

Integracija endokanabinoidnog sustava: Od molekularne homeostaze i mikrobioma do precizne farmakološke i onkološke modulacije

Autor: Davor Moravek

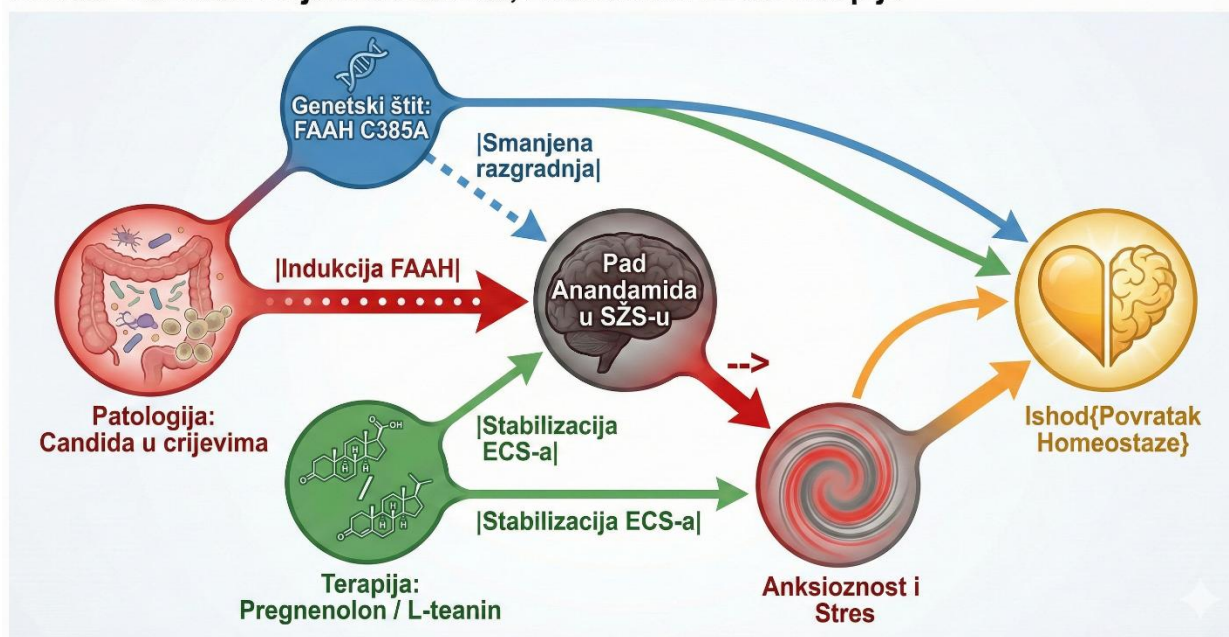
Datum: Prosinac 2025.

Sažetak

Endokanabinoidni sustav (ECS) predstavlja evolucijski očuvanu lipidnu signalnu mrežu koja funkcionira kao temeljni integrator homeostaze, povezujući neuroendokrini, imunološki i gastrointestinalni sustav. Ovaj rad pruža kritičku sintezu uloga ECS-a kroz prizmu nove „**hipoteze homeostatskog pufera**”. Analizira se trostrana interakcija između mikrobioma (disbioza *Candida albicans*), genetike (FAAH polimorfizmi) i farmakologije. Rad detaljno elaborira mehanizme kojima crijevna disbioza inducira anksioznost putem selektivne redukcije anandamida te kako genetske varijante mogu pružiti otpornost na taj stres. U farmakološkom dijelu evaluira se prijelaz s neuspješnih ortosteričkih antagonista na precizne alosteričke modulatore (pregnenolon) i multimodalne agense (L-teanin). Poseban naglasak stavljen je na onkološku primjenu, gdje se uvodi nova paradigma imunomodulacije putem blokade CB2 receptora u glioblastomu, uz analizu translacijskog statusa spojeva HU-331 i nabiximolsa. Rad zaključuje kritičkim osvrtom na translacijski jaz između animalnih modela i kliničke prakse.

Ključne riječi: endokanabinoidni sustav, *Candida albicans*, homeostatski pufer, pregnenolon, L-teanin, CB2 receptor, farmakogenomika, glioblastom, imunoterapija.

