

Zastosowanie naturalnych kannabinoidów i endokannabinoidów w terapii

Arkadiusz Kazula

Zakład Chorób Zwierząt Instytutu Weterynarii PAN

Marihuana pozyskiwana z konopii siewnych (*Cannabis sativa*) jest najczęściej kojarzona z używką o właściwościach narkotycznych, która daje złudne odprężenie i przejściową euforię. Należy ona do najbardziej rozpowszechnionych substancji psychotropowych używanych przez ludzi. Niewiele osób zdaje sobie sprawę, że była stosowana od stuleci w różnych kulturach jako dość skuteczny środek w leczeniu malarii, jaskry, zaparc, nadciśnienia, astmy oskrzelowej, a także bólów reumatycznych [1].

Już 4 tys. lat temu w chińskiej i hinduskiej medycynie ludowej wykorzystywano przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe oraz psychotropowe działanie marihuany [2]. W Egipcie stosowano ją głównie jako środek odurzający i to zastosowanie poznali Europejczycy podczas egipskiej kampanii Napoleona. Następnie marihuana rozpowszechniła się podczas handlu niewolnikami z Afryki do Meksyku, na Wyspy Karaibskie i do Ameryki Południowej [2]. Obecnie jest jednym z najbardziej kontrowersyjnych narkotyków. W USA obok heroiny i LSD należy do substancji typu I na rządowej liście narkotyków, co oznacza, że jej zastosowanie jest dozwolone jedynie w celach badawczych.

Oprócz wielu szkód, jakie marihuana wywołuje w organizmie, przynosi też pewne korzyści, takie jak zmniejszenie bólu, lęku, niepokoju, dodatkowo zapobiega śmierci uszkodzonych neuronów, tłumi nudności i wymioty oraz wzmacnia apetyt [3]. Są to właściwości cenne dla chorych na nowotwory, cierpiących na brak apetytu i spadek masy ciała. Z tego powodu próbowano wyodrębnić substancje biologicznie czynne z surowca *Cannabis sativa*, które można by zastosować w terapii. Pierwszą taką substancją,

Use of natural cannabinoids and endocannabinoids in therapy

The endocannabinoid system has been recently recognized as an important modulatory system. The important elements of this system are endocannabinoid receptors types CB₁ and CB₂, their endogenous ligands, enzymes involved in their synthesis and degradation. Currently there is a heightened interest in the analgesic potential of cannabinoid receptor agonists and synthetic agonists. Apart from analgesia, cannabinoids may find a place for example in the treatment of anorexia, spasticity, dyspnea, or glaucoma. It is therefore possible to speculate about a future clinical use of CB₁ antagonists in prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Drugs acting as agonists of CB₁ receptors (dronabinol, dexanabinol) are currently proposed for evaluation as drugs to treat neurodegenerative disorders (Alzheimer's and Parkinson's diseases), epilepsy, anxiety and stroke. Presently, concerns about the safety of cannabinoids prevent clinical use. It is anticipated that developments in pharmaceutical agents and formulations should overcome these clinical difficulties.

wyzolowaną w latach 60. ubiegłego wieku, był tetrahydrokannabinol, którego dokładne poznanie umożliwiło odkrycie i syntezę wielu innych pochodnych z grupy kannabinoidów [4, 5]. Szczegółowe badania wykazały, że u wielu organizmów, łącznie z człowiekiem, następuje biosynteza endogennych związków naśladujących w działaniu kannabinoidy. Te wytwarzane między innymi przez układ nerwowy naturalne substancje nazwano endokannabinoidami (od greckiego *endo* – wewnątrz i łacińskiej nazwy konopii – *Cannabis sativa*)¹.

W naszych organizmach nie tylko powstają endokannabinoidy, ale również istnieje skomplikowany

¹ Surowcem farmakognostycznym zawierającym kannabinoidy są konopie siewne – *Cannabis sativa* L. z rodziny *Cannabaceae*. Gatunek ten był uprawiany jako roślina włóknodajna i oleista od wielu stuleci. Konopie są rośliną dwupienną, w której zarówno osobniki męskie, jak i żeńskie wytwarzają żywicowatą substancję, zawierającą kannabinoidy. Żywica produkowana przez gatunek *Cannabis sativa* var. *indica* jest nazywana haszyszem i od dawna była używana przez ludy południowej Azji jako środek narkotyczny wywołujący stany euforyczne. Natomiast odmiana tej rośliny uprawiana w Ameryce Południowej jest wykorzystywana do produkcji z liści i kwiatów marihuany służącej do palenia w postaci papierosów o działaniu narkotycznym około 20 razy słabszym niż haszysz. Rośliny te ze względu na silne działanie halucynogenne i narkotyczne haszyszu i marihuany są przedmiotem zainteresowania farmakologów i toksykologów, gdyż ich używanie w niektórych krajach jest dużym problemem społecznym.

Badania prowadzone nad naturalnymi substancjami chemicznymi, które naśladują działanie marihuany na mózg, mogą w niedalekiej przyszłości pomóc medycynie w wyjaśnieniu takich zagadek, jak ból, lęk, fobie i zaburzenia odżywiania oraz przyczynić się do odkrycia nowych leków przydatnych do leczenia tych schorzeń.

układ endokannabinoidowy (EKAN), który bierze aktywny udział w kontroli wielu procesów fizjologicznych. W skład tego układu wchodzi wyżej wspomniane endokannabinoidy, receptory odpowiedzialne za ich działanie oraz enzymy związane z biosyntezą i degradacją endokannabinoidów [6]. Istnieje nadzieje, że receptory czy enzymy układu kannabinoidowego mogą stanowić punkt uchwytu działania dla nowych leków stosowanych w różnych wskazaniach klinicznych, takich jak ból, immunosupresja, choroby naczyń obwodowych, nasilenie lub hamowanie apetytu.

Ostatnie lata wykazały, że endokannabinoidy biorą aktywny udział w nieznanym wcześniej systemie komunikacji między neuronami. Istnieją przypuszczenia, że pełne zrozumienie tych procesów może posłużyć opracowaniu skutecznych metod leczenia lęku, bólu, nudności, otyłości, uszkodzeń mózgu i wielu innych problemów zdrowotnych [7]. Ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa i częste działania niepożądane po zastosowaniu naturalnych kannabinoidów pozyskiwanych z *Cannabis sativa*, poszukuje się substancji, które w selektywny sposób działałyby na określone elementy układu kannabinoidowego², przynosząc pozytywne efekty terapeutyczne [8].

Kannabinoidy

Związki kannabinoidowe są podobne w działaniu do niektórych alkaloidów, które silnie oddziałują na neurony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Nie zawierają one jednak w cząsteczce atomu azotu heterocyklicznego i z tego względu nie można ich zaliczyć do tej grupy substancji biologicznie czynnych. Mają jednak w układzie heterocyklicznym atom tlenu o podobnych do atomu azotu właściwościach fizykochemicznych i z tego względu wykazują pewne podobieństwo w działaniu biologicznym do alkaloidów. Z biochemicznego punktu widzenia fitokannabinoidy należą do grupy roślinnych poliketydów, których układ wielopierścieniowy powstaje w wyniku kondensacji, gdzie starterem reakcji jest acetylo-CoA, do którego przyłącza się kilka reszt izopentylowych [9].

W latach 60. ubiegłego wieku odkryto pierwszy składnik biologicznie czynny konopii indyjskich, który

był odpowiedzialny za właściwości psychodysleptyczne i przeciwbólowe preparatów otrzymanych z tej rośliny. Związkiem tym był fitokannabinoid – Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC), który działa głównie na ośrodkowy układ nerwowy. Badania wykazały, że istnieje kilka izomerów THC, różniących się położeniem wiązania podwójnego. Dwa izomery – Δ^9 -THC i Δ^8 -THC - występują w naturze. Ponadto istnieje jeszcze kilka izomerów syntetycznych: $\Delta^{6a(10a)}$, $\Delta^{6a(7)}$, Δ^7 , Δ^{10} i $\Delta^9(11)$. Mogą one występować w formie kilku izomerów geometrycznych i enancjomerów. Główną substancją aktywną konopii indyjskich jest izomer L-trans- Δ^9 tetrahydrokannabinolu. Poza Δ^9 -THC w *Cannabis sativa* występuje jeszcze około 60 innych, słabiej działających fitokannabinoidów [8].

Niektóre związki z tej grupy nie wywierają działania halucynogenne, a tylko działają uspokajająco na OUN. Należą do nich kwas kannabidiolowy i kannabichromen.

Związki kannabinoidowe wpływają na reakcje psychiczne i samopoczucie, łagodzą sytuacje stresowe, zmniejszają wrażliwość na ból, potęgują głód i pobudzają apetyt, działają przeciwwymiotnie oraz regulują motorykę przewodu pokarmowego [10–12]. Istnieje wiele związków, które ze względu na podobną budowę chemiczną, mają analogiczne właściwości farmakologiczne związane z działaniem na receptory kannabinoidowe. Ze względu na to kannabinoidy dzieli się na kilka grup:

- kannabinoidy klasyczne (naturalne). Należą do nich związki ekstrahowane z konopii siewnych np. Δ^9 -THC, kannabinol, kannabidiol;
- kannabinoidy sztuczne. Związki AC-bicykliczne i ACD-tricykliczne otrzymane syntetycznie np. CP-55940, syntetyczny analog Δ^9 THC, który pozwolił zidentyfikować receptory kannabinoidowe;
- związki kannabinomimetyczne. Związki naśladujące działanie i budowę kannabinoidów, do których zalicza się aminoalkilindole – WIN-55212-2;
- endokannabinoidy. Związki produkowane w organizmie człowieka i innych zwierząt. Naśladujące działanie naturalnych kannabinoidów, są pochodnymi kwasu arachidonylowego, np. anandamid, 2-arachidonyloglicerol (2-AG) [3].

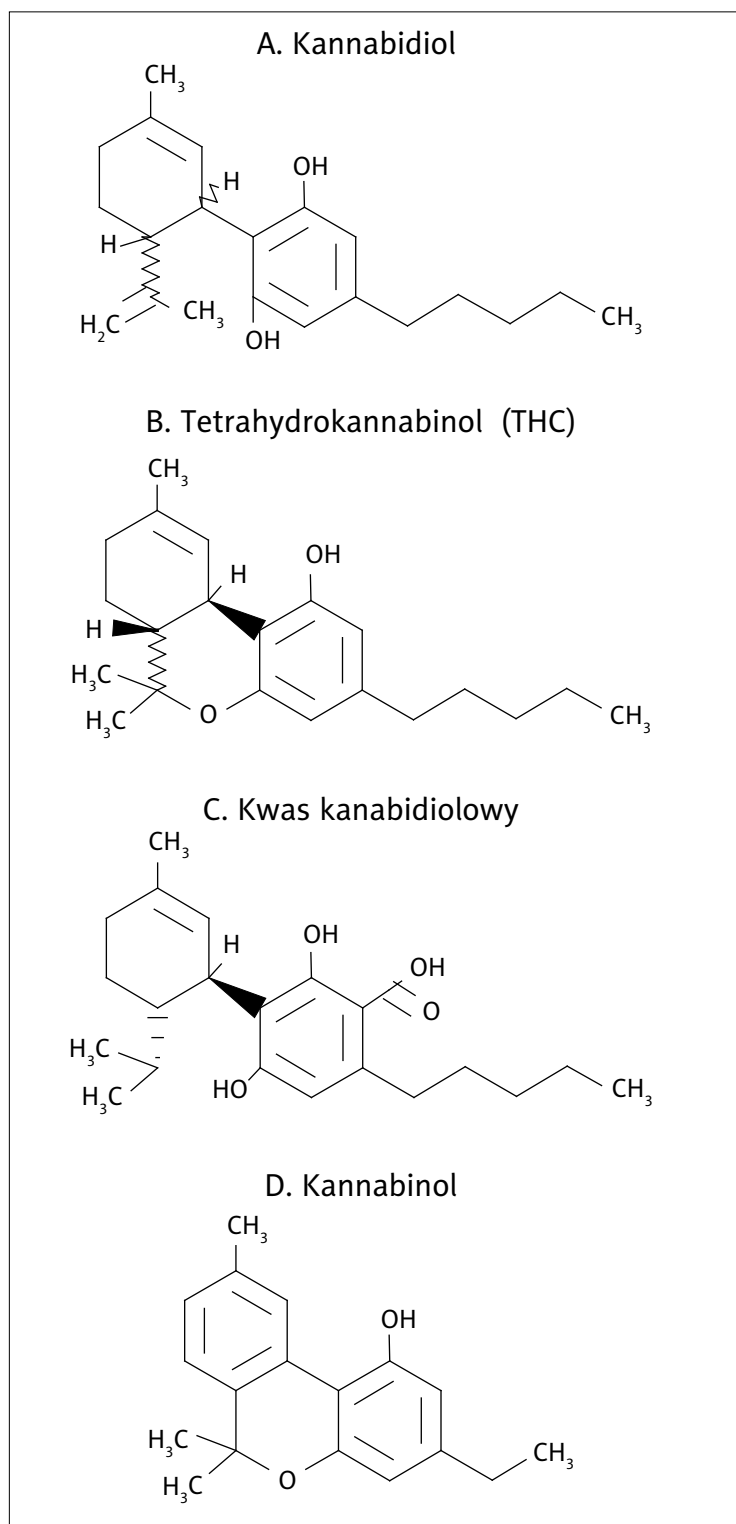
Obecnie rynek farmaceutyczny oferuje otrzymane syntetycznie Δ^9 THC, znany pod nazwą dronabinol, który jest dostępny na receptę pod nazwą handlową Marinol w kilkunastu krajach, m.in. w USA, Holandii

