

Kanabinoidy – charakteristika, rozdelenie, mechanizmus účinku

MUDr. Marián Nečas

Ramsay NHS TC, Boston, Great Britain

Konope bolo po celom svete používané stáročia k úľave príznakov mnohých chorôb. Marihuana obsahuje viac ako 460 známych zlúčenín, z nich 66 má 21-uhlíkovú štruktúru typickú pre kanabinoidy, ktoré sa viažu na kanabinoidné receptory (1). Delíme ich na endokanabinoidy, fyto-kanabinoidy a synteticky pripravené kanabinoidy. Objav kanabinoidných receptorov, ich exo- a endogénnych ligandov ako aj spoznanie mechanizmu syntézy, transportu a degradácie týchto retrográdnych messengerov nám otvára možnosť zužitkovania týchto znalostí a použitia týchto „nových neurochemických nástrojov“ k vytvoreniu nových liekov (2). Agonistom aktivované kanabinoidné receptory modulujú nociceptívne prahy, inhibujú uvoľňovanie prozápalových molekúl a vykazujú synergické účinky s ostatnými systémami, ktoré pôsobia analgeticky, najmä endogénny opioidný systém. Zosumarizovanie doterajších vedomostí o účinku kanabinoidov ako aj ich potenciálneho medicínskeho využitia tvorí dlhý zoznam definujúci kanabinoidy ako molekuly vykazujúce široké spektrum aktivít.

Kľúčové slová: kanabinoidy, tetrahydrokannabinol, THC, kanabinoidné receptory, anandamid.

Cannabinoids – characteristics, classification, mechanism of action

Cannabis has been utilised for centuries throughout the world to alleviate symptoms of many diseases. Marihuana is known to contain more than 460 compounds, of which more than 60 have the 21-carbon structure typical of cannabinoids, which bind to cannabinoid receptors (1). They are known as endocannabinoids, phytocannabinoids and synthetic cannabinoids. The discovery of cannabinoid receptors, their endogenous ligands, and the machinery for the synthesis, transport, and degradation of these retrograde messengers, has equipped us with neurochemical tools for novel drug design (2). Agonist-activated cannabinoid receptors, modulate nociceptive thresholds, inhibit release of pro-inflammatory molecules, and display synergistic effects with other systems that influence analgesia, especially the endogenous opioid system. Summary of the so far knowledge of cannabinoids' effects and their potential medicinal use makes a rather long screed defining them as molecules showing board spectrum of activities.

Key words: cannabinoids, tetrahydrocannabinol, THC, cannabinoid receptors, anandamid.

Paliat. med. liec. boles., 2011, 4(2): 57–60

Hoci súčasná laická popularita kanabinoidov stojí v ich užívaní ako rekreačných drog s psychotropnými účinkami a extrakty z rastliny konope siata ako aj syntetické kanabinoidy sú stále považované za nelegálne substancie, preklinické a klinické štúdie ukazujú, že ich použitie v liečbe rôznych ochorení a stavov spojených napríklad s chronickou bolesťou môže byť veľmi účinné. V laboratórnych testoch sa ukazuje, že spôsobujú behaviorálnu analgéziu a potláčajú neurotransmisiu bolesti, z čoho je pravdepodobné, že prirodzené – telu vlastné kanabinoidy, tzv. endokanabinoidy, prirodzene slúžia k modulácii bolesti. Konzumácia fyto-kanabinoidov fajčením, pitím či jedením môže spôsobovať eufóriu, relaxáciu a všeobecný stav pohody ako aj zmeny vo vnímaní času. Nadmerné konzumovanie môže vyvolať halucinácie, anxiétu, depresiu a psychózy. Agonistom aktivované kanabinoidné receptory modulujú nociceptívne prahy, inhibujú uvoľňovanie prozápalových molekúl a vykazujú synergické účinky s ostatnými systémami, ktoré pôsobia analgeticky, najmä endogénny opioidný systém(2). Agonisti kanabinoidných receptorov vykazujú terapeutický úžitok v zmysle protizápalového pôsobenia, pri liečbe neuropatickej bolesti –

da pri stavoch, ktoré sú mnohokrát refraktérne voči štandardnej liečbe(2). Hoci psychoaktívne účinky týchto molekúl mierne spomaľujú progres v štúdiu účinkov kanabinoidov pri mechanizmoch bolesti, preklinický výskum v tejto oblasti progreduje pomerne rýchlo. Zosumarizovanie doterajších vedomostí o účinku kanabinoidov ako aj ich potenciálneho medicínskeho využitia tvorí dlhý zoznam definujúci kanabinoidy ako molekuly vykazujúce charakteristiky analgetické, antispastické, protikŕčové, protitremorové, antipsychotické, protizápalové, antioxidantné, neuroprotektívne, antiemetické, apetít stimulujúce, majúce potenciál uľaviť od migrény, antitumorózne (endokanabinoid anandamid inhibuje proliferáciu bb. nádorov prsníka, gliómov) (3, 4), hrajú úlohu v implantácii skorých štádií embrya vo forme blastocysty v maternici, majú význam v pamäti, správaní ako jedenie, spánok, motivácia a radosť (5, 6).

Kanabinoidy sú skupina terpenofenolických molekúl nachádzajúcich sa v rastline Cannabis sativa L, z ktorej sa získava surová droga marihuana zložená z usušených a rozomletých listov, plodov alebo kvetov rastliny (*Cannabis* sp.). Marihuana obsahuje viac ako 460 známych zlúčenín, z nich 66 má 21-uhlíkovú štruktúru typickú pre kanabinoidy,

ktoré sa viažu na kanabinoidné receptory (1). Ich molekulárna hmotnosť je pomerne nízka (okolo 300 Daltonov). Prirodzene sa nachádzajú aj v živočíšnej ríši v nervovom a imunitnom systéme. Kanabinoidy sú látky rozpustné v alkohole a v tukoch. V tele sú metabolizované v pečeni najmä cytochrómom P450 – oxidázami so zmiešanou funkciou, z nich najmä podtypom CYP 2C9. Preto ich účinok v tele môže byť predĺžený, ak sa podajú inhibítory CYP 2C9. Niektoré sa okrem tejto spomínanej degradácie v pečeni ukladajú aj v tuku. Delíme ich na endokanabinoidy, fyto-kanabinoidy a synteticky pripravené kanabinoidy. Najviac preštudované fyto-kanabinoidy sú tetrahydrokannabinol (THC), kanabidiol (CBD) a kanabinol (CBN). Medzi ďalšie známe fyto-kanabinoidy patria: kanabigerol (CBG), kanabidivarin (CBDV), kanabigerovarin (CBGV), kanabivarin (CBV), tetrahydrokanabivarin (THCV), kanabichromevarin (CBCV), kanabigerol monoetyl éter (CBGM), kanabicyclol (CBL), kanabichromen (CBC).

Endokanabinoidy

Podobne ako pri výskume opioidného endogénneho systému, objav receptorov endogénneho kanabinoidného systému viedol k identifikácii endogénnych ligandov, tzv. endokanabinoidov (7).

Arachidonyl etanolamid (AEA) bol izolovaný ako prvý endogénny kanabinoid v laboratóriu Rafaela Mechoulama analytickým chemikom Lumírom Ondřejom Hanušom a americkým molekulárnym farmakológom Wiliamom Anthony Devane-om v roku 1992 a bol nazvaný ako anandamid, zo Sanskritského „ananda“ – dokonalé šťastie, blaho (8). Endokanabinoidy pôsobia ako retrográdne neurotransmitery. Nie sú skladované vo vezikulách, ale rýchlo syntetizované de novo z lipidových prekursorov postsynaptickej membrány (9). Ich tvorba vyúsťuje prinajmenšom z dvoch signálnych dráh (10). Presynaptické uvoľnenie neurotransmiteru stimuluje postsynaptický receptor viazaný s G proteínom, čo aktivuje fosfolipázu C (PLC) a sled reakcií vedúcich k syntéze jednotlivých endokanabinoidov. Endokanabinoidy potom difundujú cez synaptickú štrbinu a viažu sa na presynaptické CB receptory, ktoré sú negatívne spriahnuté s membránovými kalciovými kanálmi. Doposiaľ je známych sedem domnelých endokanabinoidov: Anandamid (arachidonyl etanolamid, AEA), Dihomo-g-linolenoyletanolamid (HEA), Docosatetraenoyletanolamid (DEA), Noladin éter, Virodamin, N-Arachidonyldopamin (NADA), 2-Arachidonylglycerol (2-AG).

Endokanabinoidy alebo endogénne kanabinoidy sú skupinou bioaktívnych lipidov, ktoré aktivujú kanabinoidné receptory s následnými účinkami v zmysle modulácie neurálnej transmisie. Sú prítomné len v malých množstvách v mozgu a iných tkanivách, kde sa podieľajú na regulácii rôznych mozgových funkcií, ako je napríklad percepcia bolesti, nálada, chuť do jedla, pamäť. Exogénne podanie kanabinoidnej substancie, či už prírodzenej alebo synteticky pripravenej, kopíruje účinky endogénnych kanabinoidov. Endokanabinoidy majú submikromolárnu afinitu ku kanabinoidným receptorom a účinkujú ako retrográdne signálne molekuly na synapsách (11). Napriek veľkej podobnosti v ich chemických štruktúrach sú jednotlivé endokanabinoidy syntetizované vlastnými biochemickými cestami. Sú syntetizované lokálne podľa potreby na postsynaptických zakončeniach, čo vyžaduje influx Ca^{2+} , a sú uvoľňované vo vybraných oblastiach, aby aktivovali presynapticky uložené kanabinoidné receptory nachádzajúce sa v špecifických malých oblastiach týchto zakončení (12). Škodlivé (bolestivé) stimulačné zvyšujú uvoľňovanie endokanabinoidov (13), čo podporuje tvrdenie, že sa podieľajú na modulácii bolesti. Prvý izolovaný endokanabinoid (izolovaný z bravčového mozgu) bol anandamid – AEA (14). Anandamid sa podieľa na bolesti, príjme potravy, pamäti ako aj fertilitate. AEA sa syntetizuje enzymaticky v oblastiach mozgu, kde sa podieľa na procesoch pamäti, vyšších

myšlienkových procesoch a pôsobí aj v oblastiach, ktoré kontrolujú pohyb. Chemicky ide o amidový derivát kyseliny arachidónovej a etanolamínu (15, 16). Po uvoľnení z postsynaptického zakončenia sa AEA interaguje s presynapticky sa nachádzajúcimi kanabinoidnými receptormi. Je urýchlene odstránený zo synaptického priestoru vysoko afinitným transportným systémom nachádzajúcim sa v neurónoch a astrocytoch. Keď sa takto dostane intracelulárne, je potom hydrolyzovaný hydrolázou amidov mastných kyselín (FAAH) – na intracelulárnu membránu viazaným enzýmom. FAAH je exprimovaná vo vysokých koncentráciách v cerebelle, hypokampe a neocortexe – v somatodendritických regiónoch neurónov nachádzajúcich sa postsynapticky od axonálnych zakončení, kde sú CB1 receptory exprimované. CB1 receptory a FAAH majú tesnú vzájomnú komplementárnu anatomickú distribúciu (17). Ďalšie endogénne kanabinoidné ligandy sú 2-AG, noladin éter, virodamin, NADA (13, 18). AEA je ale z nich doposiaľ najviac preštudovaný. 2-AG je produkovaný neurónmi a inými nervovými bunkami „od stimulácie závislým“ spôsobom a podlieha rýchlej biologickej inaktivácii cestou transportu intracelulárne, kde je hydrolyzovaný (18). Noladin je endokanabinoid, ktorý sa viaže na CB1 receptor a podieľa sa na prenose signálov ohľadom príjmu potravy a riadenia telesnej váhy (19). Virodamin je parciálny agonista s in vivo antagonistickou aktivitou na CB1 receptore, ale účinkuje ako plný agonista CB2 receptora. NADA aktivuje CB1 a VR1 receptory, kde preukazuje kanabinomimetické účinky ako analgézia po jeho systémovej administrácii. Interaguje s FAAH a anandamidovým transportérom.

Kanabinoidné receptory

Prvotné štúdie vysvetľovali priamy vzťah psychoaktivity kanabinoidov s ich schopnosťou rozrušiť umelé lipidové membrány, takže sa predpokladalo, že pôsobia cestou nešpecifických membránových interakcií a nie cestou väzby na špecifické receptory (20). Neskoršie pokusy s kanabinoidmi s chirálnymi stredmi, biologické skúšky merajúce adenylát cyklázovú aktivitu a rádioaktívne označené syntetické kanabinoidy poukázali na to, že ich účinky boli mediované receptoricky (20). Biologické účinky kanabinoidov sú mediované ich väzbou a ďalšou aktiváciou kanabinoidných receptorov. Doposiaľ boli identifikované štyri podtypy týchto receptorov. Ďalej boli identifikované aj podtypy CB1 receptora ako CB1A (21) a zrejme existujú ďalšie ešte neobjavené kanabinoidné receptory. Kanabinoidné receptory sú receptory viazané na G_i/o -proteín ukotvené v buncovej membráne. Štrukturálne ide o sedem transmembránových

