

MARIA RUTKOWSKA, JOANNA JAMONTT

Rola układu kannabinoidowego w fizjologii i patofizjologii ośrodkowego układu nerwowego

The Role of Cannabinoid System in the Physiology and the Pathophysiology of the Central Nervous System

Katedra i Zakład Farmakologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Kannabinoidy wywierają działanie biologiczne przez dwa typy receptorów kannabinoidowych: CB₁ i CB₂. Receptory CB₁ znajdują się głównie w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.), a receptory CB₂ w komórkach układu immunologicznego. Oba typy receptorów, przez białko G_{i/o}, hamują powstawanie cAMP i pobudzają aktywowaną mitogenem kinazę białkową. Dotychczas zidentyfikowano pięć endokannabinoidów: anandamid (arachidonoleoetanoloamid), 2-arachidonoleoglicerol, eter noladyny (eter arachidonilo-glicerolowy), wirodhaminę (ester kwasu arachidonowego z etanoloaminą) i N-arachidonolidopaminę. Przez aktywację presynaptycznych receptorów CB₁ endokannabinoidy mogą modulować uwalnianie zarówno pobudzających, jak i hamujących neuromediatorów. W pracy przedstawiono rolę ośrodkowego układu kannabinoidowego w różnych procesach i stanach fizjologicznych, takich jak: łaknienie, emocje, przewodzenie bólu, sen, uczenie się, pamięć, regulacja czynności motorycznych oraz w łączących się z nimi stanach patologicznych: otyłości, lęku, depresji, schizofrenii i chorobach neurodegeneracyjnych (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 6, 1243–1252).

Słowa kluczowe: anandamid, 2-arachidonoleoglicerol, układ kannabinoidowy, receptor CB₁.

Abstract

Cannabinoids exert their biological influence by two types of cannabinoids receptors: CB₁ and CB₂. CB₁ receptors are located mainly in the central nervous system (CNS). CB₂ receptors are found primarily on cells of the immune system. Both types of receptors inhibit cAMP formation, via G_{i/o} proteins, and activate mitogen-activated-protein kinase. Five endocannabinoids have been described to date, anandamide (N-arachidonylethanolamine), 2-arachidonoylglycerol, noladin ether (2-arachidonoylglycerol ether), virodhamine (O-arachidonylethanolamine) and N-arachidonoyldopamine. Endocannabinoids, by activating presynaptic CB₁ receptors, can modulate the release of both excitatory and inhibitory neurotransmitters. The role of central cannabinoid system in variety physiological functions such as appetite, emotional states, pain transmission, sleep, learning, memory and regulation of motoric activity and related to them pathologic states as follows: obesity, anxiety, depression, schizophrenia, neurodegenerative diseases was presented in this paper (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 6, 1243–1252).

Key words: anandamide, 2-arachidonoylglycerol, cannabinoid system, CB₁ receptor.

Konopie siewne (*Cannabis sativa* L., *Cannabaceae*) są uprawiane od co najmniej 10 000 lat. Początkowo były prawdopodobnie źródłem włókna, oleju i pożywienia. Pierwsze wzmianki o ich działaniu leczniczym można znaleźć w antycznym herbarzu chińskim z 2700 r. p.n.e. Stosowano je wówczas w reumatyzmie, malarii, zaparciach oraz do łagodzenia bólów porodowych i operacyjnych. W Indiach konopie odgrywały istotną rolę w uzdra-

wiających rytuałach religijnych, o czym świadczą zapisy wedyjskie. Również w świecie arabskim i w starożytnej Grecji wykorzystywano ich lecznicze właściwości. W XIX wieku preparaty z konopi stały się bardzo popularnymi lekami w Europie, zwłaszcza w Wielkiej Brytanii, gdzie trafiły za sprawą irlandzkiego lekarza i badacza O'Shaughnessego. Na podstawie doświadczeń zdobytych w Indiach badacz zalecał stosowanie ich w bólach,

wymiotach, drgawkach i stanach spastycznych. Uważano je także za przydatne w leczeniu wścieklizny, cholery i tężca, a w aptekach były dostępne bez recepty. Z Farmakopei Brytyjskiej *Cannabis sativa* usunięto dopiero w 1976 r. [1, 2].

Substancje czynne *Cannabis sativa*

W konopiach siewnych występuje ponad 400 różnych substancji należących do kilkunastu grup chemicznych: węglowodorów, terpenów, kwasów tłuszczowych, steroidów, związków heterocyklicznych zawierających azot oraz kannabinoidów (około 60 związków), czyli tricyklicznych pochodnych benzopirany o 21 atomach węgla. Są to m.in. Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC), Δ^8 -THC, kannabinol (niepsychoaktywny kannabinoid), kwas kannabidiolowy, kannabigerol i kannabichromen. Dwa pierwsze z nich są głównie odpowiedzialne za psychotropowe właściwości haszyszu i marihuany [2, 3].

Kannabinoidy ze względu na działanie euforyzujące i halucynogenne jednoznacznie kojarzą się z problemem narkomanii. Jednakże THC oraz jego analog – nabilon są coraz częściej wykorzystywane w leczeniu. W 1985 r. FDA (*Food and Drug Administration*) dopuściła do obrotu dronabinol, czyli Δ^9 -THC jako lek zwalczający nudności i wymioty towarzyszące chemioterapii nowotworów u chorych niereagujących na konwencjonalną terapię. W 1992 r. zatwierdzono drugie wskazanie – anoreksję u chorych na AIDS [4], a w 2003 r. w Holandii i Wielkiej Brytanii THC został zaaprobowany jako lek przeciwbólowy i poprawiający samopoczucie u pacjentów chorych na nowotwory lub AIDS. Z tych samych wskazań jest stosowany nabilon [4–6].

Perspektywy wykorzystania kannabinoidów w leczeniu są znacznie szersze. Co więcej, istnieje możliwość otrzymania leków o unikatowym profilu terapeutycznym, np. działających przeciwbólowo, przeciwzapalnie i jednocześnie przeciwwrzodowo. Wynika to z istotnej roli endogenego układu kannabinoidowego w fizjologii i patofizjologii człowieka.

Endogenny układ kannabinoidowy

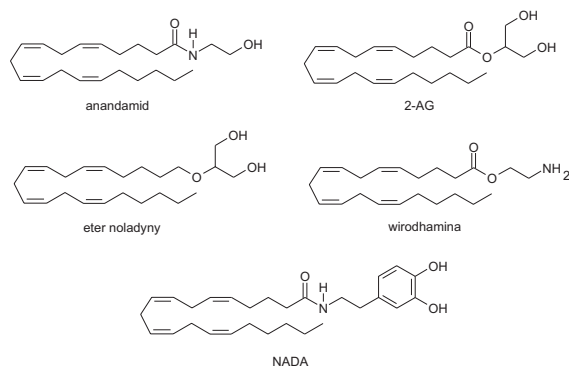
Receptory kannabinoidowe

Hipoteza o istnieniu w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) swoistych dla kannabinoidów miejsc wiązania, oparta na obserwacjach farmako-

logicznych, została potwierdzona biochemicznie przez Howlett w 1984 r. [7], a cztery lata później techniką radioreceptorową [8]. W 1990 r. z cDNA kory mózgowej szczura sklonowano pierwszy receptor kannabinoidowy – CB_1 , a w 1993 r. z promielocytoin człowieka sklonowano receptor CB_2 . Oba typy należą do grupy receptorów metabotropowych, sprzężonych z białkiem G. W swojej budowie receptory CB_1 i CB_2 wykazują 44% homologii [6]. Istnieją dowody wskazujące na istnienie dalszych typów receptora kannabinoidowego CB_x [8]. Receptory CB_1 występują głównie w o.u.n., w narządach obwodowych ponadto, takich jak: macica, jądra, nasieniowód, pęcherz moczowy, serce, płuca, grasica, śledziona, a także w tkance tłuszczowej, układzie pokarmowym, komórkach układu immunologicznego i w łożysku. Ekspresję tych receptorów wykazano również w oku, astrocytach, komórkach glejowych i w przednim płacie przysadki mózgowej [2, 4]. W mózgu występuje także podtyp CB_{1A} [2]. Receptory CB_2 są obecne głównie w układzie immunologicznym: w śledzionie, migdałkach i w komórkach układu odpornościowego, szczególnie na limfocytach B oraz komórkach NK (*natural killers*), a także na limfocytach T, monocytach, makrofagach, mastocytach i komórkach Hortegei (mikroglej) [6, 9]. Takie usytuowanie receptorów CB_2 wskazuje, że odpowiadają one za immunomodulujące właściwości kannabinoidów. Pojawiły się także doniesienia o obecności tych receptorów w siatkówce dorosłych szczurów i innych zwierząt, w mózgu myszy, a także w nerwach obwodowych myszy i świnek morskich [10].

Endokannabinoidy

Dotychczas zidentyfikowano pięć endogennych ligandów receptorów kannabinoidowych. Są nimi amidowe, estrowe lub eterowe pochodne kwasu arachidonowego. Pierwszy z nich – arachidonoilietanolamid (AEA) został wyizolowany w 1992 r. z mózgu świni. Nazwano go anandamidem od sanskryckiego słowa *ananda* – rozkosz, wewnętrzny błogostan. Wykazuje większe powinowactwo do receptora CB_1 niż CB_2 , przy czym jest częściowym agonistą receptora CB_1 . W 1995 r. odkryto 2-arachidonoilglicerol (2-AG). 2-AG ma mniejsze powinowactwo do receptora CB_1 niż anandamid, jest natomiast pełnym agonistą. Oba związki są niestabilne i podatne na hydrolizę, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Trzeci wyizolowany związek – eter noladyny (eter arachidonylo-glicerolowy) jest agonistą receptora CB_1 o małym powinowactwie, ale większej trwałości wynikającej z budowy eterowej. Zidentyfikowano również en-



Ryc. 1. Endokannabinoidy

Fig. 1. Endocannabinoids

dokannabinoid o właściwościach antagonisty receptora CB₁; jest nim wirodhamina – ester kwasu arachidonowego z etanoloaminą. Do receptorów kannabinoidowych powinowactwo wykazuje też N-arachidonoilodopamina (NADA) [2, 3, 11, 12]. Strukturę tych związków przedstawiono na ryc. 1. Istnieją ponadto inne substancje endogenne o budowie zbliżonej do AEA, działające na receptory CB₁, np. homo-γ-linoleniloetanoloamid i dokoza-tetraenoiloetanoloamid [13]. Działanie zbliżone do kannabinoidów wywiera również palmitoiloetanoloamid (PEA) i cis-9-oktadekenoamid (oleamid). Ze względu na słabe powinowactwo do receptorów nie są zaliczane do endokannabinoidów, chociaż oleamid jest selektywnym agonistą receptora CB₁, a PEA domniemanym agonistą receptora CB₂. Spośród endokannabinoidów anandamid oraz 2-arachidonoiloglicerol są najlepiej poznane, jednoznaczna klasyfikacja pozostałych wymienionych substancji jako endokannabinoidów wymaga dalszych badań biochemicznych i farmakologicznych [12].

Biosynteza i metabolizm AEA i 2-AG

Endokannabinoidy pochodzą głównie z hydrolizy fosfolipidów błonowych. Anandamid powstaje w procesie hydrolizy N-arachidonoilofosfatydoetanoloaminy (NArPE). NArPE jest wytwarzana z udziałem N-acylotransferazy z fosfatydoetanoloaminy i fosfatydylocholiny (1,2-diarachidonoil-3-fosfatydylocholiny lub 1-arachidonoil-2-acylo-3-fosfatydylocholiny). W reakcji tej powstaje także lizofosfatydylocholina. W procesie hydrolizy NArPE, katalizowanym przez fosfolipazę D, powstaje anandamid oraz kwas fosfatydowy. Wykazano, że jest także możliwe wytwarzanie anandamidu z kwasu arachidonowego i etanoloaminy.

Najbardziej prawdopodobna droga biosyntezy 2-AG obejmuje aktywację fosfolipazy C, która

przez wpływ na fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan o odpowiedniej strukturze (1-acylo-2-arachidonoilofosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan) powoduje powstanie 1,2-di-acyloglicerolu (DAG), podstawionego w pozycji 2 resztą kwasu arachidonowego (1-acylo-2-arachidonoiloglicerolu, AArG), oraz 1,4,5-trisfosforanu inozytoli (IP₃). AArG jest następnie przekształcany do 2-AG za pomocą DAG lipazy przez odszczepienie kwasu tłuszczowego. AArG może również powstać w wyniku hydrolizy odpowiedniego kwasu fosfatydowego [2, 8, 14].

Endokannabinoidy nie są magazynowane jak klasyczne neuroprzekaźniki, lecz wytwarzane „na żądanie” w odpowiedzi na depolaryzację błon i napływ jonów Ca²⁺.

Proces inaktywacji endokannabinoidów przebiega dwustopniowo. Z przestrzeni pozakomórkowej są wychwytywane z udziałem swobodnego przenośnika. Transporter ten jest wrażliwy na temperaturę, wysycalny, dość selektywny dla anandamidu i niektórych jego analogów, podatny na działanie swoistych inhibitorów. Jest aktywowany przez tlenek azotu, co stwarza możliwość oddziaływania niektórych mediatorów i bodźców patologicznych na proces inaktywacji anandamidu [15]. Obecność transportera anandamidu wykazano m.in. w neuronach i astrocytach. AEA i 2-AG są następnie rozkładane wewnątrzkomórkowo przez hydrolazę amidów kwasów tłuszczowych (FAAH – *fatty acid amide hydrolase*), a 2-AG także przez lipazę monoacyloglicerolu. Hydrolityczny rozkład AEA prowadzi do powstania etanoloaminy i kwasu arachidonowego, a podczas rozkładu 2-AG powstaje kwas arachidonowy i glicerol. Eter noladyny jest unieczynniany na drodze acylacji i może ulegać reestryfikacji w fosfolipidy błonowe. Istnieją dowody, pochodzące z badań *in vitro*, że AEA jest także substratem dla cyklooksygenazy 2 (COX-2), lipooksygenazy (LOX) oraz cytochromu P-450, a 2-AG dla COX-2. Pod wpływem LOX z anandamidu powstają: hydroperoksyekoza-tetraenoiloetanoloamidy (HETEE), hydroksyeikoza-tetraenoiloetanoloamidy (HETEE) i etanoloamidy. Z 2-AG powstają natomiast estry glicerolowe kwasów: hydroperoksyekoza-tetraenoowego i hydroksyeikoza-tetraenoowego. COX-2 przekształca AEA do PGE₂ – etanoloamidu (z grupy tzw. prostamidów, w odróżnieniu od prostaglandyn o kwasowym charakterze), a 2-AG do estru glicerolowego PGD₂ [1, 14–16].

Mechanizm przekazywania sygnału

Pobudzenie receptorów kannabinoidowych powoduje zwykle zahamowanie transmisji sygnału

wewnątrzkomórkowego. Za pośrednictwem białka $G_{i/o}$ kannabinoidy hamują aktywność cykazy adenylanowej, co prowadzi do zmniejszenia poziomu cAMP. Pobudzają natomiast kinazę białka aktywowaną mitogenem (MAPK – *mitogen-activated protein kinase*), która reguluje proliferację oraz różnicowanie. Aktywacja receptorów CB_1 przez białko $G_{i/o}$ prowadzi ponadto do otwarcia kanałów potasowych typu A i Kir (*inward rectifier*) i zamknięcia kanałów wapniowych N i P/Q. Receptory te mogą modulować również wydzielanie tlenu azotu, mobilizować kwas arachidonowy oraz wewnątrzkomórkowe magazyny jonów wapniowych. W pewnych okolicznościach receptory CB_1 mogą oddziaływać przez białko G_s i, stymulując cyklazę adenylanową, zwiększać stężenie cAMP. Wpływają także aktywnie na hydrolizę sfingomieliny do ceramidu przez mechanizm niezależny od białka G. Należy dodać, że anandamid działa także na receptory inne niż kannabinoidowe, głównie na receptory waniloidowe VR_1 (TRPV₁ – *transient receptor potential channel vanilloid 1*). Jest też ligandem kanału potasowego TASK-1 który odpowiada za potencjał spoczynkowy neuronów [4, 17]. Endokannabinoidy ponadto są metabolizowane do wielu związków, które mogą wywierać własne działanie farmakologiczne oraz wpływać na proces dezaktywacji i syntezy swoich prekursorów, np. HPETEE i HETEE są agonistami receptora VR_1 i inhibitorami FAAH, a w kaskadzie kwasu arachidonowego powstaje wiele czynnych biologicznie metabolitów [13, 17]. Te efekty mogą współuczestniczyć w obrazie działania anandamidu i wskazują, że pobudzenie układu kannabinoidowego wywołuje kompleksową odpowiedź.

Wpływ endokannabinoidów na inne układy przekąźnikowe

Wiele danych wskazuje, że endokannabinoidy są syntetyzowane w neuronach postsynaptycznych i działają jako wsteczne przekąźniki, tzn. dyfundują przez szczelinę synaptyczną do presynaptycznie umiejscowionych receptorów kannabinoidowych CB_1 . Ich pobudzenie wywołuje zahamowanie uwalniania neurotransmitterów, głównie ze względu na zmniejszenie napływu wapnia do wnętrza neuronu (blokowanie kanału wapniowego). Kolo-kalizacja receptorów kannabinoidowych z innymi receptorami umożliwia także funkcjonalne interakcje między układami przekąźników na poziomie, np. wewnątrzkomórkowych dróg przekazywania sygnału. Wykazano oddziaływanie układu kannabinoidowego z wieloma neuoprekaźnikami i neuomodulatorami, takimi jak: dopamina (DA), acetylocholina (ACh), noradrenalina (NA),

kwas γ -aminomasłowy (GABA), serotonina (5-HT), kwas glutaminowy i asparaginowy, glicyna, cholecystokinina (CCK) [12, 17]. Końcowy rezultat, pobudzający lub hamujący o.u.n, zależy od umiejscowienia receptorów kannabinoidowych i rodzaju interakcji z danym przekąźnikiem.

Rola endogenne-go układu kannabinoidowego w o.u.n.

Receptory kannabinoidowe znajdują się w układzie nerwowym ssaków w stężeniu większym niż inne znane receptory metabotropowe – jest ono zbliżone do stężeń receptorów glutaminergicznych odpowiedzialnych za neurotransmisję pobudzającą oraz receptorów GABA-ergicznych odpowiedzialnych za neurotransmisję hamującą [18]. Ich rozmieszczenie w mózgu jest zróżnicowane. Dużą gęstość stwierdzono w jądrach podstawy mózgu, mózdzku i korze czołowej, z czym można wiązać wpływ kannabinoidów na czynności ruchowe. Znaczna liczba w hipokampie i korze przedczołowej może tłumaczyć ich wpływ na procesy poznawcze i pamięć, a obecność w ciele migdałowatym i polu brzuszным nakrywki w mechanizmach wzmocnienia pozytywnego (nagrody). Receptory CB_1 występują ponadto w drogach przewodzenia bodźców bólowych w mózgu i rdzeniu kręgowym oraz w podwzgórzowych ośrodkach regulujących proces pobierania pokarmu. Oba typy receptorów występują w szczególnie dużych ilościach w okresie embriogenezy i odgrywają ważną rolę w rozwoju mózgu [9, 13, 18].

Działanie przeciwbólowe

Układ kannabinoidowy odgrywa ważną rolę w procesie antynocicepcji (hamowania powstawania doznania bólowego). Anandamid, 2-Ag i eter noladyny indukują analgezję na poziomie rdzenia kręgowego i mózgu, a także przez obwodowe receptory CB_1 umiejscowione na zakończeniach nerwów czuciowych [13]. Strukturami ponadrdzeniowymi, szczególnie bogatymi w receptory CB_1 , są: brzuszno-dogłówna część rdzenia przedłużonego (RVM – *rostromedullary*) i substancja szara okołowodociągowa (PAG – *periaqueductal grey*), wchodzące w skład zstępującego układu antynociceptywnego. W PAG receptory CB_1 występują w innych rejonach niż receptory opioidowe, co wskazuje na odrębność tych dwóch mechanizmów przeciwbólowych. Kannabinoidy w PAG hamują transmisję GABA-ergiczną

na, co odhamowuje neurony pobudzające (głównie glutaminergiczne) i inicjuje antynocycępcję w wyniku aktywacji dróg zstępujących [5, 13, 19]. W rdzeniu kręgowym receptory CB₁ występują w rogach grzbietowych, gdzie są zlokalizowane w interneuronach rdzeniowych, na zakończeniach aferentnych neuronów czuciowych i zakończeniach eferentnych neuronów ponadrdzeniowych. Są także obecne w zwojach, a ich stymulacja hamuje uwalnianie działających probólowo substancji P i CGRP (peptyd związany z genem kalcytoninowym, *α-calcitonin gene-related peptide*) [20]. Kannabinody wykazują synergizm z opioidami [21], a w działaniu przeciwbólowym anandamidu mogą pośredniczyć także inne receptory: waniloidowy VR₁, serotoninergetyczny 5-HT_{2A} i muskarynowe M₁ i M₄ [19]. Stwierdzono, że ich działanie na receptor CB₁ jest nasilone w przypadku długotrwałych stanów zapalnych oraz w bólu neuropatycznym [19].

Kannabinoidy znoszą ból ostry i przewlekły o różnej etiologii (bóle pooperacyjne, nowotworowe, migrenowe, neuropatyczne, reumatyczne). Problemem jest ich działanie psychotropowe. