرب (FAAH)، منواسیل گلیسرول لیپاز یا دیگر آنزیم‌ها که کانابینوییدهای درونی را هیدرولیز می‌کنند، هماهنگ می‌باشند. پروتئین‌های متنوعی در آزادسازی کانابینوییدهای درونی عملکرد فیزیولوژیک و مصرف آن‌ها نقش دارند که بیانگر فرصت‌های فریبنده‌ای برای توسعه دارویی به‌وجود می‌آورند. با توجه به این که حشیش هزاران سال برای مقاصد درمانی استفاده شده است، فقط یک ترکیب درمانی انتخابی برای مسدود کردن گیرنده CB_1 به مراحل نهایی تصویب قانونی رسیده است.

■ فارماکولوژی کانابینوییدها

حشیش هزاران سال برای مقاصد درمانی و تفریحی استفاده شده اما درک نسبی از مکانیسم عمل پایه آن در مغز و بدن به تازگی به دست آمده است. فیتوکانابینوییدهایی که از حشیش گرفته می‌شوند، بیش از ۵۰ ترکیب بالقوه فعال زیستی دارند. با این وجود، تحقیقات اولیه بر روی کانابینوییدها بیشتر بر ماده اصلی فعال زیستی حشیش (تتراهیدروکانابینول) تمرکز یافتند.

چنانچه تتراهیدروکانابینول به‌صورت خوراکی مصرف شود، هفت متابولیت عمده و تقریباً ۲۵ متابولیت بالقوه فعال زیستی تولید می‌کند. پیچیدگی ترکیباتی که بیماران در معرض آن قرار می‌گیرند و مقادیر مصرف نامشخص آن‌ها در سیگار یا در موقع هضم، تفسیر کارآزمایی‌های بالینی با مقادیر درمانی بر روی حشیش را با چالش همراه می‌سازد.

علی‌رغم این چالش‌ها، بر روی این موضوع که مصرف تتراهیدروکانابینول می‌تواند باعث اثرات درمانی ضدتهوع، ضداستفراغ، تحریک اشتها، ضددرد، ضداضطراب، خواص ضداسپاسم و کاهندگی فشار داخل چشم در گلوکوم شود، جای بحث کمی وجود دارد. با این حال، عوارض جانبی تاثیرگذار بر مغز و اعتیادآور حشیش، مصرف درمانی آن را محدود می‌کنند.

عوارض جانبی کمتر مشهود اما معنی‌دار مصرف حشیش شامل تسکین، اختلال عملکرد شناختی تاکی‌کاردی، هیپوتانسیون وضعیتی، خشکی دهان عدم تعادل (Ataxia)، کاهش باروری و سرکوب سیستم ایمنی می‌باشند.

تا دهه پیش، طراحی داروهای مقلد تتراهیدروکانابینول بر توسعه آگونیست‌های کانابینوییدی تری‌ترپنوییدی با پایداری متابولیک مناسب و فراهمی زیستی خوراکی بدون عوارض جانبی معنی‌دار تمرکز داشتند. در ابتدای دهه ۷۰ قرن بیستم، کارخانه فایزر (Pfizer)، لوونانترودول (Levonantrodol)، ترکیبی قوی‌تر از تتراهیدروکانابینول، برای درمان استفراغ ناشی از شیمی درمانی و درد پس از جراحی ساخت. با این حال، به خاطر عوارض جانبی تاثیرگذار بر مغز [عدم آرامش (Dysphoria)، سرگیجه، اختلال فکری و خواب‌آلودگی (Somnolence)] که به نظر می‌رسد با مقادیر مصرف موثر همراه است، کار بر روی لوونانترودول رها شد. کارخانه الای لیلی (Eli Lilly) یکی از مشتق‌های تتراهیدروکانابینول به نام نابیلون (Nabilone) را عرضه کرد که برای تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی در بیهوشی پس از جراحی شکم و پرتو درمانی موثر است. البته، این دارو هم مانند لوونانترودول دارای عارضه عدم آرامش می‌باشد. نابیلون در حدود ۲۰ سال به‌طور موفقیت‌آمیز در انگلیس و آمریکا بدون مشکل وابستگی به دارو به کار رفت ولی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) آن را در گروه مخدرها قرار داد. در حال حاضر، داروهای مصوب بر پایه کانابینویید عبارتند از: نابیلون ماریتول [تتراهیدروکانابینول صناعی ساخته شده توسط کارخانه داروسازی یونی مد (Unimed)] و ساتیوکس (Sativex) [اسپری عصاره گیاه شاهدانه که توسط کارخانه داروسازی GW به بازار عرضه می‌شود].