² Wydaje się, że endogenne układy kannabinoidowy i opioidowy odgrywa ważną rolę w regulacji wielu fizjologicznych procesów w organizmie [8]. Razem z układem opioidowym stanowi ważny element endogennej obrony przed bólem. Odgrywa również ważną rolę w stymulacji apetytu i kontroli funkcji motorycznych. Kontroluje ponadto pobór pokarmu poprzez działanie na układ limbiczny i podwzgórze. Wpływ tego układu na pobór pokarmu jest niezależny od neuropeptydu Y i działa synergistycznie z układem opioidowym. Układ ten współpracuje z innym neuropeptydem regulującym pobór pokarmu – CRH-hormonem, uwalniającym kortykotropinę. Wpływa również na bilans energetyczny organizmu, na skutek aktywacji lipazy lipoproteinowej powodując zwiększenie lipogenezy i odkładanie się tłuszczu. Wykazuje również działanie obwodowe przez receptory zlokalizowane na mięśniach i w wątrobie. Dodatkowo reguluje motorykę przewodu pokarmowego, w wyniku działania na zlokalizowane w nim receptory, czego następstwem jest hamowanie opróżniania żołądka i perystaltyki jelit. Badania dowiodły, że wpływa również na regulację procesów immunologicznych, zapalnych i obniża ciśnienie śródgałkowe. Z działania na OUN ważny jest jego wpływ na neuroprotekcję, pamięć i procesy uczenia, działa również uspokajająco, przeciwwymiotnie. Układ ten wpływa także na wydzielanie hormonów podwzgórza, przysadki i nadnercza – zmniejsza wydzielanie prolaktyny, hormonu wzrostu, a zwiększa wydzielanie ACTH [8].

czy w Niemczech. W USA jest uważany za narkotyki o niskim ryzyku fizycznego i mentalnego uzależnienia. Stosuje się go w leczeniu nudności i wymiotów towarzyszących chemioterapii nowotworów, jako środek wzmagający apetyt u chorych na AIDS oraz jako lek przeciwbólowy uśmierzający ból o różnej etiologii. Chorym na AIDS, dronabinol jest przepisywany w dawkach 2,5–5 mg, cztery razy dziennie [13]. Związek ten wywiera pewien efekt w bólach pochodzenia nowotworowego, pooperacyjnych i przewlekłych [14].

Nabilon, to następny związek używany w terapii. Jest powszechnie dostępny w Kanadzie pod nazwą Cesamet [15]. Struktura tego związku i jego działanie zbliżone są do THC. Znalazł on szersze zastosowanie w medycynie, ponieważ powoduje mniej działań niepożądanych (m.in. nie wywołuje euforii). Stosuje się go w leczeniu u osób z nudnościami i wymiotami spowodowanymi chemioterapią, u chorych z ciężką dusznością w przebiegu stwardnienia rozsianego, u chorych na chorobę Parkinsona oraz do łagodzenia przewlekłych bólów różnego pochodzenia [16]. Do innych właściwości biologicznie czynnych THC, które mogą być wykorzystane w terapii, należą zwiększanie odporności organizmu oraz ogólna poprawa nastroju, szczególnie u osób ze skłonnościami do depresji [17] oraz regulacja ciśnienia śródgałkowego oka [18]. THC zapobiega miażdżycy naczyń krwionośnych, wiąże się z niektórymi komórkami krwi, uniemożliwiając im nieprawidłowe gromadzenie się w naczyniu i tworzenie „złogów” będących podstawą do tworzenia się blaszek miażdżycowych [19].

Jednym z ciekawszych przedstawicieli kannabinoidów wyizolowanych z konopi jest kannabidiol (CBD). Wyjątkowość jego działania polega na tym, że jako jedyny z przebadanych do tej pory aktywnych kannabinoidów, nie powoduje zmian neurobehawioralnych (nie działa psychotycznie). CBD nie wiąże się ze znanymi do tej pory receptorami kannabinoidowymi typu CB₁ i CB₂, za których pośrednictwem działają inne kannabinoidy. Należy zaznaczyć, że kannabinoidy oprócz pobudzania specyficznych dla swojej struktury receptorów kannabinoidowych mogą również działać niespecyficycznie w wyniku pobudzania receptorów 5-HT₃ – serotoninowych. Receptory 5-HT₃ występujące na zakończeniach czuciowych nerwu błędnego są odpowiedzialne za odruch wymiotny. Innym ciekawym zastosowaniem CBD jest próba wykorzystania tego związku w terapii neurodegeneracyjnych zaburzeń OUN, takich jak choroby prionowe, które charakteryzują się gromadzeniem patologicznych izoform białek prionowych w obrębie różnych struktur mózgowych. Wykazano, że pozbawiony psychoaktywnych właściwości kannabidiol (CBD) hamuje kumulację patologicznych białek prionowych w zainfekowanych komórkach na modelu zwierzęcym, podczas gdy jego strukturalne odpowiedniki wykazują słabsze efekty



Rycina 1. Przykładowe struktury wspomnianych w tekście kannabinoidów

terapeutyczne [19]. Obniżając kumulację patologicznych białek prionowych, CBD wydłuża okres przeżycia zainfekowanych komórek [20].

Kannabinoidy mogą być również pomocne w terapii fibromialgii [22] czy zwłóknienia wątroby. Aktywacja receptorów CB₁ stymuluje postęp procesu zwłóknienia komórek wątroby, natomiast zastosowanie

Tabela 1. Wykorzystanie kannabinoiów w terapii

choroba Parkinsona	Receptory CB_1 rozmieszczone w mózgu pełnią istotną rolę w modyfikowaniu transmisji glutaminergicznej, GABA-ergicznej i dopaminergicznej w zwojach podstawy mózgu. Na modelach zwierzęcych wykazano, że przynajmniej częściowo za powstanie objawów choroby Parkinsona oraz dyskinez wywołanych przyjmowaniem lewodopy odpowiada narastające stężenie endokannabinoidów w mózgu oraz pobudzenie receptorów CB_1 w zwojach podstawy mózgu [8,23]. Antagoniści receptorów CB_1 poprzez hamowanie wzmożonej transmisji kannabinodergicznej mogą zmniejszyć objawy choroby Parkinsona oraz dyskinez wywołanych lewodopą. [8, 24].
migrena	Mechanizm przeciwmigrenowego działania kannabinoiów wynika z hamowania uwalniania serotoniny i stabilizowania płytek krwi podczas napadów migrenowych [8, 25-27].
padaczka	Istnieją nieliczne badania wskazujące na możliwość zastosowania kannabinoiów jako leków przeciwdrgawkowych [8,25].
jaskra	Krople zawierające Δ^9 -THC w sposób zależny od dawki obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe nawet o 45%. Ostatnie badania wykazują, że selektywny agonista receptorów CB_1 skutecznie obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe, co wskazuje na potencjalne zastosowanie tych związków w leczeniu jaskry [8, 24, 28].
stwardnienie rozsiane	Niektóre dane wskazują, że nabilon w dawkach 2,5-5 mg może być stosowany w łagodzeniu spastyczności, bólu, drżenia i nocnego oddawania moczu u chorych ze stwardnieniem rozsianym lub uszkodzeniem rdzenia [8, 29].
jadłowstręt	Dronabinol w dawce 2,5 mg poprawia apetyt i zmniejsza nudności [30]. Niestety w wielu przypadkach terapeutyczne dawki powodują euforię. Niektórzy uważają, że palenie marihuany byłoby bardziej skuteczne niż doustne przyjmowanie Δ^9 THC. Jednak w przypadku chorych na AIDS wiąże się to poważnym ryzykiem uszkodzenia tkanki płucnej, co wiąże się z częstymi zapaleniami płuc o podłożu bakteryjnym i grzybiczym [8, 31]
nudności i wymioty	Kannabinoidy działają przeciwnie po chemioterapii i są porównywalne w skuteczności do leków będących antagonistami receptorów dopaminowych [32]. Ze względu na objawy uboczne kannabinoiów takie jak nabilon czy dronabinol stosowane są na końcu listy leków, które są stosowane w tym wskazaniu [8]
duszność	Kannabinoidy zwiększają wrażliwość ośrodka oddechowego na podaż wartości pCO_2 . Nabilon znajduje czasem zastosowanie u chorych z ciężką dusznością np. w stwardnieniu bocznym zanikowym. Związek ten jest wskazany u chorych ze stałą lub częstą napadową dusznością przebiegającą z lękiem, u których podawanie leków działających depresyjnie na ośrodek oddechowy wiąże się z ryzykiem niewydolności oddechowej [8]. Ryzyko wystąpienia hipotonii i tachykardii ogranicza zastosowanie nabilonu u chorych z niewydolnością serca lub migotaniem przedsionków.

antagonistów receptora CB_1 np. SR141716A hamuje rozwój procesu zwłóknienia. Farmakologiczna dezaktywacja receptorów CB_1 hamuje powyższy proces na skutek obniżania czynnika wzrostu TGF- β_1 i redukcji gromadzenia się zwłóknionych komórek w wątrobie przez ich apoptozę i hamowanie wzrostu.

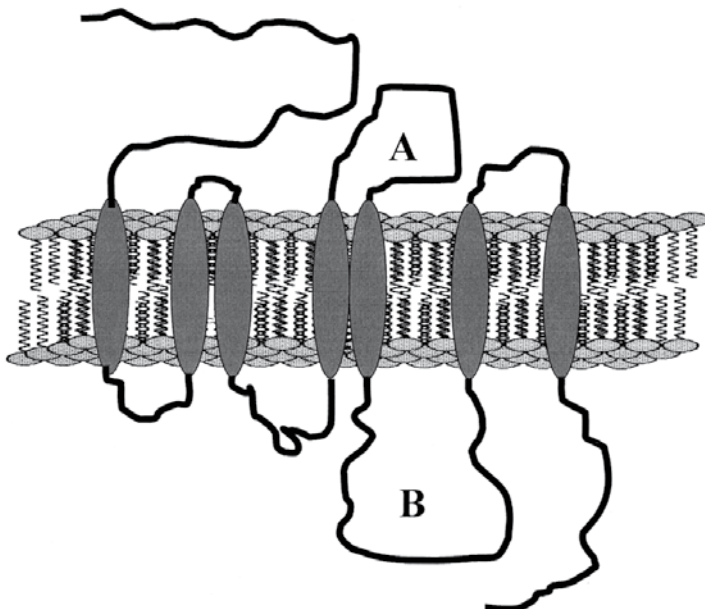
Antagoniści receptorów CB_1 wydają się zatem lekami obiecującymi w terapii zwłóknienia wątroby [21].

