

Sistema endokannabinoidea: etorkizun handiko itu terapeutikoa gaixotasun psikiatrikoetan

*Sergio Barrondo^{1,2}, Maider Lopez de Jesús^{1,2},
Gontzal Garcia del Caño³, Imanol Gonzalez-Burguera¹,
Xabier Aretxabala³, Mario Montaña^{1,2} eta Joan Sallés^{1,2}*

¹Farmakologia Saila. Farmazia Fakultatea.
Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

²CIBERSAM. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental. Madrid

³Neurozientzia Saila. Farmazia Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

sergio.barrondo@ehu.es

Jasoa: 2013-02-19

Onartua: 2013-06-22

Laburpena: Sistema endokannabinoideak banaketa zabala dauka giza garunean, eta sistema neuromodulatzaile garrantzitsuenetako bat izan litekeela proposatu da. Epidemiologi ikasketetan zein animalia ereduetan, sistema endokannabinoidearen seinalez-tapenak emozio eta kognizio funtzioak erregulatzen dituela ikusi da. Testuinguru honetan, azkeneko urteotan lan ugari bideratu dira sistema endokannabinoideak gaixotasun neuropsikiatrikoen fisiopatologian eta tratamenduan eduki dezakeen garrantzia finkatzera. Artikulu honetan, depresioa eta antsietatea bezalako gogo-aldartearen asalduretan eta eskizofrenia gaixotasunean ikusitako sistema endokannabinoidearen parte-hartzeari buruzko ebidentziak azaltzen saiatuko gara. Gaur egungo ebidentziek agerian uzten dute sistema endokannabinoideak gaixotasun psikiatrikoen azpiko zelula-prozesuetan betetzen duen funtzioa. Halere, arlo honetan asko dago ezagutzeke oraindik, eta etorkizunean sistema endokannabinoidearen gaineko ikerkuntza oso interesgarria izango da gaixotasun hauen prozesu patologikoen oinarriak ezagutzeko, edota terapiarako tresna terapeutiko berrien garapenerako.

Hitz-gakoak: Sistema endokannabinoidea, gaixotasun psikiatrikoak, sistema neuromodulatzailea.

Abstract: The endocannabinoid system is a neuromodulatory system widely expressed in human brain. Preclinical data suggest that endocannabinoid signalling regulates emotional and cognitive functions. These data support the hypothesis that a potential dysfunction of the endocannabinoid system could be implicated in the development of psychiatric disorders, and/or that this system could be a novel target for the treatment of these disorders. In this article the evidences about the alterations of endocannabinoid system in pschytaric disorders are reviewed. These data demonstrate that endocannabinoid signalling is a key element in regulating the main cellular processes

potentially involved in the development of psychiatric disorders. Nevertheless, a great number of aspects remain unclear and encourage further studies in order to improve the current knowledge about these pathologies and/or to find new therapeutic approaches for the their treatment.

Keywords: Endocannabinoid system, pschytaric disorders, neuromodulatory system.

1. SARRERA

Kalamua (*Cannabis sativa*) antzinetik erabili izan da helburu ludi-koekin eta botika gisa. Hala ere, duela gutxira arte, landare horren in-guruko interes zientifikoa oso xumea izan da, batez ere; bere osagai ak-tiboak ezezagunak zirelako. Izan ere, kalamuaren molekula psikoaktibo nagusia den Δ^9 -tetrahidrokannabinola (THC) 1964an aurkitu zen, eta horrek zientzialarien interesa nabarmenki piztu zuen. *Cannabis sativa*-ren erauzketetan, THCz gainera, badaude harekin harremanetan dauden beste terpenofenol batzuk. Horien artean, ugarienak kannabidiola eta kannabinola dira.

THCk batez ere nerbio-sistema zentrolean eraginez, era askotako efektu psikotropikoak eragiten ditu. Efektu psikotropikoen artean, aipa daitezke lasaitze, ongizate eta zentzumen-kontzientziaren zorroztearen sentipen sub-jektiboak. Beste efektu zentral batzuk dira epe laburreko oroimenaren eta koordinazio motorraren asaldurak, katalepsia, hipotermia, analgesia, eragin antiemetikoa eta janguraren areagotzea.

