

Aktywność cytotoksyczna limfocytów typu NK w warunkach wzbudzenia kannabinoidowego i zmienności indywidualnej

Piotr Badtke

Marihuana i jej najważniejszy psychoaktywny składnik - Δ^9 -tetrahydrokannabinol (THC) wiązane są przez większość autorów z działaniem immunosupresyjnym. Pogląd ten opiera się na nielicznych danych dotyczących działania stosunkowo wysokich dawek THC. Nieznane pozostaje natomiast działanie na układ odpornościowy małych dawek tej substancji. Niniejsze badania miały na celu porównanie działania dawek THC, które w tej pracy określano jako małe (0,05; 0,2; 0,5 i 1 mg/kg), z efektami podawania dawek najczęściej stosowanych, określanych jako dawki duże (5; 10 i 20 mg/kg). Ponadto porównywano wpływ jednorazowej i wielokrotnych iniekcji oraz reakcje na ten środek zwierząt o odmiennej charakterystyce behawioralnej.

Doświadczenia przeprowadzono na szczurach o zróżnicowanej reaktywności lokomotorycznej (high responders, HR i low responders, LR w teście nowości) oraz różniących się pozycją socjalną (osobniki dominujące, D i submisywne, S w teście interakcji socjalnych). Duże i małe dawki THC podawano jednorazowo i wielokrotnie (przez okres 10 dni), w grupach zwierząt różniących się reaktywnością behawioralną. Oceniano aktywność cytotoksyczną komórek NK (ACNK), (główny czynnik obrony przeciwnowotworowej i przeciwwirusowej), obraz białokrwinkowy (ze szczególnym uwzględnieniem liczby dużych ziarnistych limfocytów, LGL, identyfikowanych z komórkami NK) we krwi obwodowej i śledzionie, a także stężenie kortykosteronu (CORT) w osoczu. Określano również zależność obserwowanych efektów od receptorów kannabinoidowych CB₂, oraz receptcji adrenergicznej i glikokortykoidowej (stosowano antagonistę receptorów CB₂ - AM 630 (AM), antagonistę receptorów β -adrenergicznych - propranolol (PROP) i antagonistę receptorów glikokortykoidowych - mifepriston (RU 486, RU)).

Wbrew powszechnym opiniom o immunosupresyjnym działaniu THC, jednorazowa iniekcja małych dawek THC (0,2 i 0,5 mg/kg) wywołała wzrost ACNK oraz liczby komórek LGL, a także wzrost liczby limfocytów, granulocytów i monocytów we krwi obwodowej. Zastosowanie dużej dawki (20 mg/kg) potwierdziło opisywane dotychczas immunosupresyjne właściwości THC. We krwi obwodowej obserwowano obniżenie ogólnej liczby leukocytów, limfocytów i komórek NK oraz pewne obniżenie ACNK (nie przekraczające progu istotności statystycznej).

W zależności od dawki po wielokrotnych iniekcjach THC obserwowano sensytyzację lub tolerancję efektów wywołanych przez THC. Wielokrotne podanie THC w dawce 0,5 mg/kg wywoływało sensytyzację w zakresie wzrostu ACNK, liczby limfocytów i monocytów. Przy dawce 0,2 mg/kg, na tle efektów większych od wartości spoczynkowych występował wyraźny efekt tolerancji. Stwierdzono ponadto całkowitą tolerancję immunosupresyjnych efektów dużych dawek THC.

Efekty te występowały niezależnie od zróżnicowania behawioralnego zwierząt (aktywności lokomotorycznej i pozycji socjalnej).

Zarówno efektem stymulacyjnym, jak i supresyjnym towarzyszył spektakularny wzrost stężenia CORT we krwi obwodowej, co stanowi zaskoczenia w świetle poglądów powszechnie przypisujących temu hormonowi działanie immunosupresyjne. Nie stwierdzono wpływu blokady receptorów glikokortykoidowych na efekty wywierane przez THC, natomiast blokada receptorów kannabinoidowych CB₂, jak i β -adrenergicznych wyraźnie ograniczała efekty stymulacyjne wywołane THC.

Efekty stymulacyjne obserwowane po małych dawkach THC najsilniej zaznaczają się przy jednorazowych iniekcjach oraz utrzymują się po iniekcjach wielokrotnych, mimo zmniejszonego ich nasilenia - efektu „tolerancji reakcji stymulacyjnej”. Konfrontując otrzymane dane z piśmiennictwem można sądzić, że wpływ THC na układ odpornościowy jest wypadkową bezpośredniego (poprzez receptory kannabinoidowe) oddziaływania na leukocyty oraz pośredniego wpływu poprzez modulowanie stężenia katecholamin w osoczu, przy ewentualnym przyzwalającym wpływie CORT działającym niezależnie od receptorów glikokortykoidowych.