پس از کشف جایگاه اتصال تتراهیدروکابینول در بافت مغز رت (rat)، از تجربیات ژنتیک مولکولی دو نوع گیرنده عمده (CB_1 و CB_2) حاصل شد. یک نوع از گیرنده CB_1 (CB_1a) نیز مشخص گردیده که به نظر می‌رسد در جوندگان به مقدار کم وجود دارد اما در انسان بیان نگردیده است. یک گیرنده کانابینویید نوع سوم مورد قبول GPR55، نیز توصیف شده که به طور انتخابی به لیگاندها متصل می‌گردد. با این حال، ذکر

ویژگی‌های دیگری برای شناسایی GPR55 درون خانواده گیرنده‌ای کانابینوییدلازم است تا آن را به عنوان CB_3 شناسایی کنند. بیان گسترده گیرنده‌های کانابینوییدد در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی همراه با اطلاعات بالینی حاصل از مطالعه با تتراهیدروکانابینول و آنتاگونیست CB_1 نشان می‌دهند که هدف‌گیری گیرنده‌های خاص کانابینوییدد یا مسیرهای علایم در جریان یک نکته اساسی در توسعه داروها خواهد بود.

ترتیب اسید آمینه گیرنده CB_1 تقریباً در چندگونه، شامل پستانداران، ماهی، نرم‌تنان، زالو و توتیای دریایی حفظ گردیده اما به نظر نمی‌رسد که در حشرات بیان شده باشد. گیرنده‌های CB_1 اغلب در پایانه‌های پیش سیناپسی یافت می‌شوند. با این حال، به مقادیر کمتر در محیط شامل سیستم ایمنی، بیضه‌ها، اندوتلیوم عروقی روده کوچک، کبد و سیناپس‌های عصبی محیطی نیز وجود دارند. اگرچه گیرنده‌های CB_1 در سرتاسر مغز یافت شده‌اند، در قشر مغز هیپوکامپ، گانگلیون‌های بازال، مخچه و نخاع به میزان بیشتری وجود دارند. این توزیع با اثرات کانابینوییدها بر حافظه، شناخت، حرکت و حس درد (Nociception) تطابق دارد.

برخلاف CB_1، CB_2 به صورت اولیه در سلول‌های ایمنی در محیط بیان می‌شوند و برای تنظیم سیستم ایمنی عمل می‌کنند. گیرنده‌های CB_2 در لوزه‌ها، مغز استخوان، تیموس، پانکراس شبکیه (retina) رت بالغ و پایانه‌های محیطی در مجرای دفران موش نیز بیان شده‌اند. به ویژه، میزان زیاد بیان در سلول‌های B و قاتل طبیعی (Natural Killer) دیده می‌شود. به نظر می‌رسد که علامت‌دهی CB_2 باعث مهار تکثیر سلول T، تنظیم ترشح سایتوکین پیش التهابی و پاسخ‌های سلول B می‌شود. اگرچه به نظر می‌رسد که CB_2 در CNS وجود نداشته باشد، RNA پیامبر این گیرنده در سلول‌های گرانولی مغزی (Cerbeller) شناسایی شده و در بافت عصبی تعداد آن افزایش پیدا کرده است. در واقع، شواهد اخیر نشان‌دهنده بیان معنی دار CB_2 در CNS به‌ویژه در ناحیه ساقه مغز، می‌باشند. بسیاری از لیگاندها، علی‌رغم این که ۴۴ درصد ترتیب اسید آمینه این دو گیرنده یکسان است، تمایزی بین آن‌ها قایل نمی‌شوند. با این حال، این وجه اشتراک اتصال لیگاند ممکن است با تشابه (۶۸ درصد یکسان) دامنه اتصال لیگاند اورتواستریک (Orthosteric) توضیح داده شود. به هر حال، لیگاندهای CB_2 جایگاهی برای فعالیت‌های تحقیقی می‌باشند.

در سطح مولکولی گیرنده‌های CB_1 و CB_2 به طور غالب از طریق فعال‌سازی پروتئین‌های $C\alpha i/o$ علامت‌دهی می‌کنند و در نتیجه منجربه مهار آدنیل سیکلاز و کاهش میزان cAMP می‌گردند. فعال‌سازی گیرنده CB_1 به مهار کانال‌های Ca^{2+} از نوع N و Q، فعال‌سازی پروتئین کینازها فعال شده با میتوژن (MAPKS) بیان ژن‌های ابتدایی فوری (Korox-24) و فعال‌سازی داخلی یک‌سوکننده (Reetifying) کانال‌های پتاسیمی نیز ارتباط پیدا می‌کند. علامت‌دهی CB_2 شبیه به CB_1 می‌باشد و شامل فعال‌سازی MAPK است. با این حال، برخلاف

گیرنده‌های CB_1، فعال‌سازی گیرنده CB_2 عملکرد کانال یونی را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد.

