

*Bíró Tamás*

## **Az emberi bőr kannabinoid rendszere**

### **Bevezetés**

A marihuána és hasis néven ismert kábítószer a *Cannabis sativa* (kender) növény pszichoaktív (azaz tudatmódosító) „termékei”. A növény tudatmódosításért felelős legfontosabb, biológiailag aktív kémiai anyaga a  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, ismertebb rövidítéseként a THC. Az emberiség hosszú évezredek óta fogyasztja a kannabiszt, főként vallási és spirituális szertartásokon, illetve a jól ismert „szórakozás” céljából.

Habár a pszichoaktív kannabisz birtoklása, használata, valamint a vele való kereskedelem a 20. század elején a világ legnagyobb részén illegálissá vált, természetes és szintetikus kannabinoid (azaz kannabisz-szerű) anyagokat egyre gyakrabban használnak orvosi célokra is. Egyes kannabisz származékokról bebizonyosodott, hogy hatékonyan alkalmazhatók olyan kórképek kezelésében, mint pl. a daganatos betegek kemoterápiájának mellékhatásaként fellépő depresszió és hányinger; az anorexia; a szemnyomás fokozódásával és (kezeletlen esetekben) vaksággal járó glaucoma; valamint különféle krónikus fájdalmak. Mindezen biztató eredmények ellenére a kannabinoidok használatát megnehezíti a vegyületek relatíve gyors elbomlása a szervezetben és az ebből következő gyakori alkalmazás szükségessége, melyek végső soron nem kívánt (gyakran igen jelentős) tudatmódosító hatást és egyes esetekben mérgezést okozhatnak.

Ezen klinikai eredmények ugyanakkor arra sarkallták a kutatókat, hogy részletesen feltérképezzék a kannabisz származékok pontos hatásmechanizmusát az emberi szervezetben. Az elmúlt évtizedek erőfeszítései kiderítették, hogy a THC,

érdekes módon, számos endogén (azaz az emberi szervezet által saját maga termelt) vegyület hatását „utánozza”. Ezen endokannabinoidokat – mely név az emberi szervezet által termelt, fájdalomcsillapító hatással bíró ópium- és morfin-szerű anyagok, az endogén ópiumok mintájára született – először az agyban írták le, ahol olyan folyamatokban mutatták ki központi szerepüket, mint pl. a viselkedés, a tanulás, vagy a memória szabályozása.

A kutatócsoport kutatásainak középpontjában az emberi bőr élettani és kóros folyamatainak feltárása áll. Többek között a kutatócsoport munkáinak köszönhetően kiderült, hogy az endokannabinoid rendszer számos más emberi szövetben is megtalálható, így a bőrben is. Jelen publikációban kutatócsoport elmúlt néhány évben született főbb felfedezéseit foglaljuk össze, külön hangsúlyt fektetve a 2011-ben elnyert „Lendület” program támogatása során született eredményekre.

### Faggyúmirigy

A faggyúmirigy, mely leggyakrabban a szőrtüszőkkel-hajfollikulusokkal képez egységet a bőrben, meghatározó szereppel bír a bőr anyagcseréjének és vízhatlan „védelmi vonalának” létrehozásában, főként a zsírokban gazdag, olajos állagú faggyú (a sebum) termelése révén. Ezen túlmenően a faggyúmirigy és sejtjei (az ún. sebociták) részt vesznek, többek között, a bőr UV-sugárzással és kórokozókkal szembeni védelmének létrehozásában, a bőr hormontermelésében, regenerációjában, stb. Kísérleteinkben kimutattuk, hogy a humán faggyúmirigyből származó sejtek, érdekes módon, mind célpontjai, mind forrásai az endokannabinoidoknak. Azaz, sikerrel azonosítottunk különféle endokannabinoid vegyületeket a sejtekben. A sejteket endokannabinoidokkal kezelve megállapítottuk továbbá, hogy a vegyületek jelentősen megnövelték a faggyúmirigy sejtek zsírtermelését, valamint fokozták a sejtek elhalását (hasonlóan a faggyúmirigyben zajló zsírtermelő folyamatokhoz). Bebizonyosodott az is, hogy ezen hatások specifikus „kannabinoidokat felismerő molekulák” (azaz CB2 kannabinoid receptorok) aktiválásával, valamint bizonyos gének kifejeződésének módosítása révén valósultak meg. Megállapítottuk végezetül, hogy ezen endokannabinoid rendszer gátlása jelentősen lecsökkentette a sejtek „élettani” zsírtermelését is. Mindezen új adatok arra utalnak, hogy az emberi faggyúmirigyben termelődő endokannabinoidok, a sejtek zsírtermelésének és túlélésének szabályozása révén, az egészséges bőr élettani működésének szempontjából meghatározó szereppel bírnak.