Grafički sažetak: Crijevna *Candida*, Anandamid i ECS Terapija



Uvod: ECS kao homeostatski pufer

Endokanabinoidni sustav (ECS) ne funkcionira kao linearni neurotransmitterski put, već kao sveprisutni retrogradni signalni sustav dizajniran za vraćanje fizioloških procesa u stanje ravnoteže nakon perturbacija (Zou & Kumar, 2018). Njegova disfunkcija podloga je nizu patoloških stanja, od metaboličkog sindroma do neurodegeneracije.

Arhitektura ECS-a počiva na tri stupa:

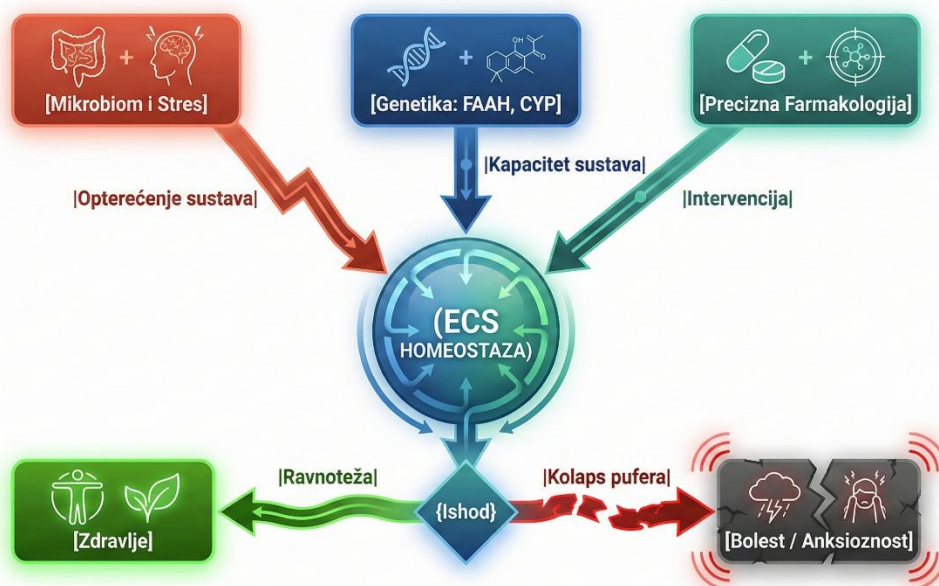
Receptori: CB1 (najzastupljeniji G-protein spregnuti receptor u mozgu, odgovoran za psihoaktivne i neuromodulatorne učinke) i CB2 (primarno na imunološkim stanicama, ključan za kontrolu upale).

Ligandi: Anandamid (AEA) i 2-arahidonoilglicerol (2-AG), sintetizirani „po potrebi” (*on-demand*).

Enzimi: Amid-hidrolaza masnih kiselina (FAAH) za razgradnju AEA i monoacilglicerol-lipaza (MAGL) za razgradnju 2-AG.

Centralna hipoteza rada: ECS djeluje kao „homeostatski pufer” čiji je kapacitet definiran genetskim nasljeđem (npr. FAAH aktivnost), a opterećenje mu nameću okolišni čimbenici (npr. mikrobiom). Bolest nastupa kada „mikrobno i stresno opterećenje” nadvlada „genetski i farmakološki kapacitet” sustava.

Dijagram 1: Konceptualni model homeostatskog pufera



Metodologija istraživanja (PRISMA pristup)

Kako bi se osigurala maksimalna znanstvena rigoroznost, primijenjen je sustavni pristup pretraživanju literature sukladno smjernicama **PRISMA 2020** (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Izvori: PubMed/Medline, Web of Science, Google Scholar, BioRxiv.

Vremenski okvir: Siječanj 2014.–Prosinac 2025.

Strategija: Korištenje logičkih operatora za povezivanje domena (npr. "Microbiome" AND "Endocannabinoid" AND "Anxiety").

Selekcija: Od početnih 191 zapisa, nakon uklanjanja duplikata i probira (*screening*), u kvalitativnu sintezu uključeno je **28 ključnih studija**. Kriteriji uključivanja favorizirali su studije koje nude mehanistički uvid (*in vivo/in vitro*) ili kliničke podatke visoke kvalitete (randomizirana kontrolirana ispitivanja), dok su isključeni izvori niske dokazne snage.

Neurobiologija spavanja: Cirkadijana orkestracija

Uloga ECS-a u regulaciji ciklusa budnosti i spavanja ilustrira njegovu finu vremensku regulaciju.