■ کانابینوییدهای درونی (EndoCannabinoids)

کانابینوییدها گیاهی تتراهیدروکانابینول که به پروتئین‌های گیرنده‌ای خاص متصل می‌شود موجب وقایع علایم‌دهی داخل سلولی می‌گردد. یک شاخص ابتدایی وجود یک یا چند ترکیب اندوژن بودند که می‌توانستند کنترل هورمونی یا میانجی‌گری عصبی بر روی گیرنده‌های CB_1 و CB_2 را اعمال کنند.

کانابینوییدهای درونی به عنوان مولکول‌های علایم‌دهی لیپیدی درون سلولی شناخته می‌شوند که در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی به منظور تنظیم عملکردهای فیزیولوژیک، رفتاری و احساسی عمل می‌کنند. اولین کانابینوییدهای درونی که از بافت مغزی خوک (Porcine) شناسایی گردید، آناندامید (ان ـ آراکیدونویل اتانول آمید یا اسید آراکیدونیک از طریق یک پیوند آمیدی با اتانول آمین جفت شده) بود. پس از آن، آناندامید از مغز انسان جدا و نشان داده شده که فعالیت آگونیستی کانابینوییدها را به صورت in vitro و in vivo تقلید می‌کند و قادر است که موجب اثرات چهارگانه ناشی از تتراهیدروکانابینول [ضددرد کانالپسی (نوعی وضعیت بالینی به صورت کاهش پاسخ‌دهی بیمار که با حالت شبیه بیهوشی و سفتی عضلات مشخص می‌شود)، هیپوترمی و کم‌حرکتی] گردد.

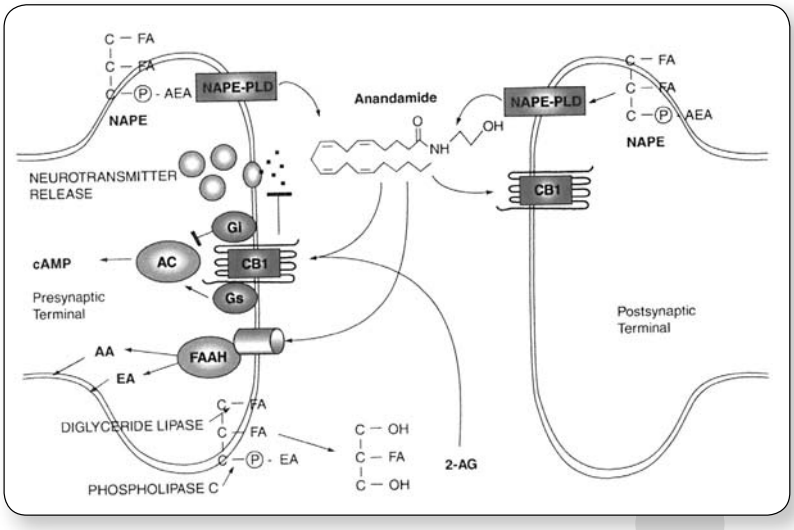
از زمان کشف آناندامید، تعدادی از مولکول‌های حاوی اسید چرب با فعالیت آگونیستی تام یا نسبی در CB_1 و یا CB_2 از بافت طبیعی استخراج یا به صورت شیمیایی سنتز شده‌اند. با این حال، این مولکول‌ها علامت‌دهی گیرنده کانابینوییدها را به طور انتخابی تنظیم نمی‌کنند. آن‌ها تعدادی از پروتئین‌ها شامل کانال‌های یونی GPCR (گیرنده‌های سروتونینی) و آنزیم را تحت تاثیر قرار می‌دهند. سرچشمه گرفتن مولکول‌های پیامبر لیپیدی از اسیدهای چرب اشباع نشده چندگانه با زنجیره بلند یادآور مولکول‌های فعال‌زیستی از خانواده‌های ایکوزانوییدها (Eicosanoid) و پروستانوییدها (Prostanoid) می‌باشد.