Receptory kannabinoiowe

Kannabinoiody oddziałują na organizm za pośrednictwem błonowych receptorów kannabinoiowych. W stosunku do tych receptorów wykazują odpowiednią stereospecyficzność, która decyduje o sile oddziaływania z receptorem, a w konsekwencji o odpowiednim efekcie terapeutycznym. Obecnie znane są dwa typy receptorów kannabinoiowych – CB_1 i CB_2 , które wykazują 45% pokrewieństwa w sekwencji aminokwasowej. Niektóre dowody sugerują, że istnieje jeszcze trzeci typ receptora kannabinoiowego, którego ekspresję wykazano w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych [33, 34].

Receptory kannabinoiowe należą do nadrodziny receptorów sprzężonych z białkiem G, tzw. receptorów metabotropowych [35]. Receptory tego typu należą do dużej rodziny receptorów transbłonowych, których łańcuch białkowy aż siedem razy przechodzi przez błonę komórkową. Przenoszą one sygnały do komórki w wyniku aktywacji rodziny trimerycznych białek G.

Po otrzymaniu Δ^9 -TCH próbowano znaleźć specyficzne receptory odpowiedzialne za działanie biologiczne tego związku. Udało się tego dokonać w 1988 r. na modelu zwierzęcym, wykorzystując izotopową pochodną Δ^9 -THC – $[^3H]$ CP-55940, która wiązała się do tkanki mózgowej. Znakowany $[^3H]$ CP-55940 wiąże się ze specyficznymi receptorami, które zostały nazwane receptorami kannabinoiowymi, CB_1 [36, 37]. Badania na transgenicznym mysz, które były pozbawione



Rycina 2. Ogólny schemat budowy receptora CB_1 . Do 2 pętli zewnętrznej (A) przyłączają się agoniści receptora CB_1 , natomiast do 3 pętli wewnętrznej – (B) przyłącza się białko G_i/G_o . Po przyłączeniu agonisty receptora kannabinoiowego następuje dysocjacja białka G i przekazywanie sygnału do wnętrza komórki

receptorów CB₁ wykazały, że podanie im Δ⁹-THC nie wywołuje żadnych efektów farmakologicznych, z powodu braku w tkankach receptorów, z którymi mogłaby się wiązać substancja aktywna [7]. W następnych latach udało się odkryć sekwencję aminokwasową receptora CB₁ i w 1990 r. go sklonować [36], nieco później odkryty i sklonowano drugi typ receptora kannabinoidowego CB₂ [38, 39].

Receptor CB₁ o masie około 64 kDa, składa się z 472 aminokwasów. U człowieka jego *locus* genowy znajduje się na chromosomie 6 w miejscu 6q14–q15 i ma 7 domen transbłonowych, 3 pętle zewnętrzne i 3 wewnętrzne. Badania wykazały, że agoniści tego receptora wiążą się do drugiej pętli zewnętrznej [8]. Do trzeciej pętli wewnętrznej przyłączone jest białko G_i/G_o. Po związaniu cząsteczki kannabinoidowej następuje dysocjacja białka G na podjednostki α, β i γ. Podjednostka α hamuje aktywność cykazy adenylowej i powstawanie wewnątrzkomórkowego przekaźnika drugiego rodzaju, jakim jest cykliczny AMP (cAMP) oraz powoduje zablokowanie aktywności kanałów wapniowych, aktywację kanałów potasowych i zmniejszenie uwalniania neuroprzekaźników. Do innych skutków pobudzenia receptorów należy wpływ na aktywność kinazy białkowej A i C. W komórkach wątroby stymulacja receptorów CB₁ pobudza lipogenezę [40, 41].

Pobudzenie receptorów CB₁ powoduje wielokierunkową aktywację szlaków metabolicznych. Receptory CB₁ aktywują kaskadę specyficznych kinaz białkowych MAP³, w czym biorą udział podjednostki β, γ i białka G_i/G_o. Kinazy aktywowane mitogenami (kinazy MAP, MAPK, ang. *mitogen-activated protein kinases*, EC2.7.11.24) to grupa kinaz białkowych serynowo-treoninowych, odgrywających ważną rolę w regulacji odpowiedzi na sygnały zewnętrzne dochodzące do komórki (mitogeny). Kinazy tego typu wpływają na ekspresję genów, podziały, różnicowanie i apoptozę komórek. Zaangażowane są w działania większości pozajądrowych onkogenów, ponadto wywołują odpowiedź komórkową na działanie neurotropowych czynników wzrostu, takich jak BDNF (ang. *Brain Derived Neurotrophic Factor*) czy GDNF (*Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*) [42–45]. Tą drogą aktywowana jest między innymi ekspresja czynnika martwicy nowotworów TNFα, biorącego udział w indukcji apoptozy [46].

Lokalizacja receptorów CB₁ i ich aktywacja przez kannabinoidy jest ściśle związana z wywieranymi przez nie efektami. Receptory CB₁ występują głównie presynaptycznie na powierzchni neuronów ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, a ich

pobudzenie prowadzi do zahamowania uwalniania wielu neuroprzekaźników, takich jak: acetylocholina, noradrenalina, dopamina, serotonina, glutaminian i kwas γ-aminomasłowy GABA [7], co determinuje ośrodkowe działania kannabinoidów. Największe skupisko receptorów CB₁ wykazano w układzie limbicznym, hipokampie, korze mózgowej, mózdzku, zwojach podstawy mózgu, rdzeniu kręgowym i ciałach migdałowatych. Występują one również w tkance tłuszczowej, przewodzie pokarmowym, mięśniach, sercu, płucach, wątrobie, nerkach, jądrach, jajnikach, prostatie i innych tkankach obwodowych [47].

Różnorakie rozmieszczenie receptorów CB₁ wyjaśnia wielokierunkowe efekty działania kannabinoidów zawartych w marihuanie. Wpływ na psychikę wynika z aktywacji receptorów CB₁ znajdujących się w korze mózgowej. Upośledzenie pamięci jest związane z działaniem na receptory kannabinoidowe hipokampa – struktury mózgu ściśle związanej z zapamiętywaniem. Zaburzenia motoryczne wynikają z działania na ośrodki ruchowe w mózdzku. W wyniku modulacji funkcji pnia mózgu i rdzenia kręgowego następuje zahamowanie odczuwania bólu, a zahamowanie odruchu wymiotnego jest również związane z hamowaniem komórek nerwowych w pniu mózgu. Podwzgórze zawiaduje apetytem, a ciało migdałowate kieruje emocjami, co również jest efektem działania na te struktury związków kannabinoidowych [47–49].

Receptory CB₁ występują w dużym stężeniu na neuronach uwalniających neuroprzekaźnik GABA (kwas γ-aminomasłowy), który, jak wiadomo, jest najważniejszym neuromodulatorem blokującym przekazywanie sygnału przez neurony postsynaptyczne. Lokalizacja receptorów CB₁ nasunęła hipotezę, że uczestniczą one w przekazywaniu sygnału przez synapsy komunikujące się za pośrednictwem neuroprzekaźnika GABA.

Należałoby postawić pytanie, dlaczego systemy komunikacyjne w mózgu wykorzystują receptory, których agonistami są substancje wytwarzane przez roślinę? Podobne pytania zadawano sobie w latach 70., gdy odkryto receptory opioidowe dla morfiny. Odkrycie endogennych opioidów, takich jak enkefaliny i endorfiny wyjaśniło zagadkę, że morfina na skutek podobnej budowy jest zdolna przyłączyć się do

Wykazano, że w ludzkim organizmie nie tylko powstają endokannabinoidy, ale również istnieje skomplikowany układ endokannabinoidowy (EKAN), który bierze aktywny udział w kontroli wielu procesów fizjologicznych. W skład tego układu wchodzi endokannabinoidy, receptory odpowiedzialne za ich działanie oraz enzymy związane z biosyntezą i degradacją endokannabinoidów.

³ Kinazy MAP tworzą u ssaków kaskady kinaz białkowych. Zidentyfikowano jak dotąd cztery grupy kinaz MAP:

1. ERK (*extracellular signal-regulated kinases*) – poprzez kinazy tej grupy działają czynniki wzrostu i estry forbolu; odpowiadają za regulację proliferacji i różnicowania komórek;
2. JNK (*c-Jun N-terminal kinases*) określane też jako kinazy aktywowane stresem (*stress-activated protein kinases*, SAPK) - pośredniczą w działaniu czynników stresowych: cytokin, szoku cieplnego, szoku osmotycznego, są zaangażowane w różnicowanie komórek i ich apoptozę;
3. Izoformy białka p38 – ich funkcja jest zbliżona do kinaz grupy JNK;
4. ERK5 – niedawno zidentyfikowana grupa kinaz, aktywowanych zarówno działaniem czynników stresowych, jak i czynników wzrostu.

Tabela 2. Efekty pobudzenia receptorów CB

Wzrost apetytu i bilansu energetycznego [1]
Hamowanie wydzielania wielu neuroprzekaźników takich jak kwas γ -aminomasłowy (GABA), serotoniny, noradrenaliny, kortykoliberyny, kwasu glutaminowego i pobudzenie wydzielania neuropeptydu Y [1, 50, 51]
Działanie przeciwwymiotne [1]
Działanie uspokajające i przeciwbólowe [1]
Regulacja przebiegu snu
Stymulacja procesów zapamiętywania i uczenia się
Wpływ na neuroprotekcję neuronów [52]
Zwiększenie aktywności metaloproteiny
Obniżanie ciśnienia śródgałkowego
Modulacja czynności układu odpornościowego poprzez zmniejszenie sekrecji cytokin prozapalnych z limfocytów TH1 (obniżenie wydzielania interferonu gamma), zwiększenie wydzielania cytokin z limfocytów TH2 (nasilenie sekrecji interleukiny 4 i 10) [53, 54]

receptorów, które przyłączają endogenne związki. Wydaje się prawdopodobne, że podobny mechanizm dotyczy także Δ^9 -THC i receptorów kannabinoidowych.

Receptory kannabinoidowe CB₂ są zlokalizowane głównie na komórkach hemopoetycznych, keratocytach [48] oraz na powierzchni komórek układu immunologicznego, zwłaszcza limfocytów typu B, makrofagów i monocytów oraz komórek NK [8], można je również znaleźć w śledzionie i migdałkach. Nie odnaleziono tego typu receptorów w ośrodkowym układzie nerwowym, ale znajdują się na zakończeniach nerwów obwodowych.

Białko receptora CB₂ zbudowane jest z 360 aminokwasów i ma podobną strukturę, do receptora CB₁ – 7 domen transbłonowych, odpowiednio po trzy pętle wewnątrz i na zewnątrz komórki. Podobnie jak wcześniej omawiany receptor CB₁, receptor CB₂ jest również związany z białkiem G_i/G_o. Pobudzenie receptorów CB₂ prowadzi nie tylko do zmniejszenia bólu, ale i łagodzenia objawów zapalenia [38].

Działanie kannabinoidów w tkankach obwodowych w dużym stopniu wiąże się z ich wpływem na układ immunologiczny, np. przez zmianę odpowiedzi komórek immunologicznych na cytokiny, lub też z wpływem na produkcję cytokin [55]. Nie udało się do tej pory potwierdzić lokalizacji receptorów CB₁ i CB₂ w skórze człowieka, natomiast receptory tego typu wykryto w obwodowych włóknach nerwowych u zwierząt [39].