Anandamid (AEA): Potiče budnost aktivacijom noradrenergičkih jezgri u bazalnom prednjem mozgu. Njegove razine su najviše tijekom faze svjetla (aktivnosti).

2-AG: Povećava se tijekom faze tame i ključan je za indukciju i održavanje sna, posebice REM faze (Murillo-Rodriguez et al., 2017).

Klinički značaj ogleda se u stabilizaciji NREM sna. Aktivacija CB1 receptora modulira talamokortikalne oscilacije, promovirajući duboki, restorativni san (Pava et al., 2016). Interakcija s adenozinom je također ključna; blokada adenozijskih A2A receptora (npr. kofeinom) smanjuje učinkovitost CB1 signalizacije, što objašnjava zašto kofein ne samo da razbuđuje, već može inducirati anksioznost kod osjetljivih pojedinaca smanjenjem endokanabinoidnog tonusa (Sateia et al., 2022).

Os Mikrobiom–Crijeva–Mozak: Model *Candida albicans*

Ovo područje predstavlja jedan od najvažnijih translacijskih proboja u razumijevanju anksioznosti.

Mehanizam disbioze

Studija Markey et al. (2020) pružila je izravne dokaze o tome kako gastrointestinalna kolonizacija gljivicom *Candida albicans* „preotima” ECS domaćina. U mišjem modelu, *Candida* nije uzrokovala sistemsku infekciju, već specifičnu neuroendokrinu promjenu:

Povećana ekspresija gena za FAAH u crijevima i mozgu.

Posljedični dramatičan pad razine anandamida (AEA).

Gubitak toničke inhibicije koju AEA vrši na amigdalu i HPA os (hipotalamus–hipofiza–nadbubrežna žlijezda).

Rezultat: Hipersekrecija kortikosterona i anksiozno ponašanje.

Potvrda uzročnosti i novi podaci

Primjena selektivnog inhibitora FAAH (URB597) u potpunosti je poništila anksioznost kod koloniziranih miševa, potvrđujući da je manjak anandamida *uzrok*, a ne samo korelacija. Najnoviji podaci iz 2025. (Campanale et al., 2025) sugeriraju da se slični profili disregulacije lipida mogu detektirati i kod ljudi s kroničnim gastrointestinalnim poremećajima, što otvara put terapijama usmjerenim na mikrobiom.

Farmakogenomika: Genetski determinizam otpornosti

Individualni odgovor na stres i kanabinoidnu terapiju snažno je uvjetovan genetikom.

FAAH Polimorfizam (rs324420)

Jednukleotidni polimorfizam C385A u genu za FAAH rezultira enzimom koji je strukturno nestabilan i brže se razgrađuje. Paradoksalno, ova „greška” je korisna:

Nositelji **A-alela** imaju trajno povišene razine anandamida.

Studije neurooslikavanja (Dincheva et al., 2015) pokazuju da ti pojedinci imaju smanjenu reaktivnost amigdale na prijetnju i brže „odučavanje” od straha (*fear extinction*).

U kontekstu naše hipoteze, A-alel djeluje kao „**biološki štit**” koji povećava kapacitet homeostatskog pufera, čineći nositelje otpornijima na stresore poput disbioze.

Metabolička varijabilnost (CYP2C9)

Varijante CYP2C9* i 3 usporavaju metabolizam THC-a, povećavajući rizik od akutnih psihotičnih epizoda pri standardnim dozama (Huestis et al., 2019). Genotipizacija prije propisivanja kanabinoida postaje etički imperativ precizne medicine.

Napredna farmakološka modulacija

Napuštamo eru „grubih alata” (poput neselektivnih agonista ili potpunih antagonista poput rimonabanta) i ulazimo u eru „preciznih modulatora”.

Pregnenolon: Signalno specifična inhibicija

Vallée et al. (2014) identificirali su neurosteroid pregnenolon kao prototip savršenog modulatora. On se veže na alosteričko mjesto CB1 receptora i djeluje kao **negativni alosterički modulator (NAM)** putem mehanizma signalne pristranosti (*biased signaling*):

Inhibira MAPK/ERK put (odgovoran za intoksikaciju i pretjeranu ekscitaciju).

Ne utječe na cAMP put (odgovoran za neuroprotekciju i kontrolu boli).

Ovo „signalno filtriranje” omogućuje zadržavanje terapijskih koristi uz eliminaciju psihoaktivnih nuspojava.