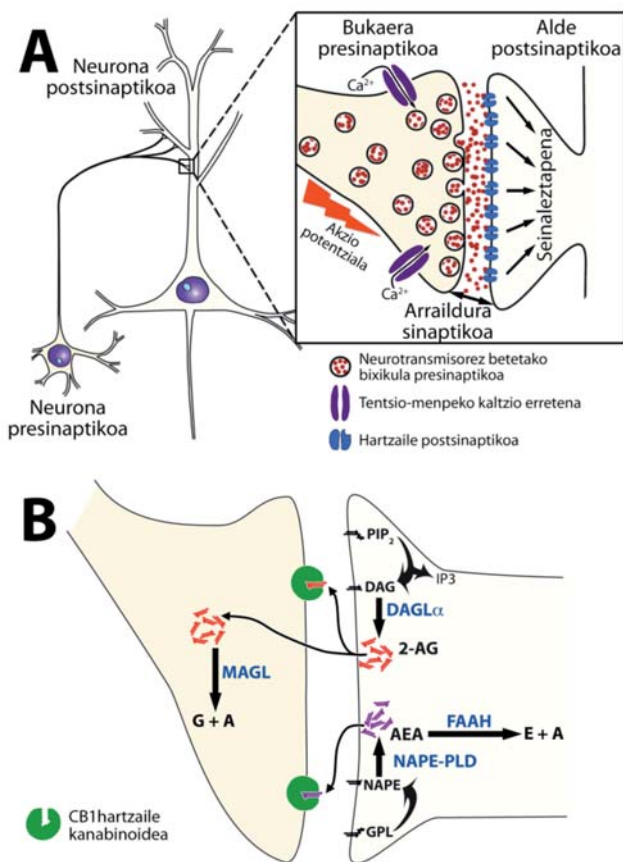
Eragin zentral horiek guztiak THCren liposolugarritasunarekin uz-tartzen ziren hasieran. Aldiz, 1988an, kannabinoideen lotura saturagarria aurkitu zen arratoi garunetik erauzitako mintzetan egindako entsegu far-makologikoetan. Eraitza hori hartzaile espezifikoren baten froga izanik, berehala piztu zen zientzialarien interesa hartzaile hori identifikatzeko. Horrela, 1990ean CB1 hartzailea aurkitu zen eta 1993an CB2 hartzailea, batez ere garunean eta immunitate-zeluletan espresatzen direnak, hurre-nez hurren. Beraz, badirudi THC-aren eragin psikoaktibo gehienak CB1 hartzailearekin harremanetan daudela. Izatez, CB1 garuneko hartzailerik ugarienetakoa da, eta bere dentsitatea bereziki handia da kognizio-gaita-sunen, emozioen eta motibazioaren prozesamenduarekin harremanetan dauden eremuetan (garun-kortexan, hipokanpoan, amigdalari eta hipotalamoan) eta bai eremu motorretan ere (gongoil basaletan, eta zerebe-loan).

Hartzaile kannabinoideen aurkikuntzak estekatzaile endogenoen bilake-tara bideratutako ikerketak bultzatu zituen. Aurkitu zen lehenengo kannabi-noide endogenoa, N-arakidoniletanolamina (anandamida -AEA- izenarekin gehiago ezagututa) 1992an isolatu zen, eta urte batzuk geroxeago 2-araki-donoilglizerola (2-AG) deskribatu zen endokannabinoidide gisa.

Neurotransmisore klasikoak ez bezala, endokannabinoideak ez dira ez bixikuletan metatzen ezta exozitosiaren bidez askatzen (ikusi 1. irudia). Endokannabinoideak, beharrezkoak direnean ekoizten eta askatzen dira, mintz plasmatikoko fosfolipidoen degradazioaren bidez. 1B. irudian erakusten dira AEA eta 2-AGren sintesi eta degradazio bideak. Laburki, AEA eta 2-AGren sintesiaren erantzule nagusiak fosfolipasa D (NAPE-PLD) eta diazilglicerol lipasa alpha (DAGL α) dira, hurrenez hurren. AEA eratzeko, NAPE-PLDk N-arakidonoil fosfatidiletanolamina (NAPE) erabiltzen du substratu bezala. DAGL α -k diazilglicerol (DAG) izeneko substratutik eratzen du 2-AG, eta DAG mintz plasmatikoa dagoen fosfatidilinositol 4,5-bifosfatoaren (PIP $_2$) degradaziotik eratzen da.

Liposolugarriak direnez, behin sintetizaturik, AEA zein 2-AG mintz biologikoak zeharkatzen dituzte, eta jakin badakigu bi endokannabinoide hauek atzera-mezulari gisa jokatzen dutela sinapsian (neuronen arteko konexioen egiturazko substratuan). Sistema endokannabinoidearen osagaien kokapena mota horretako seinaleztapenaren oinarrian dago [1]. Horrela, sintesirako makineria sinapsiondoko aldean kokatzen da eta CB1 hartzailea, aldiz, alde auresinaptikoan. Horrela, sinapsi ondoko neuronaren zelula barneko kaltzio kontzentrazioa igotzen denean, AEA eta 2-AG askatzen dira, eta hauek neurona auresinaptikoaren CB1 hartzaileak aktibatzen dituzte. Horren ondorioz, neurotransmisore auresinaptikoaren askapena jaitsiko da. Hortik ondorioztatu da endokannabinoideen sintesia «on-demand» ekoizpen mekanismoaren bidez kontrolatzen dela, hau da, sinapsi ondoko neuronak kitzikapen handiegia jasaten duenean endokannabinoideak erabiliko lituzke neurona auresinaptikoaren aktibitatea murrizteko.

Aipatutako atzera-mezulari delako mekanismoa dela medio, endokannabinoideek epe laburrerako eta epe luzerako aldaketak eragiten dituzte sinapsiaren eraginkortasunean. Zehazki, plastizitate fenomeno hauei epe laburrerako depresioa («short-term depression», STD) eta epe luzerako depresioa («long-term depression», LTD) deritze. Gi/o proteinekin akoplaturiko hartzaileak direnez, CB1en aktibazioak adenilato ziklasaren aktibitatea murrizten du, eta aldi berean kaltzio erretenak itxi eta potasio erretenak zabaldu egiten ditu. Horrela, CB1 hartzailearen bidezko seinaleztapenak indar sinaptikoa gutxitzen du epe laburrean. Horrez gainera, CB1en estimulazioak beste senialeztapen bide batzuk aktiba ditzake (esaterako, mitogenoz aktibatutako proteina kinasen (MAPK) bidea), eta horrela sistema endokannabinoideak espresio genikoari eragin diezaiokie. Ondorioz, CB1 hartzailearen bidezko seinaleztapenak epe luzerako aldaketak eragiten ditu.