závitov s intra- a extracelulárnymi slučkami, ktoré sú funkčne zainteresované v transdukcii signálu. CB2 receptor sa nachádza najmä v imunitnom systéme, ale bol popísaný jeho výskyt aj v iných oblastiach ako napríklad na keratocytoch (22). Na druhej strane CB1 receptor, ktorý je najviac preštudovaným kanabinoidným receptorom, sa vysoko koncentrovane nachádza v mozgu, ale v menších množstvách aj v mieche a periférnom nervovom tkanive (v oblastiach dôležitých pre percepciu bolesti). CB1 receptory boli popísané aj v endoteliálnych bunkách, utere a iných tkanivách. Najväčšia koncentrácia ich výskytu bola popísaná v cortexe, bazálnych gangliách, hypokampe, cerebelle, a nižšie koncentrácie v oblasti jadier mozgového kmeňa. Nachádzajú sa v oblastiach, ktoré sa podieľajú na nociceptívnej percepcii ako je talamus a amygdala (23). Takisto sa nachádzajú v strednom mozgu v PAG a v substancii gelatinosa miechy, kde prijímajú signály prichádzajúce z primárnych aferentných neurónov, čo sú kľúčové oblasti podieľajúce sa na modulácii nociceptívnej informácie (24). V predĺženej a chrbtícovej mieche, teda v oblastiach podieľajúcich sa na prenose bolestivej informácie, sa vyššie koncentrácie CB1 nachádzajú najmä v povrchových vrstvách dorzálnych rohov a v dorzolaterálnom funikule chrbtícovej miechy (16). CB1 receptory dorzálnych rohov chrbtícovej miechy sú predominantné v interneurónoch, v laminách I, II, a vnútornej III, ako aj v lamina X (25). CB1 receptory sú syntetizované v neurónoch ganglií dorzálnych rohov (u potkanov) (26) a tieto receptory sú potom transportované centrálné do oblasti povrchových vrstiev dorzálnych rohov, ako aj periférne smerom k zakončeniam periférnych sensorických nervov (27). CB1 receptory sú exprimované len na malom percente C vlákien, zatiaľ čo väčšina je exprimovaná na axónoch neurónov väčšieho priemeru ako sú myelinizované A δ vlákna (28). Táto anatomická distribúcia CB1 receptorov je v súlade s ich funkciou modulácie percepcie bolesti na periférnej ako aj centrálnej (spinálnej aj supraspinálnej) úrovni. Kanabinoidné receptory sú aktivované kanabinoidmi, ktoré sú prirodzene produkované v tele (endokanabinoidy), prijaté resp. vpravené do tela z vonkajšieho prostredia vo forme produktov konope (fytoakanabinoidy), alebo laboratórne syntetizovanými kanabinoidmi. Po tom, ako je receptor obsadený ligandom, sa aktivujú mnohé intracelulárne dráhy signálneho prenosu. Väzba ligandu s receptorom aktivuje „podjednotku a“ G proteínu (výmenou GTP za GDP), ktorá potom disociuje a ovplyvňuje kaskádu ďalších signálnych dejov (29). Prvotne sa myslelo, že aktivácia G_i proteínu inhibuje adenylát cyklázu (a tým tvorbu druhotného mesengera-cAMP) a pozitívne ovplyvňuje

dovnútra otvárajúce sa draslíkové kanály (Kir) (30). Dodatočne sa experimentálne dokázalo, že sa na tomto procese podieľajú aj iné káliové a kalciové kanály, proteín kináza A a C, Raf-1, ERK, JNK, p38, c-fos, c-jun a mnohé ďalšie (31). Prvý kanabinoidný receptor (CB1R) bol objavený v roku 1990 (32) a druhý receptor (CB2R) bol vyklonovaný v roku 1993 (33). Niektoré kanabinoidy sa viažu s menšou afinitou aj na iné receptory ako je vanilloidný receptor TRPV1, na ktorom je aktívny kapsaicín (34). Nedávne dôkazy potvrdili, že aj nový receptor GPR55 môže byť špecificky obsadzovaný kanabinoidmi (35). CB1R je jeden z najbežnejších receptorov spárovaných s G proteínom v centrálnom nervovom systéme (CNS). Tieto receptory boli doposiaľ popísané pri cicavcoch, vtákoch, rybách a plazoch (36).