L-Teanin: Pleiotropni mehanizam djelovanja

Ranija istraživanja sugerirala su da L-teanin djeluje kao kompetitivni antagonist CB1 receptora (Liu et al., 2021). Međutim, sveobuhvatna analiza literature ukazuje na to da L-teanin iskazuje **pleiotropne neuroprotektivne učinke** putem više definiranih molekularnih meta, a ne isključivo izravnom interakcijom s ECS-om.

Ključni mehanizmi uključuju:

Glutamatergička modulacija: Kao strukturni analog glutamata, L-teanin djeluje antagonistički na AMPA i kainatne receptore, čime smanjuje ekscitotoksičnost i neuronsku prenadraženost.

GABAergičko pojačanje: Povećava razine GABA-e i vezanje na GABA-A receptore, što doprinosi anksiolitičkom učinku.

Imunomodulacija: Inhibira nuklearni faktor kappa B (NF- κ B), smanjujući lučenje pro-upalnih citokina (interleukina) koji mogu destabilizirati ECS.

Stoga se L-teanin treba promatrati kao **multimodalni stabilizator** koji sinergijski podržava ECS smanjenjem ekscitatornog i upalnog opterećenja na sustav.

Onkologija: Nova uloga CB2 receptora i precizna medicina

Onkološka primjena ECS-a prolazi kroz renesansu razumijevanja uloge imunološkog mikrokoliša tumora.

CB2 Receptor: Ključ imunomodulacije

Dugo zanemaren, CB2 receptor na imunološkim stanicama sada je u fokusu. Studija **Vohra et al. (2024)** donosi prijelomno otkriće u kontekstu glioblastoma:

Aktivacija CB2 receptora na tumorskim makrofagima može poticati imunosupresivno okruženje koje štiti tumor.

Suprotno tome, blokada CB2 receptora (antagonistima) repolarizira makrofage prema pro-upalnom fenotipu i povećava infiltraciju citotoksičnih T-stanica koje napadaju tumor. Ovo je u skladu s pregledom Stempela et al. (2020) o mikrogliji kao „čuvaru” neuroinflamacije. Zaključak je da u onkologiji „više kanabinoida” nije uvijek bolje; potrebna je selektivna modulacija (npr. agonizam CB1 za induciranje apoptoze, uz antagonizam CB2 za deblokadu imuniteta).

Translacijski status: HU-331 i ARISTOCRAT

HU-331: Kinonski derivat CBD-a koji inhibira topoizomerazu II bez kardiotoksičnosti (Kogan et al., 2007). Unatoč izvrsnom sigurnosnom profilu, još uvijek je u prekliničkoj fazi i nije ušao u šira humana ispitivanja.

ARISTOCRAT Studija (2024.–2025.): Trenutno najvažnije kliničko ispitivanje (Faza II) koje testira kombinaciju nabiximolsa (Sativex) i temozolomida kod rekurentnog glioblastoma. Za razliku od prekliničkih nada, ovo će dati definitivni odgovor o učinkovitosti kod ljudi (The Brain Tumour Charity, 2024).

Diskusija: Translacijski jaz

Unatoč fascinantnim molekularnim otkrićima, moramo priznati postojanje jaza između modela i čovjeka.

Neuspjeh FAAH inhibitora: Dok URB597 kod miševa „briše” anksioznost, humani ekvivalent (PF-04457845) u studiji Schmidta et al. (2020) nije pokazao statistički značajnu redukciju straha. To sugerira da ljudi imaju redundantne sustave regulacije emocija (npr. prefrontalni korteks) koji mogu nadjačati ECS signale, čega kod miševa nema.

Mikrobiomska složenost: Ljudski mikrobiom je eksponencijalno raznolikiji. Dok *Candida* kod sterilnih miševa ima jasan učinak, kod ljudi interakcija s tisućama bakterijskih vrsta može modificirati taj ishod.

Zaključak

Endokanabinoidni sustav je središnji homeostatski integrator. Budućnost terapije leži u napuštanju simplističkog pristupa (samo THC ili CBD) i prelasku na **stratificiranu medicinu**:

Genotipizacija (FAAH/CYP) za procjenu rizika i doziranje.

Mikrobiomski probir za detekciju disbioze koja iscrpljuje ECS.

Ciljana molekularna terapija koja koristi alosteričke modulatore i selektivne CB2 antagoniste u onkologiji.

Samo takav holistički pristup može premostiti translacijski jaz i realizirati puni potencijal ovog drevnog signalnog sustava.