1. irudia. Neurotransmisioaren ezaugarriak sinapsi klasikoan eta sistema endokannabinoidetan. **A.** Neuronen arteko sinapsi klasikoan, neurotransmisoreak sintetizatu eta bixikuletan metatu egiten dira. Neurona auresinaptikoa kitzikatzen denean, mintz plasmaticoaren depolarizazioa gertatzen da eta bukaera auresinaptikoetara hedatzen da. Ondorioz, bixikula auresinaptikoetatik neurotransmisoreak askatzen dira arraildura sinaptikora eta sinapsiondoko hartzaileak aktibatzen dituzte. **B.** Berriz, AEA eta 2-AG endokannabinoiden kasuan, sintesia eta askapena «on demand» ekoizpen deritzon mekanismoaren bidez askatzen dira, eta atze-mezulari moduan jokatzen dute. Mintz plasmaticoan dauden fofolipidoak substratu gisa erabiliz, NAPE-PLD eta DAGL α entzimek AEA eta 2-AG ekoizten dute, hurrenez hurren. Behin sintetizaturik, atzerantz igarotzen dira eta CB1 hartzaile auresinaptikoak kitzikatzen dituzte. Seinaleztapena endokannabinoiden degradazioaz bukatzen da. FAAH eta MAGL entzimek AEA eta 2-AG degradatzen dute, hurrenez hurren.

A, azido arakidoniko; AEA, anandamida; 2-AG, 2-arakidonoi glizerol; DAG, dizailglizerol; DAGL α , dizailglizerol lipasa α ; E, etanolamina; FAAH, gantz-azidoen amiden hidrolasa; G, glizerol; GPL, glizerosfolipidoa; IP3, inositol trifosfato; MAGL, monoazilglizerol lipasa; NAPE-PLD, N-azil fosfatidil etanolaminaren fosfolipasa D; PIP2, fosfatidil inositol 4,5 bifosfato.

Gauzak honela, kalamuak dituen efektu psikoaktiboak eta sistema endokannabinoideak neuroplastizitatean duen parte-hartze nabarmena ikusita, azken hamar urteotan, lan ugari bideratu dira sistema endokannabinoideak gaixotasun neuropsikiatrikoen fisiopatologian eta tratamenduan eduki dezakeen garrantzia aurkitu nahian. Hurrengo ataletan, saiaturko gara sistema endokannabinoideak gaixotasun psikiatrikoetan duen zeregina ezagutzeko garatu diren ikerkuntzarik aipagarrienak azaltzen.

2. SISTEMA ENDOKANNABINOIDEA ETA GOGO-ALDARTEAREN ASALDURAK: DEPRESIOA ETA ANTSIETATEA

Sistema endokannabinoide endogenoak gogo-aldartearen asalduretan daukan parte-hartzea definitzeko asmoz, paziente depresiboetan zein animalari erduetan aztertu da sistema honen egoera. Oro har, bai gizakietan bai animalari erduetan egindako ikerkuntzek sistema honen aktibitatearen murrizketarekin uztartu dute depresioa.

Gizakietan, sistema kannabinoideak depresioarekin daukan harremanaren lehenengo ebidentzia farmakologikoa, CB1 hartzailleen antagonisten terapiarako erabilpenetik dator. Izan ere, endokannabinoideek energi orekaren modulazioan parte hartzen dutenez, CB1 hartzailleen antagonistak farmako anorexigeno bezala erabili izan dira obesitatearen tratamenduan. Honela, sistema kannabinoidearen aktibitatearen blokeo kronikoa (SR 141716A, Rimonabant edota Taranabant bezalako CB1 hartzailleen antagonistekin) depresio sintomen agerpenarekin uztartu da [2, 3]. Hau dela eta, 2007an Amerikako Estatu Batuetako «Food and Drug Administration» erakundeak-Rimonabant (Sanofi-Aventis) merkatutik kanpo utzi zuen.

Endokannabinoideei dagokienez, ikusi da depresioa pairatzen duten gizakien odol laginetan 2-AG eta anandamida mailak gutxituta daudela. Ikerkuntza hauetan, gainera, alderantzizko korrelazioa ikusi da odol kontzentrazioen eta depresio sintomatologiaren artean [4]. Bestetik, endokannabinoide hauen eraginak bideratzen dituzten hartzailleak aztertzeko, bere buruaz beste egin duten gaixo depresiboen garunetan CB1 hartzailleen espresioa neurtu da. Ikerketa horietan, glia zeluletan (neuronetan ez bezala) CB1 adierazpena murriztuta dagoela ikusi da [5]. Gainera, ikusi da CB1 hartzailleen dentsitatea eta funtzionalitatea suizidatutako depresiboen kortexean handituta dagoela [6]. Dena dela, bere buruaz beste egin duten alkoholikoetan emaitza bera lortu denez, aipatutako CB1en aldaketak, depresioarekin baino, jokaera suizidarekin harremanetan egon litezkeela proposatu da [7].