Endokannabinoidy

Po odkryciu w błonach komórkowych receptorów kannabinoidowych specyficznie wiążących kannabinoidy prowadzono badania w celu identyfikacji dla tych receptorów endogennych ligandów – endokannabinoidów. Pierwszym odkrytym związkiem tego typu była amidowa pochodna kwasu arachidonowego – arachidonoiletanolamid AEA, który nazwano anandamidem [36]. Anandamid jest endogennym kannabinoidowym

neuroprzekaźnikiem, który wchodzi w skład układu kannabinoidowego wielu organizmów. Po raz pierwszy wyizolowano go w 1992 z mózgu świni [36]. Nazwa związku wywodzi się od sanskryckiego słowa *ananda* oznaczającego szczęście, błogość. Z czasem wykazano, że anandamid jest wytwarzany nie tylko przez neuroony ośrodkowego układu nerwowego, ale również przez tkanki obwodowe różnych gatunków zwierząt. U człowieka jego obecność wykazano m.in. w mózgu, śledzionie, sercu, osoczu, płynie mózgowo-rdzeniowym [1, 8] oraz w monocytach, makrofagach, leukocytach i płytkach krwi [8]. Efekty działania tego związku na OUN wynikają z pobudzenia receptorów CB₁, natomiast pobudzenie receptorów CB₂ związane jest z jego peryferyjnym działaniem między innymi na układ immunologiczny. Związek ten nie jest zatem selektywnym agonistą receptora CB₁, ponieważ wykazuje również zdolność pobudzania receptora CB₂. Anandamid bierze aktywny udział w procesach uczenia i pamięci, odgrywa również pewną rolę w procesach fizjologicznych takich jak przyjmowanie pokarmu czy sen [56]. Związek ten jest ważny w implantowaniu zarodka w fazie blastocysty do macicy [57]. W niskich stężeniach sprzyja podtrzymaniu ciąży, natomiast w wysokich powoduje poronienia. Jego produkcja rośnie w organizmie samicy tuż przed implantacją zarodka i spada w czasie tego procesu. W niskich stężeniach anandamid aktywuje szereg kinaz białkowych, co wpływa na proces implantacji zarodka w macicy [58]. Wysokokaloryczna dieta podnosi jego poziom w wątrobie, który z kolei w tym narządzie podnosi poziom lipogenezy, co wskazuje na powiązanie tego związku z powstawaniem otyłości [40]. W 1998 wykazano jeszcze inną ciekawą właściwość tej substancji, okazało się, że hamuje ona proliferację komórek nowotworowych i z tego względu związki ten i jego pochodne są intensywnie badane pod kątem tego działania [59].

W organizmie człowieka anandamid powstaje z kwasu arachidonowego i fosfatydyloetanoloaminy (PE) [60, 61]. Endogenne anandamid jest obecny w organizmie w małych dawkach i jego aktywność jest bardzo szybko hamowana na skutek degradacji przez hydrolazę amidową kwasów tłuszczowych (FAAH) do etanololoaminy i kwasu arachidonowego [62]. Udało się również wyizolować substancję, która jest specyficznym agonistą receptora CB₂, tzw. palmityloetanoloamid (PEA). Związek ten powstaje w miejscu zapalenia i działa na receptory CB₂, wykazując wpływ przeciwzapalny [63]. Nieco później (1995) odkryto kolejny związek o strukturze lipidowej – 2-arachidonyloglicerol (2-AG), który występuje w niektórych częściach mózgu częściej niż anandamid [62, 64]. Następnie odkryto kolejne związki z tej grupy takie jak: noladine-ether (2-AG ether) [65], wirodhamina (O-arachidonoyletanolamina) [66], endowanilloid (N-arachidonoyldopamina-NADA) [67, 68] oraz prawdopodobnie pochodną anandamidu – oleoetanoloamid (OEA) [69].

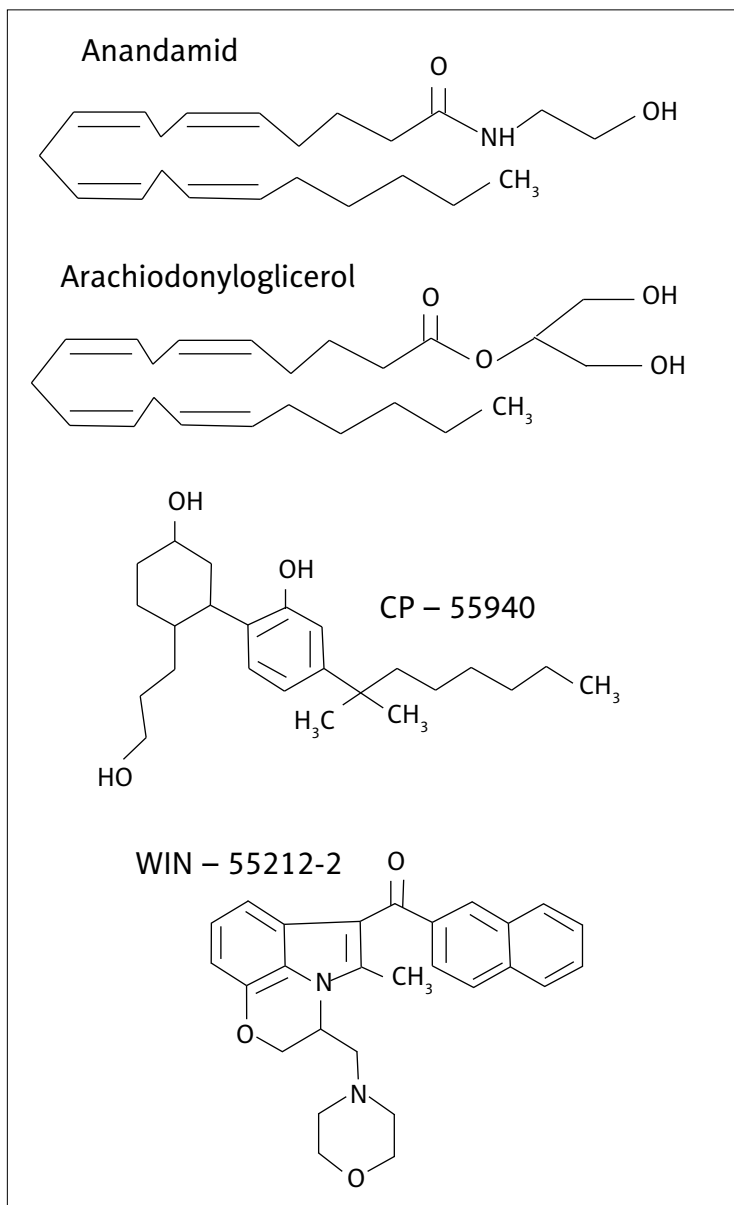
Zainteresowanie endokannabinoidami znacznie wzrosło w ostatnich latach, gdy okazało się, że w niektórych stanach patologicznych, takich jak szok septyczny, krwotoczny, zawał mięśnia sercowego oraz marskość wątroby, stężenie endogennych kannabinoidów, a szczególnie anandamidu gwałtownie wzrasta [70–72].

Obecne w organizmie endokannabinoidy powstają prawdopodobnie razem z receptorami kannabinoidowymi jako naturalna część międzykomórkowych systemów komunikacyjnych. Z biochemicznego punktu widzenia są pochodnymi wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 [73]. Proces ich biosyntezy przebiega w błonie komórkowej neuronów postsynaptycznych z fosfolipidów błonowych przy udziale fosfolipazy C.

Warto zaznaczyć, że tradycyjne neuroprzekaźniki rozpuszczają się w wodzie i są magazynowane w postaci pęcherzyków synaptycznych. Podczas przechodzenia impulsu elektrycznego wzdłuż neuronu z aksonu do terminali presynaptycznych następuje uwolnienie zgromadzonego neuroprzekaźnika. Neuroprzekaźniki uwalniane z pęcherzyków przekraczają niewielką przestrzeń międzykomórkową (szczelinę synaptyczną) i docierają do receptorów postsynaptycznych zlokalizowanych na powierzchni neuronu odbierającego impuls. Endokannabinoidy w przeciwieństwie do klasycznych neuroprzekaźników mają budowę lipidową i z tego powodu nie są rozpuszczalne w wodzie i jednocześnie nie są magazynowane w ziarnistościach synaptycznych. Ich biosynteza i uwolnienie do przestrzeni synaptycznej następuje wskutek depolaryzacji i napływu jonów wapnia [74]. Endokannabinoidy działają jako neuroprzekaźnik wsteczny, hamując uwolnienie neuroprzekaźników takich, jak kwas GABA, kwas glutaminowy, serotonina i noradrenalina. Wydaje się, że działają nie tylko za pośrednictwem receptorów CB₁ i CB₂, gdyż jako związki bardzo lipofilne mogą niespecyficznie wpływać na błonę komórkową. Anandamid na przykład indukuje uwolnienie kwasu arachidonowego z błon [75]. Związki te występujące w mózgu są syntetyzowane i uwalniane pod wpływem stymulacji neuronalnej, a następnie podlegają wychwytowi zwrotnemu przy udziale białka transportującego w synapsach. Po powrotnym dostaniu się do komórek podlegają w nich hydrolizie pod wpływem hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych (FAAH, *fatty acid amide hydrolase*, dla AEA) lub lipazy monoglicerolowej (dla 2-AG) [8].

Rola endokannabinoidów w komunikacji neuronalnej

W latach 90. naukowcy z University of Maryland School of Medicine odkryli pewne zjawisko. W badaniach nad komórkami piramidowymi hipokampa wykazali, że gdy na krótki czas wzrastało stężenie jonów



Rycina 3. Przykładowe struktury omawianych w tekście endokannabinoidów

wapnia w komórce, zmniejszyły się hamujące sygnały z innych neuronów w postaci wyrzutu GABA. Podobne zjawisko zaobserwowano w neuronach mózdzku. Były to niespodziewane obserwacje, które sugerowały, że neurony odbierające sygnał wpływają w pewien sposób na neurony wysyłające go. Było to sprzeczne z tym, co do tej pory sądzono – że w dojrzałym mózgu sygnały przepływają tylko w jednym kierunku od neuronu presynaptycznego do neuronu postsynaptycznego. Wydaje się, że odkryto nowy system komunikacji między neuronami. Ten nowy rodzaj komunikacji neuronalnej nazwano indukowanym depolaryzacją zahamowaniem zahamowania (DSI ang. *depolarization-induced suppression of inhibition*). Aby jednak doszło do DSI, jakiś nieznan neuroprzekaźnik musi przepływać z neuronu postsynaptycznego do uwalniającego GABA neuronu presynaptycznego

Tabela 3. Wpływ endokannabinoidów na układ dokrewny

Dwufazowy wpływ na wydzielanie prolaktyny (PRL), wynika z bezpośredniego pobudzenia receptorów CB ₁ zlokalizowanych w przysadce oraz jednoczesnego pobudzenia aktywności neuronów dopaminergicznych [53-55, 76-78], prowadzi to do przewagi hamującego wpływu kannabinoidów na wydzielanie PRL [56,1]
Hamowanie wydzielania hormonu wzrostu [61, 79]
Hamowanie wydzielania tyrotropiny, poprzez działanie bezpośrednie na przysadkę oraz zahamowanie uwalniania hormonów tarczycy w wyniku bezpośredniego działania na gruczoł tarczowy [57, 80]
Hamowanie wydzielania lutropiny na skutek wpływu na wydzielanie wielu neuropeptydów i neuroprzebieżników w podwzgórze [1, 81-83]
Hamowanie sekrecji estradiolu i progesteronu [61, 84]
Kontrola dojrzewania pęcherzyka Graafa i przebiegu owulacji [1, 85]
Zmniejszenie wydzielania lutropiny i testosteronu u mężczyzn [86, 87]
Hamowanie wydzielania wazopresyny z podwzgórze [88]
Kontrolowanie przebiegu ciąży przez układ EKAN oraz kontrolowanie płodności i zachowań seksualnych poprzez wpływ na wydzielanie gonadotropin i hormonów płciowych [89-91]

i hamować wydzielanie GABA. Znany był fakt, że odwrotna lub wsteczna sygnalizacja przebiega podczas rozwoju układu nerwowego, ale występowanie jej w OUN u dojrzałych osobników było ciekawym odkryciem [7]. Ten typ sygnalizacji może prawdopodobnie ułatwiać różnego rodzaju neuronalne przetwarzanie informacji, trudne lub niemożliwe do realizacji przy zastosowaniu wyłącznie konwencjonalnego przekazywania synaptycznego. Z tego względu ważne było wyjaśnienie procesów związanych z tym przekazywaniem.