علاوه بر آناندامید، کانابینوییدهای درونی که بیشترین مطالعه بر روی آن‌ها انجام گرفته‌اند ۲ ـ آراکیدونویل گلیسیرین [2-arachidonoyl glycerol (2-AG)]، ۲ ـ آراکیدونویل گلیسیرین اتر[نولادین اتر (Noladin ether)] و ویرودهامین (Virodhamine) می‌باشند. میزان 2-AG در مغز معمولا یک یا دو برابر میزان آناندامید است، اگرچه ارتباط فیزیولوژیک این اختلاف غلظت مشخص نیست. تحقیقات بیشتر برای مشخص کردن میانجی‌های عصبی خاص گیرنده کانابینوییدها برحسب انتخابی بودن نوع گیرنده استقرار پروتئین درگیر در سنتز و تخریب میانجی غلظت در محل مجاور گیرنده‌ها و علامت‌دهی ارتباط متقابل با سیستم‌های میانجی دیگر لازم است (شکل ۱).

برخلاف مولکول‌های میانجی عصبی که معمولا قبل از آزادسازی در وزیکول نگهداری می‌شوند، آناندامید براساس نیاز در غشای سلول

سنتز می‌گردد. یکی از مسیرهای رایج برای سنتز و آزادسازی آناندامید با انتقال آراکیدونیک اسید از موقعیت Sn-1 از فسفولیپیدهای نادر به موقعیت Sn-3 از فسفاتیدیل اتانول آمین شروع می‌شود و در نتیجه، ان ـ آراکیدونویل فسفاتیدیل اتانول آمین (NAPE) ایجاد می‌گردد. این واکنش با فعالیت ان ـ اسیل ترانسفر از (NAT) وابسته به یون کلسیم (Ca^{2+}) کاتالیز می‌شود. سپس، یک آنزیم وابسته به یون کلسیم پیوند فسفودی استر NAPE را هیدرولیز می‌کند و آناندامید را از غشاهای سلولی پیش یا پس سیناپسی به سیناپس می‌ریزید (شکل ۱). اگرچه این آنزیم در اصل NAPE-PLD نامیده می‌شود و یکی از آنزیم‌های خانواده متالوهیدرولاز روی می‌باشد. یک مسیر سنتز دیگر برای آناندامید شامل آزادسازی پیاپی آراکیدونیک اسید و اتانول آمین از فسفاتیدیل اتانول آمین به ترتیب از طریق عمل فسفولیپاز A2 و لیزوفسفولیپاز D و سپس تراکم (Condensation) به آناندامید از طریق عمل آنزیم شبه سینتاز می‌باشد.

احتمال دارد که مسیرهای سنتز خاص سلول یا بافت برای آمید اسید چرب یا گلیسرول استر کانابینوییدهای درونی وجود داشته باشد. استرهای اسید چرب مانند ۲ ـ گلیسرول از پیش‌سازهای فسفاتیدیل اینوزیتول و برداشت Sn-1 و Sn-3



شکل ۱ ـ سیناپس کانابینویید درونی. NAPE (N- آراکیدونویل فسفاتیدیل اتانول آمین) توسط NAPE- فسفولیپاز D (NAPE-PLD) هیدرولیز می‌شود تا آناندامید (AEA) را آزاد سازد.

گروه‌ها از اسکلت ساختمانی گلیسرول حاصل می‌گردد. برای استرهای اسید چرب دو مسیر عمده سنتز در نظر گرفته شده است. اولین مسیر شامل برداشت گروه سر اینوزیتول از طریق فسفولیپاز C و دِاسیلاسیون (Deacylation) بعدی با Sn-1 لیپاز دی اسیل گلیسیرول می‌باشد. مسیر دوم از فسفولیپاز A_1 و C برای برداشت Sn-1 و تشکیل Sn-3 استفاده می‌کند. در حالی که فسفولیپاز C مدت‌ها شناخته شده است، Sn-1 دی اسیل گلیسرول لیپاز که به تشکیل 2-AG مربوط می‌باشد، مدتی است که کلون شده و مشخصات آن را دریافته‌اند.

منابع

1. Mastsuda LA. Lolait SJ. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 1990; 346: 561-564.

2. Munro S. Thomas KL. Molecular characterization of a peripheral receptor for Cannabinoids. Nature 1993; 365: 61-65.

3. Porter AC. Sauer JM. Caracterization of a novel endocannabinoid. J Pharmacol Exp Ther 2002; 301: 1020-1024.

4. Pertwee RG. Channabidiol as potential medicine. In: Mechoulam R(Ed). Cannabinoids as Therapentics. Basel: Verlag; 2005: 47-67.

5. Okamoto Y. Morishita J. Molecular characterization of phospholipase D generating anandamide and its Congeners. J Biol Chem 2004; 279: 5298-5305.

6. Pi-Sunyer Fx. Aronne LJ. Effect of a Cannabinolid-1- receptor blocker on weight and cardiometabolic risk factors in over-weight or obese patients. J Am Med Assoc 2006; 295: 761-775.