Depresioak jotako gizakietan egindako ikerketa genetikoetan, sistema endokannabinoidearen osagaien mutazio polimorfikoak aurkitu dira. Ale-

gia, CB1 hartzialearen, eta anandamida metabolizatzen duen entzimaren (FAAH) polimorfismoak aurkitu dira [8]. Emaidza horien arabera, aipaturako polimorfismoak gaixotasuna pairatzeko joerarekin edota depresioaren aurkako tratamendu eraginkortasunarekin harremanetan egon litezke.

Animali eredueta egindako ikerketek orokorrean sistema kannabinoidearen murrizketa funtzionala depresio sintomekin uztartzen dute. Honela, CB1 hartzailearen ezabatze genetikoak («knock out» saguak) depresio portatera sustatzen du [9]. Honen harira, eta gizakietan ikusitakoaren antzera, animalietan ere CB1 hartzaileen blokeo farmakologiko kronikoak eragin depresiboak bultzatzen ditu [10]. Aldiz, sistema endokannabinoidearen sustapenak, agonistak edo FAAHren inhibitzaileak erabiliz, eragin antidepresiboak ditu animali eredueta. Are gehiago, FAAHren ezabatze genetikoak ere depresioaren aurkako eragina bultzatzen du [11, 12].

Hipotesi asko plazaratu dituzte depresioaren oinarri neurobiologikoa azaltzeko asmoz. Haietako bat da hipotesi monoaminergikoa. Teoria hau depresioaren aurkako farmakorik erangikorrenen ekintza mekanismoan oinarritzen da. Farmako horiek guztiek batez ere noradrenalina eta serotonina bezalako monoaminen mailak handitzen dituztenez, depresioa sistema monoaminergikoen aktibitatearen murrizketa funtzionalean oinarrituta egongo litzateke [13].

Testuinguru horretan, sistema endokannabinoide eta monoaminergikoen arteko harremana aztertze hainbat ikerketa neurokimiko eta konduktual egin dira.

Oro har, animalietan zein gizakietan, ikusi da dosiaren arabera kannabinoideek kontrako eraginak (euforia edo antsiolisia eta disforia edo antsietatea kasu). Kannabinoideek hainbat garun eremutan noradrenalinare (NAREN) askapena kontrolatzeko duten gaitasun aldakorrean egon liteke kontrako eragin horien oinarria. Alegia, animalien depresio eredueta, WIN-55212 agonista kannabinoidearen dosi baxuek, espezifikoki kortex prefrontaleko CB1 hartzaileak aktibatuz, NAREN igoera eragiten dute eta gainera depresioaren aurkako eragina dute [14].

Era berean, ikusi da sistema endokannabinoideak sistema serotonergikoa ere modulatu duela. Dena den, deskribatutako aldatetako konplexuak dira, eta badirudi sortutako konpentsazio erantzunekin harreman estuagoean daudela, gaixotasunaren fisiopatologiarekin baino [15].

Depresioaren jatorria ondo ezagutzen ez badugu ere, eragile nagusi gisa proposatu da azken urteotan estres iraunkorra. Aspalditik ezaguna da estresak ardatz hipotalamo-hipofisario-adrenala (HPA ardatza) aktibatzen duela, eta horrek glukokortikoideen askapena eragiten du. Izan ere, depresiodun pazienteen % 50ak HPA ardatzaren hiperaktibitatea dauka [16]. Gainera, glukokortikoideen maila handituta dagoen asaldura endokrinologikoetan

(«Cushing sindromean» esaterako) depresio sintomak agertzen dira. HPA ardatzaren hiperaktibitateak eta ondoriozko glukokortikoideen igoerak neuroplastizitatearen asaldurak eragin ditzake. Horrek ondo azalduko lituzke depresiodun pazienteen garunetan aurkitu diren aldaketa morfologikoak. Aldaketa horien artean, hipokanpoaren bolumen murrizketa da ebidentzia nagusia [17]. Ebidentzia berri hauen aurrean, depresioaren hipotesi neurotrofikoak garatu izan da. Honen arabera, depresioaren oinarri fisiopatologikoan zenbait faktore neurotrofikoren askapenaren edota plastizitate prozesuen asaldurak egongo lirarteke. Honela, bai estres kronikoa edo glukokortikoideen tratamendu kronikoa jaso duten animalietan, bai depresioa pairatzen duten gizakietan, garunetik eratorritako faktore neurotrofikoaren (BDNF) mailak gutxituta daudela deskribatu da [18]. Egoera basalean, sistema kannabinoideak HPA ardatzaren aktibitatea eta ondoriozko glukokortikoideen jariaketa inhibitzen ditu [19]. Beraz, endokannabinoideek estres estimulu iraunkorreek eragindako HPA ardatzaren gehiegizko kitzikapena inhibituko lukete. Horrekin lotuta, CB1 hartzailaren aktibazio farmakologikoak neurogenesia bultzatzen du hipokanpoan [20]. Aldi berean, CB1 hartzailaren ezabatze genetikokoak BDNFren askapenaren jaitsiera eragiten du [21].

Aurretik aipatutako ebidentzia guztiek, agerian jarri dute depresioaren fisiopatologia eta sistema endokannabinoidearen arteko lotura. Hala ere, sistema endokannabinoidearen ikerkuntzak eta bere manipulazio farmakologikoak estrategia berriak zabaldu ditzake. Edonola, oraindik asko dago ezagutzeke depresioaren tratamenduan.