Przetem w badaniach nastąpił po odkryciu endokannabinoidu 2-AG, który, jak wykazano, spełnia wszystkie kryteria neuroprzebieżnika. Związki blokujące receptory kannabinoidowe w neuronach presynaptycznych zapobiegają DSI, natomiast związki pobudzające receptory CB₁ naśladują działanie DSI [7]. Potwierdzeniem tej tezy są badania przeprowadzone na transgenicznym myszom

pozbawionych receptorów kannabinoidowych. Wykazano, że w ich organizmach zjawisko DSI nie występuje. Fakt, że receptory CB₁ występują na presynaptycznych zakończeniach neuronów GABA, może wskazywać, że receptory te mają za zadanie przyłączać endokannabinoidy uwalniane z pobliskich neuronów postsynaptycznych i na nie odpowiadać. Podczas następnych badań wykazano, że DSI jest bardzo ważnym mechanizmem związanym z prawidłowym funkcjonowaniem układu nerwowego.

Wykazano, że czasowe stłumienie zahamowania wspomaga formę uczenia się zwaną długotrwałym wzmocnieniem synaptycznym – proces gromadzenia informacji przez zwiększenie wydajności synaps. Taki sposób

magazynowania i przetwarzania informacji przebiega tylko w niewielkiej grupie neuronów, a endokannabinoidy pełnią w tym systemie rolę regulatora, ze względu na fakt, że są rozpuszczalne tylko w tłuszczach, nie dyfundują na większe odległości w wodnym pozakomórkowym środowisku mózgu, a ich efektywny wychwyty i chemiczny rozpad ograniczają ich działanie na małej przestrzeni i w obrębie krótkiego czasu.

Kolejne badania wyjaśniły luki w działaniu endokannabinoidów na poziomie komórkowym. Stwierdzono, że gdy związki te połączą się z receptorami CB₁, mogą powodować blokowanie neuronów presynaptycznych uwalnających neuroprzebieżniki pobudzające. Endokannabinoidy zlokalizowane w zakończeniach neuronów pobudzających w mózdzku wspomagają regulację synaps zaangażowanych w koordynację motoryczną i integrację bodźców z narządów zmysłów. Wpływ ten wyjaśnia zaburzenia koordynacji ruchowej i zmiany w percepcji zmysłowej związanej z paleniem marihuany. Prace prowadzone w Instytucie Maxa-Plancka wykazały, że transgeniczne myszy pozbawione receptorów CB₁ uczą się reakcji warunkowego strachu, lecz – przeciwnie do myszy normalnych – nie potrafią wygasić tej reakcji [7]. Wyniki te wykazują, że endokannabinoidy odgrywają ważną rolę w tłumieniu przykrych uczuć i bólu wywołanego przez przypomnienie wcześniejszych doświadczeń. W związku z tym niska liczba receptorów kannabinoidowych lub zaburzenia uwalniania endokannabinoidów mogą być przyczyną zespołu stresu pourazowego, fobii i różnych form bólu przewlekłego [92].

Neuroprotekcja

Podczas uszkodzenia nerwów dochodzi do aktywacji komórek mikrogleju, które wędrują w miejsca uszkodzenia i uprzątają martwe komórki nerwowe. Badania wykazały, że przy nadmiernym pobudzeniu neuronów przez glutaminian gwałtownie wzrasta stężenie 2-AG, który stymulując receptory CB₂ na komórkach mikrogleju, powoduje nadmierną migrację tych komórek i niszczenie tkanki nerwowej [93]. Podanie kannabidiolu natomiast ochrania tkankę nerwową, a związek ten działa protekcyjnie na komórki nerwowe OUN w wyniku hamowania aktywności receptorów CB₂, ale również w wyniku działania antyoksydacyjnego chroni neurony przed śmiercią komórkową pod wpływem glutaminianów [94]. Ze względu na to działanie uważa się, że kannabinoidy mogą stać się środkami pomocniczymi w chorobie Parkinsona, gdyż mogą ochraniać neurony dopaminergiczne przed degradacją [95]. Prowadzi się również badania kliniczne nad zastosowaniem jednego z syntetycznych kannabinoidów – HU-211 w leczeniu pourazowych uszkodzeń mózgu oraz uszkodzeń w wyniku udarów mózgu.

Kannabinoidy oddziałują na organizm za pośrednictwem błonowych receptorów kannabinoidowych. W stosunku do tych receptorów wykazują odpowiednią stereospecyficzność, która decyduje o sile oddziaływania z receptorem, a w konsekwencji o odpowiednim efekcie terapeutycznym. Obecnie znane są dwa typy receptorów kannabinoidowych – CB₁ i CB₂.

Działanie przeciwbólowe

Wyniki licznych badań potwierdzają doniesienia o skuteczności kannabinoidów w terapii bólu zapalnego i neuropatycznego. Naturalne kannabioidy i endokannabinoidy wykazują działanie przeciwbólowe według mechanizmu mózgowego, rdzeniowego i obwodowego. Z farmakologicznego punktu widzenia mechanizm rdzeniowy i obwodowy jest najbardziej użyteczny, gdyż nie powoduje działania psychotropowego kannabinoidów [8]. Przeciwbólowe działanie kannabinoidów jest wynikiem pobudzania przez te substancje receptorów kannabinoidowych typu CB₁, które, jak wcześniej wspomniano, znajdują się w wielu strukturach mózgu [96]. Najbardziej istotne dla efektu przeciwbólowego kannabinoidów są rejony mózgu takie jak: wzgórze, jądro migdałowe, okołowodociągowa substancja szara oraz brzuszno-dogłowa część rdzenia przedłużonego [97, 98]. W rdzeniu kręgowym działanie przeciwbólowe kannabinoidów jest wynikiem pobudzania przez te związki receptorów pre- i postsynaptycznych CB₁, zlokalizowanych na neuronach rogów tylnych. Naturalne kannabioidy i endokannabinoidy, działając na receptory presynaptyczne modulują uwalnianie, neuromediatorów, co w istotny sposób wpływa na ich działanie przeciwbólowe [99, 100]. Podanie dordzeniowe selektywnego agonisty receptora CB₁ (HU 210) hamuje nadpobudliwość włókien C związaną z potencjalizacją wrażeń bólowych. Po uszkodzeniu tkanki obwodowej uwalniany anandamid pobudza receptory CB₁; równocześnie z anandamidem uwalniany jest z fosfolipidów, PEA, który aktywuje obwodowo receptory CB₂ [101]. Jednoczesne działanie obu związków na receptory CB₁ i CB₂ wykazuje działanie synergistyczne, zmniejszające odczucie bólu przynajmniej 100 razy silniej niż w wyniku działania każdego związku osobno.

Potwierdzeniem przeciwbólowego działania agonistów receptorów CB₁ i CB₂ jest zastosowanie antagonistów tych receptorów, które przy podawaniu wydłużają i nasilają ból spowodowany uszkodzeniem tkanek. Można stwierdzić, że obwodowe receptory CB₁ i CB₂ biorą udział w endogennej kontroli bólu, a miejscowo uwalniane endokannabinoidy (anandamid i PEA) są mediatorami tego działania [102].

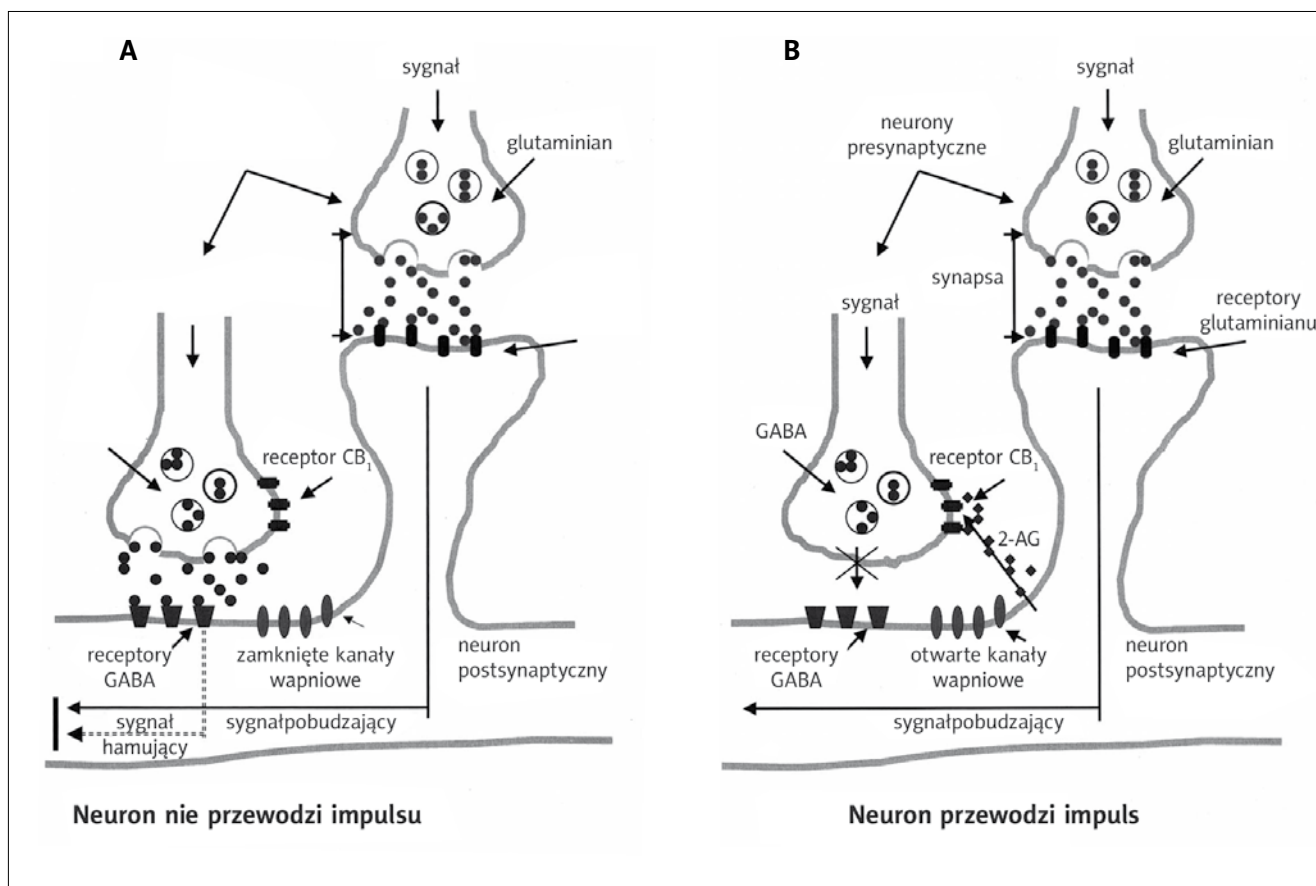
W badaniach klinicznych prowadzonych na chorych z przewlekłym bólem pochodzenia nowotworowego, nienowotworowego i ostrego stwierdzono, że doustne podawanie 5–20 mg. Δ⁹-THC lub równoważnych dawek jego analogów (lewonantradolu) było równe skutecznie jak stosowanie kodeiny w dawkach 50–120 mg. [103–05]. Stosowanie Δ⁹-THC i innych pochodnych wiąże się z wystąpieniem działań niepożądanych wynikających z depresyjnego wpływu tych związków na OUN. Wydaje się, że niepożądane objawy pochodzące z OUN ograniczają możliwość zastosowania tych związków w leczeniu bólu. W celu

obejścia tego problemu próbuje się otrzymać agonistę receptora kannabinoidowego, który nie przechodziłby przez barierę krew-mózg. Jest to dość trudne zadanie ze względu na fakt, że kannabinoidy należą do związków silnie lipofilowych. Znacznym kierunkiem badań jest stosowanie selektywnych agonistów receptora CB₂, gdyż ten receptor nie występuje w OUN i ich obwodowe pobudzenie nie powoduje działań niepożądanych [106]. Poparciem poprawności tego rozumowania są badania przedkliniczne, w których wykazano, że selektywni agonści receptorów CB₂ zmniejszają ostry ból zapalny oraz wykazują działanie przeciwwymiotne, nie powodując działań niepożądanych.