Mechanizmus účinku

Aktivované CB1 receptory sa párujú s Gi/o proteínmi, inhibujú adenylát cyklázu, znižujú tok Ca^{2+} a zvyšujú tok K^{+} ako aj zvyšujú mitogénom aktivovanú proteín kinázovú aktivitu (37). Presynaptická lokalizácia CB1 receptorov indikuje, že kanabinoidy modulujú uvoľňovanie neurotransmiteru z axonálnych zakončení. Ich účinok na funkciu synapsy pozostáva z inhibície uvoľňovania rôznych neurotransmiterov, ako aj z inhibície elektrickej aktivity fenoménom depolarizácie (38). Neurotransmitery, ktorých uvoľňovanie je inhibované aktiváciou kanabinoidných receptorov, sú L-glutamát, GABA, noradrenalín, dopamín, serotonín a acetylchólin. A tak v závislosti od charakteru konkrétneho presynaptického terminálu, endokanabinoidy indukujú buď supresiu inhibície (DSI), alebo supresiu excitácie (DSE) (39). CB1 receptorové antagonisti blokujú DSI aj DSE.

Ale ak agonista CB1 receptora zotrúva na väzbe s receptorom dlhšie, tento fenomén depolarizácie je blokový tzv. oklúziou (40) a inhibičné účinky sú krátkodobé a prechodné. Toto je vysvetlenie, prečo všetci agonisti kanabinoidných receptorov nemôžu vykonávať rovnaké fyziologické účinky ako lokálne uvoľnené endokanabinoidy. Keďže oni spôsobujú dlhotrvajúcu aktiváciu CB1 receptorov vo všetkých mozgových regiónoch, ich všeobecný efekt je perzistentná inhibícia uvoľňovania neurotransmiteru z nervových zakončení, na ktorých sú exprimované CB1 receptory, čoho následkom je ich dočasná oklúzia, ktorá zabraňuje vzniku DSI a DSE fenoménov. Naopak, endokanabinoidy sa podieľajú na rýchlej modulácii synaptickej transmisie v CNS cestou retrográdnych signálnych prenosov, ktoré ovplyvňujú synapsy lokálne s inhibičnými účinkami na uvoľňovanie excitačných ako aj inhibičných neurotransmiterov, ktoré pretrvávajú len niekoľko desiatok sekúnd. Práve toto môže

byť dôležité pre kontrolu neurálnych signálových prenosov ako je napríklad nociceptívna signalizácia. Aktivácia kanabinoidných receptorov inhibuje GABA-ergnú synaptickú transmisu v množstve CNS regiónov, ktoré sa podieľajú na prenose nociceptívnych signálov ako napríklad amygdala, PAG, RVM a povrchové oblasti dorzálnych rohov (23, 41). Depolarizácia postsynaptických neurónov vedie k DSI inhibíciou uvoľňovania GABA. Hoci cestou kanabinoidných receptorov mediovaná inhibícia glutamátergnej transmisie bola popísaná v niekoľkých mozgových oblastiach, ako sú napríklad PAG neuróny, jej prítomnosť nebola potvrdená v miestnych dorzálnych rohoch (41).

Aktivácia kanabinoidných receptorov

Účinky agonistov kanabinoidných receptorov v CNS zahŕňajú zmeny v psychomotorickom správaní, poruchy krátkodobej pamäti, eufóriu, depresiu, stimuláciu apetítu, antiemetické účinky a antinociceptívne účinky (42). Použitie prirodzených alebo syntetických agonistov kanabinoidných receptorov sa ukázalo terapeuticky účinné pri množstve patologických stavov, ako je bolesť (najmä neuropatická), anxieta, glaukóm, nauzea, emesis, svalové spazmy, atď. (2). Čo sa týka ich účinku pri bolestivých stavoch, bolo dokázané na mnohých modeloch akútnej aj chronickej bolesti v experimentoch, že agonisti kanabinoidných receptorov majú antinociceptívne a antihyperalgické účinky na periférnej aj CNS (spinálnej aj supraspinálnej) úrovni (43). Kanabinoidné receptory a endokanabinoidy sa nachádzajú všade od senzorických nervových zakončení až po mozog (44). Agonisti kanabinoidných receptorov modulujú nociceptívne prahy reguláciou neuronálnej aktivity (45), ale pôsobia úľavu od bolesti aj ich účinkami na nenervových tkanivách. CB1 receptor sa podieľa na zoslabovaní synaptického prenosu a podiel endokanabinooidov na periférnom analgetickom účinku sa pripisuje ich neuronálnemu mechanizmu účinkujúcemu cestou CB1 receptorov exprimovaných primárnymi aferentnými neurónmi. Posledné výskumy ukazujú, že CB1 receptory sa nachádzajú aj na mastocytoch a že sa zrejme podieľajú aj na protizápalových účinkoch. Aktivované CB1 receptory na mastocytoch indukujú trvalú eleváciu cAMP, čo ďalej spôsobuje supresiu degranulácie (46). Hoci na druhej strane CB2 receptory sa tradične spájali s periférnymi účinkami kanabinooidov, najmä modulácie imunologických odpovedí, takisto prispievajú k antinocicepcii inhibíciou uvoľňovania prozápalových faktorov cestou ich vplyvu na neneuronálne bunky nachádzajúce sa v blízkosti nociceptívnych neuronálnych zakončení. CB2 receptory sú exprimované

na niekoľkých typoch buniek podieľajúcich sa, resp. zúčastňujúcich sa na zápalovej reakcii ako aj na ďalších imunokompetentných bunkách. Preto aktivácia CB2 receptorov vedie k antinociceptívnym odpovediam v situáciách zápalovej hyperalgie a neuropatickej bolesti (27). Pravdepodobné mechanizmy tohto CB2 mediovaneho účinku zahŕňajú oslabenie NGF-indukovanej degranulácie mastocytov ako aj oslabenie akumulácie neutrofilov, teda dejov, ktoré sú známe svojím prispievaním k vzniku zápalovej hyperalgie (47). Preto, keďže aktivácia CB1 receptorov je spojená s centrálnymi vedľajšími účinkami ako sú ataxia a katalepsia, sa má za to, že agonisti CB2 receptorov majú potenciál v liečbe bolesti bez toho, aby vyvolávali tieto centrálné mediovane nežiaduce účinky (2). Ďalej sa vie, že CB2 receptory vykazujú iné, novoobjavené účinky v zmysle kontroly bolesti. CB2 mediovane účinky pozostávajú z nepriamej stimulácie opioidných receptorov nachádzajúcich sa v primárnych aferentných dráhach (22). A tak kanabinoidy môžu modulovať hyperalgické stavy rôznych príčin a takisto sú účinné aj pri bolesti zápalového pôvodu ako aj neuropatickej bolesti (48), čo sú stavy veľmi často refraktérne na liečbu.

DSI, z anglického depolarization-induced suppression of inhibition, depolarizáciou indukovaná supresia inhibície, je klasický elektrofyziologický príklad endokanabinoidnej funkcie v centrálnom nervovom systéme. DSI bol objavený v roku 1992 v neurónoch cerebella a hipokampa. Je to pomerne všadeprítomný fenomén v mozgu a bol demonštrovaný napríklad v bazálnych gangliách, cortexe, amygdale či hypotalame (49). Po depolarizácii a následnom uvoľnení endogénnych kanabinooidov z depolarizovaného neurónu tieto difundujú k okolitým neurónom a viažu sa na a aktivujú CB1 receptory, presynapticky, aby redukovali uvoľnenie neurotransmiteru (GABA) (50).

Na postsynaptickej membráne sa neobjavili žiadne zmeny, ktoré by menili schopnosť postsynaptickej bunky odpovedať na GABA počas DSI. Tá je teda mediovaná retrográdne pôsobiacim synaptickým messengerom, ktorého syntéza a uvoľnenie sú stimulované depolarizáciou daného neurónu. Tento messenger potom difunduje smerom naspäť k presynaptickej bunke, kde spôsobuje redukcii uvoľnenia neurotransmiteru (GABA) (51). CB1 receptor má veľmi veľkú účasť v DSI a je jasné, že endokanabinoidy sú mozgové mediátory DSI (51). CB1 receptor sa nachádza v mozgu všade tam, kde sa pozorovala DSI, hlavne v GABA-ergných presynaptických zakončeniach. Objav, že DSI je mediovaná endokanabinoidmi, konečne vysvetlil, prečo CB1 receptor a endokanabinoidy sú veľmi husto distribuované v mozgu (49). DSI je veľmi

bežná forma krátkodobej neuronálnej plasticity a je jasné, že musí byť mediovaná v mozgu veľmi bežne sa nachádzajúcim neurotransmitterom (2). Úloha endokannabinoidov ako anandamid alebo 2-arachidonyl glycerol v tomto spôsobe signalizácie je veľmi logická, keďže obe tieto molekuly môžu byť syntetizované relatívne ľahko z lipidov plazmatickej membrány – fundamentálnej zložky všetkých buniek. DSI je preto považovaný za primárny kortikálny proces mediovaný endokannabinoidmi a zrejme sa bude podieľať na mnohých formách kortikálnej plasticity a synaptického zosilnenia (tzv. long term potentiation) – jedného z hlavných celulárnych mechanizmov učenia a pamäte (52). Pri experimentoch sa potvrdilo, že tak, ako môže byť depolarizáciou potlačená inhibícia, môže po depolarizácii dôjsť k dočasnému potlačeniu excitácie (51). Tento fenomén bol analogicky nazvaný DSE a od DSI sa odlišuje len v neurotransmiteri, ktorého uvoľnenie je potlačené depolarizáciou. Tak ako pri DSI ide o GABA, pri DSE je redukované uvoľnenie glutamátu (53). DSE fenomén ale zostáva zatiaľ veľmi neprebádanou oblasťou s oveľa väčším množstvom nejasností v porovnaní s DSI.

Literatúra

- Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Report on Cannabis. 1998.
- Manzanas J, Julian MD, Carrascosa A. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol*. 2006 July; 4(3): 239–257.
- Pushkarev VM, Kovzum OI, Tronk MD. Antineoplastic and apoptotic effects of cannabinoids. N-acyl ethanolamines: protectors or killers? *Experimental Oncology* 2008; 30: 1, 6–21.
- De Petrocellis L, Melck D, Palmisano A, Bisogno T, Laezza C, Bifulco M, Di Marzo V. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998; 95(14): 8375–80.
- Piomelli D. THC: moderation during implantation. *Nat. Med.* 2004; 10(1): 19–20.
- Mahler SV, Smith KS, Berridge KC. Endocannabinoid hedonic hotspot for sensory pleasure: anandamide in nucleus accumbens shell enhances 'liking' of a sweet reward. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(11): 2267–78.
- Di Marzo V. A brief history of cannabinoid and endocannabinoids pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 134–40.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946–9.
- Jhaveri MD, Richardson D, Chapman V. Endocannabinoid metabolism and uptake: novel targets for neuropathic and inflammatory pain. *Br J Pharm* 2007; 152: 624–3.
- Wang, J, Ueda N. Biology of endocannabinoid synthesis system. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2009; 89 (3–4): 11.
- Walker JM, Krey JF, Chu CJ, Huang SM. Endocannabinoids and related fatty acid derivatives in pain modulation. *Chem Phys Lipids* 2002; 121(1–2): 159–72.
- Anthony J, Warner L, Kessler R. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substance and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1994; 2: 244–268.
- Walker JM, Krey JF, Chu CJ, Huang SM. Endocannabinoids and related fatty acid derivatives in pain modulation. *Chem Phys Lipids*. 2002; 21: 159–172.
- Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992; 258: 1946–1949.
- Cadas H, di Tomaso E, Piomelli D. Occurrence and biosynthesis of endogenous cannabinoid precursor, N-arachidonyl phosphatidylethanolamine, in rat brain. *J Neurosci*. 1997; 17: 1226–1242.
- Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz JC, Piomelli D. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature* 1994; 372: 686–691.
- Elphick MR, Egertova M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001; 356: 381–408.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 1995; 50: 83–90.
- Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Shalev DE, Kustanovich I, Vogel Z, Mechoulam R. 2-Arachidonyl glyceryl ether, a novel endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci*. 2001; 98: 3662–3665.
- Pertwee R. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharm* 2006; 147: S161–S171.
- Shire D, Carillon C, Kaghad M, Calandra B, Rinaldi-Carmona M, Le Fur G, Caput D, Ferrara P. An amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing. *J Biol Chem*. 1995; 270: 3726–3731.
- Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, Davar G, Makriyannis A, Vanderah TW, Mata HP, Malan TP. Jr CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 3093–3098.
- Manning BH, Martin WJ, Meng ID. The rodent amygdala contributes to the production of cannabinoid-induced antinociception. *Neuroscience*. 2003; 120: 1157–1170.
- Lichtman AH, Cook SA, Martin BR. Investigation of brain sites mediating cannabinoid-induced antinociception in rats, evidence supporting periaqueductal gray involvement. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 276: 585–593.
- Farquhar-Smith WP, Egertova M, Bradbury EJ, McMahon SB, Rice AS, Elphick MR. Cannabinoid CB(1) receptor expression in rat spinal cord. *Mol Cell Neurosci*. 2000; 15: 510–521.
- Hohmann AG, Herkenham M. Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia, a double-label in situ hybridization study. *Neuroscience* 1999; 90: 923–931.
- Hohmann AG, Herkenham M. Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neuroscience* 1999; 92: 1171–1175.
- Bridges D, Rice AS, Egertova M, Elphick MR, Winter J, Michael GJ. Localisation of cannabinoid receptor 1 in rat dorsal root ganglion using in situ hybridisation and immunohistochemistry. *Neuroscience* 2003; 119: 803–812.
- Pertwee R. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharm* 2006; 147: S161–S171.
- Demuth, D, Molleman A. Cannabinoid signalling. *Life sciences* 2006; 78(6): 549–563.
- Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine reviews* 2006; 27(1): 73–100.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561–4.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61–5.
- Pertwee R. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 569–611.
- Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 984–6.
- Begg M, Pacher P, Bátkai S, Osei-Hyiaman D, Offertáler L, Mo FM, Liu J, Kunos G. Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacol. Ther.* 2005; 106(2): 133–45.
- Howlett AC. Efficacy in CB1 receptor-mediated signal transduction. *Br J Pharmacol*. 2004; 142: 1209–1218.
- Katona I, Sperlagh B, Magloczky Z, Santha E, Kofalvi A, Czirkak S, Mackie K, Vizi ES, Freund TF. GABAergic interneurons are the targets of cannabinoid actions in the human hippocampus. *Neuroscience*. 2000; 100: 797–804.
- Kreitzer AC, Regehr WG. Cerebellar depolarization-induced suppression of inhibition is mediated by endogenous cannabinoids. *J Neurosci*. 2001; 21(RC174): 1–5.
- Ohno-Shosaku T, Maejima T, Kano M. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron*. 2001; 29: 729–738.
- Vaughan CW, Connor M, Bagley EE, Christie MJ. Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol Pharmacol*. 2000; 57: 288–295.
- Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*. 2003; 126: 1252–1270.
- Iversen LL, Chapman V. Cannabinoids, a real prospect for pain relief? *Curr Opin Pharmacol*. 2002; 2: 50–55.
- Ahluwalia J, Urban L, Capogna M, Bevan S, Nagy I. Cannabinoid 1 receptors are expressed in nociceptive primary sensory neurons. *Neuroscience*. 2000; 100: 685–688.
- Barinaga M. How cannabinoids work in the brain. *Science* 2001; 291: 2530–2531.
- Small-Howard AL, Shimoda LM, Adra CN, Turner H. Anti-inflammatory potential of CB1-mediated cAMP elevation in mast cells. *Biochem J*. 2005; 388(pt 2): 465–73.
- Rice AS, Farquhar-Smith WP, Nagy I. Endocannabinoids and pain: spinal and peripheral analgesia in inflammation and neuropathy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 66: 243–256.
- Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. Anti-hyperalgesic effects of spinal cannabinoids. *Eur J Pharmacol*. 1998; 345: 145–153.
- Bodor AL, Katona I, Nyiri G, Mackie K, Ledent C, Hajos N, Freund TF. Endocannabinoid signaling in rat somatosensory cortex: laminar differences and involvement of specific interneuron types. *J Neurosci*. 2005; 25(29): 6845–6856.
- Katona I, Sperlagh B, Sik A, Kofalvi A, Vizi ES, Mackie K, Freund TF. Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *J Neurosci* 1999; 19(11): 4544–58.
- Kreitzer AC, Regehr WG. Cerebellar depolarization-induced suppression of inhibition is mediated by endogenous cannabinoids. *J Neurosci*. 2001; 15; 21(20): RC17.
- Carlson G, Wang Y, Alger BE. Endocannabinoids facilitate the induction of LTP in the hippocampus. *Nat Neurosci*. 2002; 5(8): 723–4.
- Hajos N, Ledent C, Freund TF. Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuroscience* 2001; 106(1): 1–4.

Poznámka:

Do ďalšieho čísla časopisu pripravujeme článok o kanabinoidoch, ktorý bude zameraný na ich využitie v liečbe chronickej nádorovej bolesti vrátane klinických aplikácií.

MUDr. Marián Nečas

Ramsay NHS TC Boston
West Business Park, Sleaford Road
Boston, Lincolnshire, PE21 8EG,
Great Britain
marian.necas@ramsayhealth.co.uk