3. SISTEMA ENDOKANNABINOIDEA ETA ESKIZOFRENIA

Depresioa izan ondoren, eskizofrenia gaixotasun psikiatriko arruntzen artean bigarrena da. Normalean, nerabezaroaren amaieran hasten da, eta haluzinazioak, pentsaeraren asaldurak eta sorgorturiko afektibitatea ditu ezaugarri. Gaur egunera arteko ikerketen arabera, eskizofrenikoek garunean egiturazko aldaketa eta aldaketa funtzionalak dituzte fetotik aurrera, haurtzarotik edo nerabezarotik. Honek neurona-garapenaren asaldurak eragindako gaixotasuna dela pentsatzera garamatza.

Eskizofreniaren etiopatogenia ezezaguna bada ere, azken urteotan ikerkuntza anitz garatu dira gaixotasun honen eragileen bilaketan oinarrituta. Testuinguru honetan, nerabezaroan kannabisaren erabilera arrisku faktore gisa proposatu da. Izan ere, epidemiologi ikasketetan ikusi da kannabisaren kontsumoak, adin tarte honetan, eskizofrenia garatzeko arriskua bikoizten duela [22]. Era berean, kasuen azterketetan ikusi da THC kontzentrazio altuko kannabisaren kontsumoak eskizofreniaren antzeko sintomatologia eragin dezakeela, sintomatologia «psikosi kannabiko» deritzana [23]. Hala eta guztiz ere, horren kontrako teoriak badaude, «automedikazio» izeneko

hipotesia izanik garrantzitsuenetakoa. Teoria honen arabera, nerabezaroan kannabisaren erabilera eskizofreniaren garapenaren eragilea izan gabe, gaixotasuna beraren ondorioa izango litzateke. Hau da, paziente hauen kasuan kannabisaren erabilera automedikazio mota bat izango litzateke [24]. Honen harira, azpimarratzekoa da THC-aren kontsumoak gaixotasunaren hasierako sintomatologia murrizten duela. Edozein kasutan, kausa zein ondorioa izanda ere, sistema endokannabinoidearen ikerkuntza eskizofreniaren ezagutzarako lagungarria izango da.

Eragile potentzialez gain, eskizofrenian osagai genetikoek garrantzia dute zalantzarik gabe. Familia-ikerketek ondare genetikoaren garrantzia erakutsi dute, eta ikerketa genetikoei esker arrisku-gene batzuk identifikatu dira. Egun, badakigu ikerketa genetikotan identifikatutako eskizofrenia arrisku-geneek parte hartzen dutela seinaleztapen bide desberdinetan; hain zuzen ere, garun-garapenerako zelula-prozesuetan zeregin garrantzitsua jokatzen dutenak [25]. Beraz, garun-garapena oztopatuko luketen eragileak premiazoak dira gaixotasunaren garapenean. Bestalde nerabezaroa ingurumen-faktoreekiko aldi kaltebera da, eta garapen aldi horretan sortzen diren egiturazko aldaketak eta aldaketa funtzionalak oso garrantzitsuak izan daitezke helduaroan gaixotasuna garatzeko.

Sistema endokannabinoideak garun-garapenean parte hartzen duen zelula-prozesu anitz kontrolatzen ditu: neuronon migrazioa, axoien hazkuntza eta ama-neuronon proliferazioa, besteak beste [26,27]. Aldi berean, garapenean parte hartzen duten beste hainbat neurotransmisio-sistemaren funtzionamendua ere sistema endokannabinoidearen kontrolpean dago, adibidez, neurotransmisio glutamatergikoa, GABAergikoa eta dopaminergikoa [27]. Ebidentzia hauek guztiak kontuan izanik, eskizofrenian sistema endokannabinoideak duen parte-hartzea aztertzeraz eraman gaituen hipotesi interesgarri bat sortu da azken urteotan. Horrela, nerabezaroan kannabisaren kontsumoak eragindako egiturazko aldaketek eta aldaketa funtzionalek helduaroan eskizofrenia garatzeko arriskua handituko lukete.

Sistema endokannabinoidearen parte hartzea eskizofrenian ikasketa desberdinek iradokitzen dute. Ikasketa horietan, aldaketak deskribatuak izan dira endokannabinoideen kontzentrazioetan, eta hartzaile kannabinoideen espresioan eta propietate farmakologiketan. Hala ere, argitzeke dago aldaketa horiek guztiak gaixotasunaren kausa ala konpentsazio ondorio diren. Horrela, CB1 hartzailearen espresio aldaketak aurkitu dira eskizofrenian parte hartzen duten garun eremuetan. Horien artean, aurreko eta atzeko kortex zingulatuan, kognizio-prozesuetan garrantzitsuak diren eremuetan, aurkitu da CB1en espresioak gora egiten duela [28]. Kortex prefrontalean ere CB1en espresioaren aldaketak aurkitu dira, nahiz eta erabilitako tekniken arabera aldaketen noranzkoan aldakortasun handia egon [28]. Duela gutxi, paziente eskizofrenikoen kortex prefrontal dortsolateraleko neurona GABAergikoetan egindako ikerketa batean, ikusi dute

CB1 hartzaillearen mRNAren eta proteinaren espresioa baxuagoa dela [29]. Neurona horietan CB1 hartzailleak GABA-askapena inhibitzen du. Beraz, hartzaillearen jaitsierak GABA-askapenaren inhibizioa murrizten du, eta eskizofrenikoen kortexean neurotransmisio GABAergikoa oztopatuta dagoenez, konpentsazio efektu lortzen da [30]. Beste alde batetik, anandamida eta beste endokannabinoideen kontzentrazio altuak aurkitu dira paziente eskizofrenikoen odolean eta likido zefalorrakideoan [31]. Gainera, alderantzizko korrelazioa aurkitu da anandamidaren kontzentrazioaren eta eskizofreniaren sintomatologiaren artean; horrek esan nahi du anandamida kontzentrazioaren igoera konpentsazio mekanismoa izan litekeela nolabait, eta horrela, automedikazio hipotesia indartuko litzateke [31].

Aipatutako sistema endokannabinoidearen aldaketek eragin handia izan dezakete garunaren garapenean. Gaur egun, badakigu garuna garatu ahala CB1en espresioa handitzen doala, eta helduaren maila lortzen dela jai o eta astebetara [32]. Garun-garapenean hainbat zelula-prozesu sekuentzial bete behar dira, besteak beste, zelulen proliferazio eta migrazioak, axoi eta dendriten hazkuntzak eta gliogenesiak. Prozesu horietan guztietan CB1 hartzailleak parte hartzen du; izan ere, enbrioi garaitik kortexean, hipokanpoan, zerebeloan eta gongoil basaletan CB1 espresatzen da [33]. Zeregin horrekin bat datoz CB1 «knock out» saguetan egindako ikerketak, non zelulen proliferazioa, neuronen migrazioa eta astrogliogenesisia oztopatuta dauden [26]. Zentzu berean, FAAHren ezabatze genetikoak, anandamidaren kontzentrazioaren igoera dakarrena, ama neuronen proliferazioa areagotzen du [26].

Bestalde, prozesu hauetan sistema endokannabinoideak beste bide molekularrekin batera lan egiten omen du; izan ere, aldi bereko anandamida eta BDNF tratamenduak interneuronen migrazioa azkartzen duela ikusi da, eta horrek endokannabinoideen eta BDNFren arteko elkarlana adierazten du [34]. Honen harira, ikusi da sistema endokannabinoideak garun-garapenean, axoien hazkuntza erregulatzen duela. Izan ere, CB1en espresioa oso altua da kortexeko neurona piramidalen eta interneurona GABAergikoen axoietan. Enbrioi garaian, axoien hazkuntza oso aktiboa da sinapsi konezioak eratzeko. Aldi horretan, endokannabinoideek koordinatzaile molekular moduan jokatzen dute axoien patroizuzenak eratzeko interneurona GABAergikoetan zein neurona piramidaletan [35]. CB1 «knock out» saguetan, ikusi da neurona zirkuitu aberranteak eratzten direla, eta horrela sistema endokannabinoideak konexio patroizuzenen eraketan duen garrantzia egiaztatu da [36].

Sarrera atalean esan den bezala, sistema endokannabinoideak sinapsien aktibitate erregulatzen du, epe laburrerako eta epe luzerako depresioa izeneko plastizitate mekanismoen bidez. Egun, ondo dakigu sinapsien plastizitate mekanismo hauek ezinbestekoak direla oroimen eta ikaskuntza prozesuetan. CB1 hartzaillearen espresioa oso altua da hipokanpoan, amigdalan eta kortexean, kognizioa eta emozioa kontrolatzen duten eremuetan hain zuzen

ere. Garun eremu hauetako aktibitate sinaptikoaren erregulazioan CB1 hartzaileak ezinbesteko funtzioa betetzen dute. Izan ere, animalia eredueta sistema endokannabinoidearen manipulazio farmakologikoak zein genetikoak portaeraren asaldurak sortzen ditu, emozio eta kognizio mailetan.

Hau dela-eta, sistema endokannabinoidearen gaineko ikerkuntza oso interesgarria izango da terapia-itu berriak aurkitzeko eskizofreniaren tratamenduan. Egungo teoria nagusiek aldarrikatzen dute eskizofrenia garun-garapeneko gaixotasuna dela. Gauzak horrela, nerabearoa epe kritikoa da neurotransmisore sistemen garapenerako, sistema dopaminergikoa, glutamatergikoa eta GABAergikoa barne. Beraz, sistema endokannabinoideak sinapsien plastizitatean funtzio garrantzitsua betetzen duenez, sistema honen funtzionamendu aberranteak neuronon arteko komunikazioa eta neurona zirkuitu zuzenen eraketa oztoka ditzake. Etorkizunean, oso interesgarria izango da sistema endokannabinoidearen nerabearoko funtzionamenduaren eta eskizofrenia arrisku-geneen arteko harremana aztertzea. Ikerketa hauek lagungarriak izango dira gaixotasunean gertatzen diren prozesu patologikoen oinarriak ezagutzeko, eta bide beretik, sendatzeko ez bada ere, behintzat prebenitzeko tresna terapeutiko berrien garapenerako baliagarriak izan litezke.

ESKERRAK

Egileek Eusko Jaurlaritzaren (SAIOTEK S-PE11UN124; S-PE11UN125) eta Euskal Herriko Unibertsitatearen (UFI 11/35) diru-laguntzak jaso dituzte.

BIBLIOGRAFIA

- [1] KATONA, I. eta FREUND, T. F. 2012. «Multiple functions of endocannabinoid signalling in the brain». *Ann. Rev. Neurosci.* **35**, 529-558.
- [2] MOREIRA, F. A. eta CRIPPA, J. A. 2009. «The psychiatric side-effects of rimonabant». *Rev. Bras. Psiquiatr.* **31**, 145-153.
- [3] ARONNE, L. J.; TONSTAD, S.; MORENO, M.; GANTZ, I.; ERONDU, N.; SURYAWANSHI, S.; MOLONY, C.; SIEBERTS, S.; NAYEE, J.; MEEHAN, A.G.; SHAPIRO, D.; HEYMSFIELD, S.B.; KAUFMAN, K.D. eta AMATRUDA, J. M. 2010 «A clinical trial assessing the safety and efficacy of taranabant, a CB1R inverse agonist, in obese and overweight patients: a high-dose study». *Int J Obes.* **34**, 919-35.
- [4] HILL, M. N.; MILLER, G. E.; HO, W. S.; GORZALKA, B. B. eta HILLARD, C. J. 2008. «Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report». *Pharmacopsychiatry* **41**, 48-53.
- [5] KOETHE, D.; LLENOS, I. C.; DULAY, J. R.; HOYER, C.; TORREY, E. F.; LEWEKE, F. M. eta WEIS, S. 2007. «Expression of CB 1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression». *J Neural. Transm.* **114**, 1055-1063.

- [6] HUNGUND, B. L.; VINOD, K. Y.; KASSIR S. A.; BASAVARAJAPPA, B. S.; YALAMANCHILI, R.; COOPER, T. B.; MANN, J. J. eta ARANGO, V. 2004. «Upregulation of CB 1 receptors and agonist-stimulated [35 S]GTP g S binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims». *Mol. Psychiatry*. **9**, 184-190.
- [7] VINOD, K. Y.; KASSIR S. A.; HUNGUND B. L.; COOPER, T. B.; MANN J. J. eta ARANGO, V. 2010. «Selective alterations of the CB1 receptors and the fatty acidamide hydrolase in the ventral striatum of alcoholics and suicides». *J Psychiatr. Res.* **44**, 591-597.
- [8] MONTELEONE, P.; BIFULCO, M.; MAINA, G.; TORTORELLA, A.; GAZZERRO, P.; PROTO, M. C.; DI FILIPPO, C.; MONTELEONE, F.; CANESTRELLI, B.; BUONERBA, G.; BOGETTO, F. eta MAJ, M. 2010. «Investigation of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms in bipolar disorder and major depression». *Pharmacol. Res.* **61**, 400-404.
- [9] ASO, E.; OZAITA, A.; VALDIZÁN, E. M.; LEDENT, C.; PAZOS, A.; MALDONADO, R. eta VALVERDE, O. 2008. «BDNF impairment in the hippocampus is related to enhanced despair behavior in CB1 knockout mice». *J Neurochem.* **105**, 565-572.
- [10] BEYER, C. E.; DWYER, J. M.; PIESLA M. J.; PLATT B. J.; SHEN, R.; RAHMAN, Z.; CHAN, K.; MANNERS, M. T.; SAMAD, T. A.; KENNEDY, J. D.; BINGHAM, B. eta WHITESIDE, G. T. 2010. «Depression-like phenotype following chronic CB1 receptor antagonism». *Neurobiol. Dis.* **39**, 148-155.
- [11] MORRISH, A.C.; HILL, M. N.; RIEBE, C. J. eta GORZALKA, B. B. 2009. «Prolonged cannabinoid administration elicits antidepressant behavioral responses in rats: role of gender and noradrenergic transmission». *Physiol. Behav.* **98**, 118-124.
- [12] BAMBICO, F. R.; DURANTI, A.; TONTINI, A.; TARZIA, G. eta GOBBI, G. 2009. «Endocannabinoids in the treatment of mood disorders: evidence from animal models». *Curr Pharm* **15**, 1623-1646.
- [13] SCHILDKRAUT, J. J. 1965. «The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence». *Am. J Psychiatry* **122**, 509-522.
- [14] RODRÍGUEZ-BAMBICO, F.; KATZ, N.; DEBONNEL, G. eta GOBBI, G. 2007. «Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex». *J Neurosci* **27**, 11700-11711.
- [15] LE POUL, E.; BONI, C.; HANOUN, N.; LAPORTE, A. M.; LAARIS, N.; CHAUVÉAU, J., HAMON, M. eta LANFUMEY, L. 2000. «Differential adaptation of brain 5-HT1A and 5-HT1B receptors and 5-HT transporter in rats treated chronically with fluoxetine». *Neuropharmacology* **39**, 110-122.
- [16] GIBBONS, J. L. 1964. «Cortisol secretion rate in depressive illness». *Arch. Gen. Psychiatry* **10**, 572-575.
- [17] MACQUEEN, G. M.; CAMPBELL, S.; MCEWEN, B. S.; MACDONALD, K.; AMANO, S. eta JOFFE R. T. 2003. «Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100**, 1387-1392.
- [18] DUMAN, R. S. eta MONTEGGIA, L. M. 2006. «A neurotrophic model for stress-related mood disorders». *Biol. Psychiatry* **59**, 1116-1127.

- [19] COTA, D. 2008. «The role of the endocannabinoid system in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity». *J Neuroendocrinol.* **20**, 35-38.
- [20] MARCHALANT, Y.; BROTHERS, H. M.; NORMAN, G. J.; KARELINA, K.; DEVRIES, A. C. eta WENK, G. L. 2009. «Cannabinoids attenuate the effects of aging upon neuroinflammation and neurogenesis». *Neurobiol. Dis.* **34**, 300-307.
- [21] ASO, E.; OZAITA, A.; VALDIZAN, E. M.; LEDENT, C.; PAZOS, A.; MALDONADO, R. eta VALVERDE, O. 2008. «BDNF impairment in the hippocampus is related to enhanced despair behavior in CB1 knockout mice». *J Neurochem.* **105**, 565-572.
- [22] ARSENAULT, L.; CANNON, M.; POULTON, R.; MURRAY, R.; CASPI, A. eta MOFFIT, T. E. 2002. «Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study». *Br.Med. J.* **325**, 1212-1213.
- [23] UJIKE, H. eta MORITA, Y. 2004. «New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: cannabinoid receptors and schizophrenia». *J. Pharmacol Sci.* **96**, 376-381.
- [24] KOLLIAKOU, A.; JOSEPH, C.; ISMAIL, K.; ATAKAM, Z. eta MURRAY, R. M. 2011. « Why do patients with psychosis use cannabis and are they ready to change their use?». *Int. J. Dev. Neurosci.* **29**, 335-346.
- [25] DOHERTY, J. L.; O'DONOVAN, M. C. eta OWEN, M. J. 2012 « Recent genomic advances in schizophrenia» *Clin. Genet.* **81**, 103-109.
- [26] AGUADO, T.; PALAZUELOS, J.; MONORY, K.; STELLA, N.; CRAVATT, B.; LUTZ, B.; MARSICANO, G.; KOKAIA, Z.; GUZMÁN, M. eta GALVE-ROPERH, I. 2006. «The endocannabinoid system promotes astroglial differentiation by acting on neuronal progenitor cells». *J. Neurosci.* **26**, 1551-1561.
- [27] KANO, M.; OHNO-SHOSAKU, T., HASHIMOTODANI, Y.; UCHIGASHIMA, M. eta WATANABE, M. 2009. «Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission». *Physiol. Rev.* **89**, 309-380.
- [28] SAITO, A.; BALLINGER, M.; PLETNIKOV, M.V.; WONG, D. F. eta KAMIYA, A. 2012. «Endocannabinoid system: potential novel targets for treatment of schizophrenia». *Neurobiol. Dis.* doi: 10.1016/j.nbd.2012.11.020.
- [29] EGGAN, S. M.; HASHIMOTO, T. eta LEWIS, D.A. 2008. «Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia». *Arch. Gen. Psychiatry.* **66**, 772-784.
- [30] LEWIS, D. A.; HASHIMOTO, T. eta VOLK, D.W. 2005. «Cortical inhibitory neurons and schizophrenia». *Nat Rev. Neurosci.* **6**, 312-324.
- [31] HILLARD C. J.; WEINLANDER, K. M. eta STUHR K. L. 2012. «Contributions of endocannabinoid signaling to psychiatric disorders in humans: genetic and biochemical evidences». *Neuroscience.* **204**, 207-229.
- [32] EGGAN, S. M.; MIZOGUCHI, Y.; STOYAK, S. R. eta LEWIS, D. A. 2009 «Development of cannabinoid 1 receptor protein and messenger RNA in the dorso-lateral prefrontal cortex». *Cereb. Cortex* **20**, 2060-2071.
- [33] BERRENDERO, F.; SEPE, N.; RAMOS J. A. eta FERNÁNDEZ-RUIZ, J. J. 1999. «Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period». *Synapse* **33**, 181-191.

- [34] BERGHUIS, P.; DOBSZAY, M. B.; WANG, X.; SPANO, S.; LEDDA, F.; SOUSA, K. M.; SCHULTE, G.; ERNFORS, P.; MACKIE, K.; PARATCHA, G.; HURD, Y. L. eta HARKANY, T. 2005. «Endocannabinoids regulate interneuron migration and morphogenesis by transactivating trkB receptor» *Proc. Natl. Acad. Sci.* **102**, 19115-19120.
- [35] BERGHUIS, P.; RAJNICEK, A. M.; MOROZOV, Y. M.; ROSS, R. A.; MULDER, J.; URBÁN, G. M.; MONORY, K.; MARSICANO, G.; MATTEOLI, M.; CANTY, A.; IRVING, A. J.; KATONA, I.; YANAGAWA, Y.; RAKIC, P.; LUTZ, B.; MACKIE, K. eta HARKANY, T. 2007. «Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity». *Science* **316**, 1212-1216.
- [36] WU, C. S.; ZHU, J.; WAGER-MILLER, J.; WANG, S.; O'LEARY, D.; MONORY, K.; LUTZ, B.; MACKIE, K. eta LU, H. C. 2010. «Requirement of cannabinoid CB(1) receptors in cortical pyramidal neurons for appropriate development of corticothalamic and thalamocortical projections». *Eur J Neurosci.* **32**, 693-706.