A kannabisz növényben több mint 100 növényi kannabinoid vegyületet azonosítottak, melyek többsége (ellentétben a THC hatásával) nem vált ki tudatmó-

dosító hatást. Ezek közül kiemelendő a legnagyobb mennyiségben megtalálható kannabidiol (CBD), melyet már gyógyszerként is alkalmaznak szklerózis multiplex bizonyos tüneteinek enyhítésére, mindenféle káros mellékhatás nélkül. A kutatócsoport arra kereste a választ, hogy a CBD alkalmas lehet-e a legnagyobb gyakoriságú emberi megbetegedés, az akné (gyulladásos pattanásosság) kezelésére. Mivel az akné kialakulásában (számos egyéb tényező mellett) szerepet játszik a kórosan fokozott faggyútermelés, a faggyúmirigy sejtjeinek túlburjánzása, valamint a faggyúmirigy (és a bőr) gyulladás, ezért kísérleteinkben ezen folyamatokban vizsgáltuk a CBD hatását. Megállapítottuk, hogy a CBD képes volt normalizálni a kísérletes körülmények között kiváltott „modell faggyú-túltermelést” úgy, hogy közben nem befolyásolta az „egészséges” szebociták zsírtermelését. Kimutattuk azt is, hogy a CBD nem volt káros hatással a sejtek életképességére sem, ugyanakkor csökkentette azok osztódási ütemét. Ez utóbbinak azért van óriási jelentősége, mert bőrünkben a faggyútermelés intenzitását az egyes szebociták egyéni zsírtermelése és a mirigy szebocitáinak száma együttesen határozza meg; ez pedig azt jelenti, hogy ha egyszerre tudjuk normalizálni az egyes sejtek zsírtermelését és visszafogni a kóros sejtszaporulatot, akkor a két hatás összeadódva drámai módon csökkentheti a kóros faggyú-túltermelést. Eredményeink szerint ráadásul a CBD nagyon jelentős gyulladás gátló hatást is mutatott; azaz egyidejűleg volt képes a pattanásosság kóroktanában a szebocitákhoz köthető valamennyi kulcslépés (fokozott zsírtermelés, fokozott sejtosztódás, gyulladás) gátlására. Tekintettel arra, hogy a CBD nem befolyásolta az „egészséges” szebociták biológiai folyamatait; valamint, hogy a gyógyászatban már évek óta használják a CBD-t különösebb mellékhatás nélkül, eredményeink arra utalnak, hogy a CBD-nak jó esélye van rá, hogy a jövőben a pattanásosság kezelésében igen hatékony, kedvező mellékhatás-profilú kiegészítő gyógyszer (vagy akár teljes értékű alternatívát!) jelentsen. Mindezen (egyelőre csak sejtes rendszerekben kapott eredményekre alapuló) lehetőség bizonyítására humán kísérletek elindítását tervezzük.

### **Szörtüsző – hajfollikulus**

Más kísérleteinkben azt is megállapítottuk, hogy az endokannabinoid rendszer megtalálható a humán szörtüszőben is. A humán fejbőrből izolált hajfollikulus szervkultúrát felhasználva kimutattuk, hogy a szörtüszőben termelődő endokannabinoidok (habár egy másik, a CB1 kannabinoid receptorok hatva), valamint a THC egyaránt gátolják a hajszál növekedését, valamint a hajciklus regressziós fázisát indítják be. Mindezen adataink azt sugallják, hogy a kannabinoid aktivátor és gátló vegyületek hatékonyan alkalmazhatók különféle, a haj növekedési zavarával jellemzett kórkép klinikai kezelésében is.

### **Egyéb eredmények**

A kutatócsoport, más kutatócsoportokkal egyetemben, számos más emberi bőr eredetű sejttypusban is vizsgálta a kannabinoid rendszer jelenlétét, valamint élet-tani szabályozó szerepét. A teljesség igénye nélkül bemutatva bebizonyosodott, hogy a kannabinoid rendszer (valamint egyes növényi kannabinoidok adagolása) olyan folyamatokban játszanak központi szerepet, mint pl. a hámsejtek növeke-dése, túlélése és differenciálódása; a verejtékmirigyek szekréciós aktivitása; valamint a bőr egyes érzőműködései (fájdalom, viszketés). Több munkacsoport-tal egyetemben kimutattuk azt is, hogy a kannabinoid rendszer igen hatékonyan és „folyamatos tónust kifejtve” gátolja a bőr különféle gyulladásait, valamint szabályozza a bőr saját immunrendszerének működését.

### **Összefoglalás**

Az utóbbi évek kutatásai egyértelműen feltárták a bőr kannabinoid rendszerének központi szerepét a szerv élettani és homeosztatikus folyamatok szabályozásá-ban. Reményeink szerint saját eredményeink, valamint más munkacsoportok felfedezései olyan kiterjedt klinikai és kozmetológiai kutatásokat, valamint em-beri kísérleteket indíthatnak el, melyben feltérképezik az endokannabinoid rend-szer aktivitását módosító, akár krém formájában is adagolható vegyületek haté-konyosságát olyan gyakori bőrbetegségek kezelésében, mint pl. az akné, a bőrszá-razság, a viszketés, az atópiás ekcéma, a pikkelysömör, vagy a bőrdaganatok.