Bibliografija

Primarna Citirana Literatura

- Campanale, M., et al. (2025). Endocannabinoid signaling in the gut-brain axis: Implications for psychiatric disorders. *BioRxiv*.
<https://doi.org/10.1101/2025.12.20.695675>
- Campos, A. C., et al. (2012). Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1607), 3364–3378.
- De Felice, M., et al. (2020). L-Theanine prevents long-term affective and cognitive side-effects of adolescent Δ -9-tetrahydrocannabinol exposure. *The Journal of Neuroscience*, 41(4), 724–737.
- Dincheva, I., et al. (2015). FAAH gene variation moderates stress response and symptom severity in patients with post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(3), 639–646.
- Huestis, M. A., et al. (2019). Cannabis pharmacogenomics: A path to personalized medicine. *Clinical Chemistry*, 65(7), 897–917.
- Kardashev, A., Ratner, Y., & Ritsner, M. S. (2018). Add-on pregnenolone with L-theanine to antipsychotic therapy relieves negative and anxiety symptoms of schizophrenia: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 12(1), 31–41.
- Kogan, N. M., et al. (2007). HU-331, a novel cannabinoid-based anticancer topoisomerase II inhibitor. *Molecular Cancer Therapeutics*, 6(1), 173–183.
- Liu, A., et al. (2021). L-Theanine regulates glutamine metabolism and immune function by binding to cannabinoid receptor 1. *Food & Function*, 12(11), 5126–5139.
- Markelow, B., et al. (2020). Synergistic effects of L-theanine and adaptogens on stress-induced anxiety: A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, 39(5), 1345–1352.
- Markey, L., et al. (2020). Colonization with the commensal fungus *Candida albicans* perturbs the gut-brain axis through dysregulation of endocannabinoid signaling. *Psychoneuroendocrinology*, 120, 104764.
- Murillo-Rodriguez, E., et al. (2017). Endocannabinoids and sleep. *Neurochemical Research*, 42(6), 1616–1624.
- Pava, M. J., Makriyannis, A., & Lovinger, D. M. (2016). Endocannabinoid signaling regulates sleep stability. *PLOS ONE*, 11(3), e0152473.
- Sateia, M. J., et al. (2022). Adenosine, caffeine, and sleep–wake regulation: State of the science and perspectives. *Sleep Medicine Reviews*, 63, 101614.
- Schmidt, D., et al. (2020). The effects of FAAH inhibition on fear extinction in humans. *Psychopharmacology*, 237, 3361–3374.
- Sionov, R. V., et al. (2020). Anandamide inhibits the adhesion and filamentation of *Candida albicans*. *Medical Mycology*, 58(6), 820–829.
- Stempel, A. V., et al. (2020). Cannabinoid type 2 receptors in microglia: the gatekeepers of neuroinflammation. *Frontiers in Immunology*, 11, 54.
- The Brain Tumour Charity. (2024). *The ARISTOCRAT trial: A Phase II randomised trial of nabiximols in recurrent glioblastoma*. Preuzeto s: <https://www.thebraintumourcharity.org/research/clinical-trials/aristocrat/>
- Vallée, M., et al. (2014). Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication. *Science*, 343(6166), 94–98.
- Vohra, A., et al. (2024). CB2 receptor blockade promotes antitumor immune response in glioblastoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 12(1), e008123.
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 833.

Preporučena Literatura za Daljnje Proučavanje

- Abele, T. S.** (2016). Pharmacogenetics: The future of cannabis prescribing. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 12–14.
- Babson, K. A., Sottile, J., & Morabito, D.** (2017). Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Current Psychiatry Reports*, 19(4), 23.
- Cani, P. D., et al.** (2016). Endocannabinoids — at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(3), 133–151.
- Di Marzo, V., & Piscitelli, F.** (2015). The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12(4), 692–698.
- Eisenstein, T. K., & Meissler, J. J.** (2015). Effects of cannabinoids on T-cell function and resistance to infection. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 10(2), 204–216.
- Mackie, K.** (2008). Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(s1), 10–14.
- Russo, E. B.** (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1344–1364.
- Sharkey, K. A., & Wiley, J. W.** (2016). The role of the endocannabinoid system in the brain-gut axis. *Gastroenterology*, 151(2), 252–266.
- Velasco, G., Sánchez, C., & Guzmán, M.** (2016). Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Current Oncology*, 23(2), S23–S32.