Kannabinoidy w medycynie paliatywnej

Kannabinoidy znalazły zastosowanie w terapii paliatywnej ze względu na zdolność do hamowania nudności, wymiotów, pobudzania apetytu, łagodzenia bólu, działania przeciwdepresyjnego oraz hamowania osłabienia mięśni [107]. Przeciwwymiotne efekty tych związków są mediowane przez receptory CB₁ zlokalizowane w mięśniówce i splotach podśluzówkowych żołądka oraz w dwunastnicy i jelicie grubym. Agoniści receptorów kannabinoidowych CB₁ – nabilon i dronabilon – indukują blokowanie uwalniania acetylocholino i hamują kurczliwość układu trawiennego. Dodatkowo za efekty przeciwwymiotne odpowiedzialne są receptory CB₁ zlokalizowane w grzbietowej części nerwu błędnego pnia mózgu, gdzie umieszczony jest centralny ośrodek przeciwwymiotny [108]. Przeciwwymiotne efekty tych związków są często wykorzystywane w praktyce onkologicznej, w leczeniu skojarzonym z prochloroperazyną, z którą kannabinoidy wykazują synergistyczne efekty przeciwwymiotne [109]. Mimo że dronabilon stosunkowo dobrze redukuje wymioty i nudności u chorych, u których stosuje się chemioterapię, jednak jego działania niepożądane takie jak: senność, zawroty głowy, niepokój związany z niekorzystnym działaniem psychotropowym ograniczają stosowanie tego preparatu. Aby je ograniczyć próbuje się stosować izomer THC, Δ⁸-tetrahydrokannabinol (Δ⁸-THC). Stereochemia tych związków jest identyczna podobnie jak ich właściwości fizykochemiczne i farmakologiczne [110]. Również ich metabolizm w organizmie pacjenta jest bardzo podobny. Główna różnica między tymi dwoma związkami jest taka, że Δ⁹-THC jest łatwo utleniany do biologicznie nieaktywnego kannabinolu, podczas gdy Δ⁸-THC jest bardziej stabilny w organizmie pacjenta i z tego względu siła jego działania

Istnieją nadzieje, że cztery najważniejsze białka układu kannabinoidowego, tzn. receptory CB₁ i CB₂, hydrolaza amidu kwasu tłuszczowego oraz transporter anandamidu, mogą stanowić punkt uchwytu działania dla nowych leków stosowanych w różnych wskazaniach klinicznych, takich jak ból, immunosupresja, choroby naczyń obwodowych, nasilenie lub hamowanie apetytu.



Rycina 4. Schemat sygnalizacji wstecznej, w której biorą udział endogenne kannabinoidy.

A. Do neuronu postsynaptycznego mogą docierać jednocześnie z neuronów presynaptycznych sygnały pobudzające w postaci cząsteczek glutaminianu oraz sygnały hamujące w postaci cząsteczek GABA, efektem takiej stymulacji neuronów postsynaptycznych jest blokowanie sygnału pobudzającego

B. Na skutek zmiany stężenia jonów wapnia następuje pobudzenie syntezy wewnątrzkomórkowego endokannabinoidu, 2-AG, który uwalniany przez neuron postsynaptyczny pobudza receptory kannabinoidowe CB_1 zlokalizowane na neuronach presynaptycznych wydzielających GABA, efektem pobudzenia receptorów CB_1 jest zablokowanie uwalniania hamującego neuroprzekaźnika GABA, co powoduje przekazywanie bez przeszkód sygnału pobudzającego przez neurony postsynaptyczne

terapeutycznego jest znacznie większa [111]. Stosowanie tego związku jest szczególnie korzystne u dzieci, gdyż większość działań niepożądanych Δ^9 -THC zaobserwowano u dorosłych, dlatego Δ^8 -THC może być stosowany u dzieci w wyższych dawkach niż u pacjentów dorosłych.

Badania kliniczne wykazały, że Δ^8 -THC jest skuteczniejszy, w działaniu przeciwwymiotnym niż metoklopramid. Pomimo, że ondansetron i inni antagoniści receptorów HT-3 są obecnie wykorzystywani jako leki z wyboru dla pacjentów, których wymioty i nudności są wywołane chemioterapią, to ze względu na działania niepożądane i wysoką cenę ondansetronu poszukuje się skuteczniejszych leków o działaniu przeciwwymiotnym. Istnieją nadzieje, że pochodne Δ^8 -THC będą tą grupą leków, które spełnią swoje działanie terapeutyczne.

U pacjentów onkologicznych często dochodzi do ubytku masy ciała i jadłowstrętu, który prowadzi do wyniszczenia organizmu. W badaniach klinicznych

fazy III wykazano, że doustne podawanie THC w dawkach dziennych 5,0 mg pacjentom z zaawansowaną chorobą nowotworową pobudza apetyt i przeciwdziała jadłowstrętowi. Wykazano również, że efekty przeciwbólowe kannabinoidów w chorobach nowotworowych były wyraźniejsze niż przy zastosowaniu klasycznych leków przeciwbólowych, gdyż dodatkowo poprawiają one stan psychiczny i nastrój pacjenta. Przykładem może być nabilon, który redukuje depresję, niepokój, lęk, przewlekły ból oraz kurczliwość mięśni [112].

Przeciwnowotworowe działanie kannabinoidów

Przeciwnowotworowe działanie kannabinoidów, podobnie jak ich znaczenie w praktyce paliatywnej, zostało po raz pierwszy zauważone w latach 70. ubiegłego wieku. Zaobserwowano, że dronabinol po podaniu doustnym w sposób istotny statystycznie obniża wzrost komórek nowotworowych [113]. Hamowanie

wzrostu glejaków i nowotworów skóry przez kannabinoidy był wykazany w warunkach *in vitro* i *in vivo* [114]. W następnych latach ten kierunek badań z wykorzystaniem kannabinooidów nie był podejmowany i dopiero w latach 90. ubiegłego wieku wznowiono badania w tym kierunku.

Przeciwnowotworowe efekty tych związków są przede wszystkim związane z aktywacją przez nie receptorów CB₁ i CB₂. Pobudzenie tych receptorów wywołuje wielokierunkowe efekty, które wpływają na stan fizjologiczny i biochemiczny komórek nowotworowych [115, 116]. Do podstawowych efektów tych działań należy zaliczyć: regulację aktywności cykazy adenylowej, regulację aktywności kanałów jonowych (aktywację kanałów potasowych, hamowanie aktywności kanałów wapniowych), regulację wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia, po aktywacji kinazy białkowej C, regulację mitogenu aktywowanego kinazą białkową MAPK (kinaza ta ma podstawowe znaczenie we wzroście, transformacji nowotworowej i apoptozie komórek), bezpośredni wpływ na geny wczesnej odpowiedzi regulujące biosyntezę białek oraz regulację metabolizmu NO przez wzrost aktywności syntazy NO.

Obecnie uważa się, że kannabinoidy wykazują efekt przeciwnowotworowy przez trzy możliwe mechanizmy: indukcję apoptozy [117,118], bezpośrednio na skutek hamowania cyklu komórkowego [119] oraz w wyniku hamowania angiogenezy i przerzutów [120–122].

Indukcja apoptozy. Velasco i wsp. [123] przyjmują, że główny mechanizm działania przeciwnowotworowego kannabinooidów opiera się na podnoszeniu poziomu ceramidu w komórce. Wzrost poziomu ceramidu przebiega w wyniku aktywacji sfingomielinazy i serynopalmitylotransferazy SPT. Wzrost stężenia ceramidu w komórce powoduje aktywację kaskady kinaz RAF1/MAP, których aktywność indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę komórek [124]. Szczegółowe badania wykazały podwójny efekt działania kannabinooidów na komórki glejowe oraz na komórki nowotworowe glejaka mózgu. Zaobserwowano bowiem, że w prawidłowych komórkach glejowych kannabinoidy hamują proces apoptozy natomiast w komórkach rakowych glejaka mózgu następuje aktywacja apoptozy [125, 126].

Hamowanie cyklu komórkowego. Aktywacja receptorów CB₁ hamuje cykl komórkowy między fazami G1-S, w komórkach ssaków, co prowadzi do zahamowania podziałów komórek nowotworowych [127]. Dokładny mechanizm tego działania nie jest zbyt jasny. Wydaje się, że ważną rolę w tym procesie odgrywa aktywacja kaskady Raf1/MAP i redukcja ekspresji dwóch specyficznych receptorów dla czynników wzrostu prolaktyny i neurotrofyny. Takie działanie zostało potwierdzone na komórkach raka prostaty po podaniu AEA i 2-AG [128].

Hamowanie angiogenezy i przerzutów. Jednym z najważniejszych warunków wzrostu nowotworów i tworzenia przerzutów jest formowanie nowych naczyń krwionośnych. Hamowanie tego procesu może w istotny sposób wpływać na wzrost nowotworów. Czynnościowa analiza glejaków i nowotworów skóry na modelu zwierzęcym (myszy) wykazała, że naczynia krwionośne wewnątrz nowotworów, po podaniu kannabinooidów stawały się mniejsze i mniej efektywne w działaniu. Zmiany te były związane z redukcją biosyntezy proangiogenego czynnika wzrostu naczyń krwionośnych VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Dodatkowo, migracja i przeżycie komórek śródbłonna jest obniżane po aktywacji receptorów CB₁ zlokalizowanych w naczyniach śródbłonna, w wyniku tego następuje zahamowanie aktywności matriksowej metaloproteiny-2, która jest odpowiedzialna za procesy wzrostu nowych naczyń i tworzenie przerzutów nowotworowych [129].

Kannabinoidy mają stosunkowo niską toksyczność. LD₅₀ dla wielu gatunków przebadanych zwierząt wynosi często od 100 do kilkaset mg/kg (dawka taka nie została określona dla człowieka). Wydaje się, że na skutek przedawkowania kannabinooidów może nastąpić zawał mięśnia sercowego w wyniku oddziaływania tych związków na naczyniowe receptory CB. Zawał występuje najczęściej w patologicznie zmienionym mięśniu sercowym [130].

Psychostymulujące efekty kannabinooidów znacznie obniżają ich medyczne zastosowanie w onkologii. Z tego względu próbuje się zastosować związki pozbawione działań psychostymulujących, do których należy kwas ajulemikowy. Związek ten ma potencjalne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe bez jakichkolwiek efektów psychotropowych. Kwas ajulemikowy wykazuje zdolność przyłączania się do receptorów CB₁ i CB₂, aktywuje tylko receptory kannabinooidowe rozmieszczone peryferyjnie, gdyż w ograniczony sposób penetruje przez barierę krew-mózg [107].

Rimonabant- antagonist receptoru CB₁

Badania na zwierzętach wykazały, że selektywne antagoniści receptorów CB₁ powodują redukcję tkanki tłuszczowej oraz hamują głód nikotynowy, co może być przydatne w terapii związanej z odstawieniem palenia nikotyny [131]. Poznanie znaczenia receptorów CB₁ w regulacji przyjmowania pokarmów skłoniło badaczy do poszukiwania antagonistów tych receptorów, których można wykorzystać w leczeniu otyłości brzusznej i towarzyszących jej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Pierwszym odkrytym

Prowadzi się badania aplikacyjne próbujące wykorzystać związki kannabinooidowe w terapii takich schorzeń, jak choroba Parkinsona, Hutchinsona, stwardnienie rozsiane, padaczka, schizofrenia, oraz do pobudzania apetytu u chorych w stanie wyniszczenia towarzyszącego AIDS i chorobom nowotworowym

związkiem był rimonabant, selektywny antagonist receptoru CB₁, którego aktywność oceniono na badaniach na zwierzętach i ludziach. Związek ten wpływa na zmniejszenie spożycia cukru [132], zmniejszenie poboru pokarmu, ponadto na procesy biochemiczne przyspieszające metabolizm tłuszczów, w wyniku blokowania receptorów CB₁ zlokalizowanych na komórkach wątroby [133]. Powoduje obniżenie syntezy kwasów tłuszczowych w wątrobie oraz zapobiega jej stłuszczeniu. Innym obwodowym efektem działania rimonabantu jest zwiększenie poboru i metabolizmu glukozy w mięśniach szkieletowych. U myszy z otyłością pokarmową rimonabant obniża stężenie glukozy we krwi i poprawia wrażliwość na insulinę. Związek ten również korzystnie wpływa na profil lipidowy, obniża stężenie triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL oraz zwiększa wskaźnik HDL/LDL [134].

Tkanka tłuszczowa jest organem endokrynnym, którego liczne produkty z komórek tłuszczowych działają niekorzystnie na organizm. W specyficznych komórkach tłuszczowych – adipocytach produkowana jest pewna substancja, która poprawia regulację metabolizmu glukozy i lipidów. Związkiem tym jest adiponektyna [135]. W wyniku blokowania przez rimonabant receptorów CB₁ rozmieszczonych w tkance tłuszczowej następuje zwiększenie produkcji adiponektyny przez tkankę tłuszczową [136]. Na skutek zwiększenia stężenia adiponektyny następuje obniżenie masy ciała, zmniejszenie we krwi wolnych kwasów tłuszczowych, triglicerydów i glukozy. Związek ten wykazuje działanie przeciwcukrzycowe, które wynika ze zwiększania wrażliwości na insulinę, zmniejszania glukoneogenezy wątrobowej oraz zwiększania poboru glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych przez mięśnie [137].

Tabela 4. Wpływ kannabinoidów na układ krążenia

Faza I	Spadek częstości akcji serca i ciśnienia krwi fazy I nie zależy od układu kannabinoidowego. Efektu tego nie obserwowano po dożylnym podaniu naturalnych agonistów kannabinoidowych Δ^9 THC i syntetycznych pochodnych WIN-55.212-2, CP 55.940 [39]. Dodatkowo, efekt ten nie był modyfikowany w wyniku podawania antagonistów receptorów CB ₁ , np. SR 141716A. Mechanizm fazy I polega na aktywacji przez anandamid specyficznych receptorów waniloidowych – TRPV1. Badania wykazały, że anandamid jest endogennym agonistą receptorów waniloidowych.
Faza II	Indukowany anandamidem wzrost ciśnienia krwi również jak w przypadku fazy I nie zależy od udziału układu kannabinoidowego, ze względu na fakt, że faza II nie była modulowana przez antagonistę receptorów kannabinoidowych SR 141716A oraz nie stwierdzono jej występowania po podaniu syntetycznych agonistów receptorów kannabinoidowych WIN-55.212-2 [39]. Wyniki badań wykazały, że faza II zależna jest od dwóch mechanizmów – ośrodkowego i obwodowego. Według najnowszych danych mechanizm odpowiedzialny za indukowany anandamidem wzrost ciśnienia krwi składa się z: wrażliwej komponenty ośrodkowej umiejscowionej w RVLM (obszar brzuszno-boczny rdzenia przedłużonego) oraz zależnej od jonów wapnia komponenty naczyniowej. W fazie tej anandamid działa na kanały wapniowe umiejscowione w mięśniówce naczyń krwionośnych oraz prawdopodobnie na swoiste receptory waniloidowe
Faza III	W fazie III następuje długotrwała hipotensja, która związana jest z pobudzeniem receptorów kannabinoidowych CB ₁ . [9, 17, 40, 80]

Wpływ kannabinoidów na układ krążenia

Kannabinoidy odgrywają pewną rolę w czynności układu krążenia. Jednorazowe podanie THC powoduje częstoskurcz oraz niewielki wzrost ciśnienia krwi [138]. Po wielokrotnym podaniu kannabinoidów może nastąpić obniżenie częstości akcji serca i ciśnienia krwi. Efekt ten jest związany z zahamowaniem nerwów współczulnych i wzrostem aktywności układu parasympatycznego [139]. Wyniki badań wykazują, że w wielu stanach patologicznych takich jak marskość wątroby, zawał mięśnia sercowego, szok septyczny czy krwotoczny następuje wzrost stężenia we krwi endokannabinoidów takich, jak AEA, co często powoduje hipotensję. Sugeruje się, że naturalne endokannabinoidy mogą działać kardio- i neuroprotekcynie, a niska dawka tych związków hamuje rozwój miażdżycy. Badania antagonisty receptorów CB₁ – anandamidu, na modelu zwierzęcym (szczury) wykazały, że związek ten po podaniu dożylnym powoduje kilkusekundowe obniżenie częstości akcji serca, któremu towarzyszy obniżenie ciśnienia krwi, jest to tzw. faza I. W następnym etapie akcja serca wraca do normy, a ciśnienie krwi wzrasta – faza II. Na końcu obserwuje się długotrwałą hipotensję – faza III, której czasami towarzyszy rzadkoskurcz. W tej fazie obserwuje się również spadek całkowitego oporu obwodowego, spadek oporu w tętnicy krezkowej, a także wzrost pojemności minutowej serca oraz wzrost ciśnienia i przepływu krwi w żyłę wrotnej [139]. Szczegółowe badania wykazały, że tylko anandamid wpływa na układ krążenia w tak złożony sposób. Podanie Δ^9 -THC prowadzi do fazy II i III, a syntetycznych pochodnych (WIN-55.212-2, CP-55.940) powoduje jedynie długotrwałą hipotensję i rzadkoskurcz. Należy nadmienić, że wpływ kannabinoidów na ciśnienie krwi zależy w dużym stopniu od drogi ich podania i stężenia substancji czynnej [140–142].

W warunkach fizjologicznych endogenne układy kannabinergiczne nie ma praktycznie żadnego wpływu na regulację układu krążenia [143]. Wpływ na powyższy układ możemy zaobserwować dopiero w warunkach patologicznych. Anandamid i 2-AG są wydzielane z krążących we krwi monocytów i płytek krwi w takich stanach patologicznych, jak szok krwotoczny [144], septyczny [145], marskość wątroby [146] i zawał mięśnia sercowego [147].

Najciekawszym kannabinoidem, który mógłby znaleźć praktyczne zastosowanie w terapii układu krążenia jest CBD. Związek ten nie jest pozbawiony działania neurobehavioralnego, właściwego dla kannabinoidów. Na podstawie prowadzonych badań sugeruje się, że może być selektywnym antagonistą nowego, niezidentyfikowanego śródbłonkowego receptora dla anandamidu, którego pobudzenie prowadzi do hipotensji i rozkurczu naczyń krwionośnych.

Podsumowanie

Wszystkie gatunki kręgowców mają receptory CB₁ i CB₂. System endokannabinoidowy wykształcił się podczas ewolucji około 500 mln lat temu. Przez ten czas układ ten zaadaptował się do pełnienia wielu, niekiedy subtelnych funkcji w OUN. Umieszczenie receptorów kannabidowych w strukturach odpowiedzialnych za złożone czynności motoryczne, uczenie się i pamięć świadczy o ważnej roli, jaką ten układ pełni w naszym organizmie. Obecnie prowadzi się badania aplikacyjne nad wykorzystaniem związków kannabinoidowych w terapii takich schorzeń, jak choroba Parkinsona, Huntingtona, stwardnienie rozsiane, padaczka, schizofrenia, oraz jako związków pobudzających apetyt u chorych w stanie wyniszczenia towarzyszącego AIDS i chorobom nowotworowym. W ostatnich latach w badaniach przedklinicznych i klinicznych próbuje się licznych syntetycznych agonistów i antagonistów receptorów kannabinoidowych o różnej aktywności biologicznej. Badania kliniczne wykazują, że ich zastosowanie w powyższych chorobach będzie bardzo trudne z tego względu, że ich wartość terapeutyczna jest znacznie mniejsza niż działania niepożądane [150].

Zastosowanie kannabinoidów wiąże się z niekorzystnym profilem działań niepożądanych, ich działanie jest niespecyficzne, ponieważ wpływają na cały OUN, powodując między innymi zawroty głowy, senność, problemy z koncentracją, zaburzenia snu, myślenia i widzenia. Dodatkowo zdarzają się również halucynacje, psychozy, depresje i częstoskurcz. Po dłuższym stosowaniu tych związków istnieje ryzyko rozwinięcia się tolerancji na psychotropowe działanie, kannabinoidów, co powoduje znaczne ograniczenie wskazań leczniczych [8]. Z tego względu większe nadzieje dotyczące wykorzystania tego typu związków wiąże się z leczeniem tych schorzeń, w których mechanizmy patofizjologiczne ściśle korelują z układem endokannabinoidowym (szok krwiotoczny, septyczny czy kardiogeny). Istnieją również przypuszczenia, że dokładniejsze poznanie układu kannabinoidowego i jego wzajemnych powiązań z układem krążenia może mieć znaczenie w zapobieganiu i leczeniu schorzeń tego układu.

Jednym ze sposobów ominięcia problemów związanych z działaniem niepożądanym kannabinoidów są prace zmierzające do wprowadzenia związków, które nasilają działania kannabinoidów endogennych. Gdyby się to powiodło, endokannabinoidy mogłyby działać tylko wtedy, kiedy naprawdę byłyby potrzebne i tam gdzie to zaplanowano. W tej chwili prowadzi się badania nad substancjami, które mają zapobiegać rozkładowi endogennego anandamidu. Innym sposobem terapii jest wpływ na system kannabinoidowy w sposób pośredni. Wykazano, że neuroprzekazniki takie jak dopamina, acetylocholina czy glutaminian

w niektórych strukturach mózgu pobudzają syntezę i uwalnianie endokannabinoidów. Z tego względu zamiast próbować oddziaływać bezpośrednio na sam układ endokannabinoidowy, można zaprojektować leki, które będą wpływały na konwencjonalne neuroprzekazniki i wykorzystywały miejscowe różnice ich występowania w układzie nerwowym do uwalniania endokannabinoidów w odpowiednim miejscu.

Piśmiennictwo

- Komorowski J., Stępień H.: *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2007, 61, 99-105.
- Peters H., Nahas G.G.: *Marihuana and medicine*, red.: G.G. Nahas, Humana Press, NJ 1999, 3-7.
- Gray C.: *J. Pharmacother.* 1998, 158 (3), 373-375.
- Gaoni Y., Mechoulam R.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 86, 1646-1647.
- Kogan N.M., Mechoulam R.: *J. Endocrinol. Invest.*, 2006, 29 (3 Suppl), 3-14.
- Pagotto U., Marsicano G., Cota D.,: *Endocr. Rev.*, 2006, 27, 73-100.
- Wilson R.I., Nicoli R.A.: *Science* 2002, 296, 261V, 678-682.
- Karjnik M., Żylicz Z.: *Polska Medycyna Paliatywna* 2003, 2, 123-131.
- Kączkowski J.: *Biochemia roślin* PWN Warszawa 1982.
- Cota D., Marsicano G.,: *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 423-431.
- Cota D., Marsicano G.: *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003, 27, 289-301.
- Harrold J.A.; Williams G.: *Br. J. Nutr.*, 2003, 90, 729-734.
- Bagshaw S.M.: *J Palliat Care*, 2002, 18 (2), 111-122.
- Campbell F.A., Tramer M.R.: *BMJ*, 2001, 323, 13-16.
- Struwe M., Kaempfer S.H.: *J. Pharmacother.* 1993, 27, 827-831.
- Cohen S.P.: *British Medical Journal*. 2008, Jan 8.
- Berry E.M., Mechoulam R.: *Pharmacol. Ther.*, 2002, 95, 185-188.
- Jarvinen T., Pate D.W., Laine K.: *Pharmacol. Ther.*, 2002, 95, 203-220.
- Jones R.T.: *J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 42, 585-635.
- Sevda S., Priola S.: *J Journal of Neurosci.*, 2007, Sep 5, 27 (36), 9537-9544.
- Teixeira-Clerc. F., Julien B.: *Nature Medicine* 2006, 12, 671-676.
- Sarker K.P.: *FEBS Lett.* 2000, 472, 39-44.
- Brothchie J.M.: *Current Opinion in Pharmacol.* 2003, 3, 54-61.
- Sieradzan K.A., Fox S.H.: *Neurology* 2001, 57, 2108-2111.
- Bogshaw S.M.: *J. Palliative Care*, 2002, 433, 139-142.
- Russo E.: *Pain* 1998, 76, 3-8.
- El-Mallakh R.S.: *Headache*, 1997, 27, 442-443.
- Green K.: *Arch. Ophthalmol.* 1998, 116, 1433-1437.
- Thompson A.J., Baker D.: *Neurol*, 2002, 58 (9), 1323-1324.
- Abrams D.I., Leiser R.J.: *J. Pain Symptom Manage*, 2000, 10, 89-97.
- Ohlsson A., Lindgren F.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990, 28, 408-416.
- Pagotto U., Marsicano G., Cota D.: *Endocr. Rev.*, 2006, 27, 73-100.
- Begg M., Pacher P., Bátkai S.: *Pharmacol. Ther.* 106 (2), 133-45.
- Ryberg E., Larsson N., Sjögren S.: *Br. J. Pharmacol.* 2007, 152 (7), 1092-101.
- Glass M., Felder C.C.: *J Neurosci.* 1997, 17, 5327-5333.
- Devane W.A., Harius L.: *Science* 1992, 258, 1946-1949.
- Perwee R.G.: *Life Sci.* 1999, 65, 597-609, 1999.
- Munro S., Thomas K.: *Nature*, 1993, 365, 61-65.
- Griffin G., Fernando S.R.: *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 339, 53-61.
- Osei-Hyiaman D., DePetrillo M., Pacher P.: *J. Clin. Invest.* 2005, 115 (5): 1298-305.
- Demuth D.G., Molleman A.: *Life Sci.* 2006, 78 (6), 549-63.
- Chadee D.N.: *Mol Cell Biol.* 2002, 22, 3, 737-749.
- Chang L., Karin M.: *Nature*. 2001, 410, 6824, 37-40.
- Hazzalin C.A., Mahadevan L.C.: *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002, 3, 1, 30-40.
- Weston C.R., Lambright D.G.: *Science.* 2002, 5577, 296, 2345-7
- Herkenham M.L., Lynn A.B.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 3, 87 (5) 1932-1936.
- Tsou K., Brown S., Sanudo-Pena M.C.: *Neuroscience*, 1998, 83, 123-43.
- Maccarone M., Falciglia K., Di Rienzo M.: *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002, 66: 309-317.
- Pagotto U., Marsicano G.: *Endocr. Rev.*, 2006, 27, 73-100

Kannabinoidy odgrywają pewną rolę w czynności układu krążenia. Wyniki badań wykazują, że w wielu stanach patologicznych, takich jak marskość wątroby, zawał mięśnia sercowego, szok septyczny czy krwotoczny następuje wzrost stężenia endokannabinoidów. Naturalne endokannabinoidy mogą działać kardio- i neuroprotekcynie, a niska dawka tych związków hamuje rozwój miażdżycy.

50. Cota D., Marsicano G., Vicennati V.: *J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003, 27, 289-301.
51. Gamber K.M., Macarthur H., Westfall T.C.: *Neuropharmacology*, 2005, 49, 646-652.
52. Croxford J.L.: *CNS Drugs*, 2003, 17, 179-202.
53. Weiss L., Zeira M., Reich S.: *Autoimmunity*, 2006, 39, 143-151.
54. Ghosh S., Preet A.: *Mol. Immunol.*, 2006, 43, 2169-2179.
55. Molina-Holgado F., Molina-Holgado E.: *FEBS Letter*, 1998, 433, 139-142.
56. Mallet P.E., Beninger R.J.: *Behav Pharmacol.* 1999, 7, 276-284.
57. Piomelli D.: *Nat Med.* 2004, Jan 10 (1), 19-20.
58. Mechoulam R., Fride E.: *The unpaved road to the endogenous brain cannabinoid ligands, the anandamides in "Cannabinoid Receptors"* (ed. R. Pertwee), Academic Press, London 1995, 233-258.
59. De Petrocellis L.: *Pharmacology*, 1998, 95, 8375-8380.
60. Natarajan P.V., Reddy P.C.: *Biochem. Biophys. Acta*, 1982, 712, 342-355.
61. Cadas E., Tamaso D.: *J. Neurosci*, 1997, 17 (4), 1226-42.
62. Sugiyama T., Kondo S.: *Biochem Biophys. Res. Commun.* 1995, 215, 89-97.
63. Klein T.W., Lane B.: *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1998, 225-228.
64. Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L.: *Biochem. Pharmacol.*, 1998, 50, 83-90.
65. Hanus L., Abu-Lafi S., Fride E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 3662-3665.
66. Porter A.C., Sauer J.M., Knierman M.D.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, 301, 1020-1024.
67. Sagar D.R., Smith P.A., Millns P.J.: *Eur. J. Neurosci.*, 2004, 20, 175-184.
68. Huang S.M., Bisogno T., Trevisani M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, 8400-8405.
69. Rodriguez de Fonseca F., Navarro M.: *Nature*, 2001, 414, 209-212.
70. Batkai S., Jarai Z.: *Nat. Med.*, 2001, 7: 827-832.
71. Batkai S., Pacher P., Jarai Z.: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004, 287, H595-H600.
72. Berdyshev E.V.: *Chem. Phys. Lipids*, 2004, 108, 169-190.
73. Kogan N.M., Mechoulam R.: *J. Endocrinol. Invest.*, 2006, 29 (3 Suppl), 3-14, 393-411.
74. Cravatt B.F., Giang D.K.: *Nature*, 1996, 384, 83-87.
75. Desarnaud F., Cadas H., Piomelli D.: *J. Biol. Chem.* 1995, 270: 6030.
76. Fernandez-Ruiz J.J., Munoz R.M., Romero J. i wsp.: *Biochem. Pharmacol.*, 1997, 53, 1919-1927.
77. Burdya G., Lal S., Varro A.: *J. Neurosci.*, 2004, 24, 2708-2715.
78. Murphy L.L., Newton S.C., Dhali J.: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991, 40, 603-607.
79. Rettori V., Aguilu M.C., Gimeno M.F.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 87, 10063-10066.
80. Porcella A., Marchese G., Casu M.A.: *Eur. J. Endocrinol.*, 2002, 147, 255-261.
81. Smith C.G., Smith M.T., Besch N.F.: *Adv. Biosci.*, 1989, 22-23, 449-467.
82. Mendelson J.H., Cristofaro P.: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1996, 23, 765-768.
83. Mendelson J.H., Mello N.K.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1989, 237, 862-866.
84. Asch R.H., Smith C.G.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989, 52, 50-55.
85. Schuel H., Burkman L.J., Lippes J.: *Chem. Phys. Lipids*, 2002, 121, 211-227.
86. Symons A.M., Teale J.D.: *J. Endocrinol.*, 1989, 68, 43P-44P.
87. Schuel H., Goldstein E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 91, 7678-7682.
88. Pagotto U., Marsicano G.: *Endocr. Rev.* 2006, 27, 73-100.
89. Wang J., Paria B.C.: *Biol. Reprod.*, 1999, 60, 839-844.
90. Paria B.C., Dey S.K.: *Chem. Phys. Lipids.*, 2000, 108, 211-220.
91. Paria B.C., Ma W.: *Biol. Reprod.*, 1999, 21, 111-127.
92. Alger E.B.: *Progress in Neurobiology*, 2002, 68, 4, 247-286.
93. Walter L., Franklin A.: *J. Neurosci.* 2003, 23, 1398-1343.
94. Hampson A.J., Grimaldi M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 8268-8273.
95. Croxford J.L.: *CNS Drugs* 2003, 17, 179-202.
96. Herkenham M., Lynn A.B.: *J. Neurosci.* 1991, 11, 563-584.
97. Devane W.A., Hanus L.: *Science*, 1992, 258, 1946-1949.
98. Pertwee R.G.: *Life Sci.* 2000, 65, 597-605.
99. Lichtmann A.H., Martin B.R.: *Brain Res.* 1991, 559, 309-314.
100. Hohmann A.G., Herkenham M.: *Neuroscience*, 1999, 92, 1171-1175.
101. Piomelli D., Giuffrida A.: *Trends Pharmacol. Sci.* 21, 218-224, 2000.
102. Calignano A., La Rana G.: *Nature*, 1998, 394, 277-281.
103. Calignano A., La Rana G.: *Nature*, 1998, 394, 277-281.
104. Campbell F.A., Tramer M.R.: *BMJ*; 2001, 323, 13-16.
105. Noyes, Burn K.F.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989, 18, 84-89.
106. Clermont-Gnamien S., Atlani S., Attal N.: *Presse Med*, 2002, 31 (39), 1840-5.
107. Vanderah T.W., Makriyannis A.: *Current Opinion in Pharmacology*, 2002, 3, 62-68.
108. Guzman M.: *Nat Rev. Cancer*, 2003, 3, 745-755.
109. Di Carlo G., Izzo A. A.: *t. Opin. Investig. Drugs.* 2003, 12, 39-49.
110. De Jong F., Engels F. K.: *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 2886-2891.
111. Mechoulam R.: In *Mechoulam, R. ed. Marihuana. Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects*, Academic Press, New York 1989, 1-99.
112. Schekel C.L.: *Science* 1979, 160, 1467-1469.
113. Grunfeld Y.: *Psychopharmacologia* 1978, 24, 200-210.
114. De Jong F., Engels F.K.: *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 2886-2891.
115. Munson A. E., Hartus I.S.: *J. Natl. Cancer Inst.* 1975, 55, 597-602.
116. Casanova M.L., Blazquez C.: *J. Clin. Invest.* 2003, 111, 43-50.
117. Hawlett A.C., Barth F.: *Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 161-202.
118. Demuth D.G., Molleman A.: *Life Sci.* 2005, 16, 222-226.
119. Galve-Roperh L., Sanchez C.: *Nat. Med.* 2000, 6, 313-319.
120. Sanchez C., De Ceballos M.: *Cancer Res.* 2001, 61, 5784-5789.
121. De Petrocellis L., Melck D.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 8375-8380.
122. Casanova M.L., Blazquez C.: *J. Clin. Invest.* 2004, 238, 122-129.
123. Blazquez C., Casanova. M.L.: *FASEB J.* 2004, 17, 529-531.
124. Blazquez C.: *Cancer Res.* 2004, 64, 5617-5623.
125. Velasco G., Galve-Roperh L., Sanchez C.: *Life Sci.* 2005, 77, 1723-1731.
126. Galve-Roperh L., Sanchez C.: *Nat. Med.* 2000, 6, 313-319.
127. Velasco G., Galve-Roperh L.: *Neuropharmacology* 2004, 47, 315-323.
128. Miklaszewska E., Kamińska B., Konarska L.: *Cell Signal*, 2005, 17, 25-37.
129. De Petrocellis L., Melck D.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 8375-8380.
130. Bifulco M., Laezza C.: *FASEB J.* 2001, 15, 2745-2747.
131. Portella G., Laezza C.: *FASEB J.* 2003, 17, 1771-1773.
132. Grotenhermen F.: *Neurol. Disord.* 2005, 4, 507-530.
133. Panikashvili D.: *Nature* 1989, 413 (6855), 527-31.
134. Arnone M., Maruani J.: *Psychopharmacology*, 1997, 132, 104-106.
135. Ravinet Trillou C., Arnone M.: *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003, 284, R345-R353.
136. Poirier B., Bidouard J.P.: *Diabetes Obes. Metab.* 2005, 7, 65-72.
137. Matsuzawa Y., Funahashi T.: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004, 24, 29-33.
138. Bensaid M., Gary-Boho M.: *Mol. Pharmacol.* 2003, 63, 908-914.
139. Goldstein B.J., Scalia R.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 2563-2568.
140. Kumar R.N., Chambers W.A.: *Anaesthesia*, 2003, 56, 1059-1068.
141. Jones R.T.: *J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 42 (Suppl.11), 585-63S.
142. Pacher P., Batkai S., Kunos G.: *J. Physiol.*, 2004, 558, 647-657.
143. Lake K.D., Compton D.R.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 281, 1030-1037.
144. Niederhoffer N., Szabo B.: *Br. J. Pharmacol.*, 1999, 126, 457-466.
145. Pfitzer T.: *Arch. Pharmacol.* 2005, 371, 9-17.
146. Wagner J.A., Varga K.: *Nature*, 1997, 390, 518-521.
147. Martin-Ruiz R., Arroyo V.: *Gastroenterology*, 2002, 122, 85-93.
148. Ghosh S., Preet A., Groopman J.E.: *Mol. Immunol.*, 2006, 43, 2169-2179.
149. Maccarrone M., Falciglia K., Di Rienzo M.: *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002, 66, 309-317.
150. Pagotto U., Marsicano G., Cota D.: *Endocr. Rev.*, 2006, 27, 73-100.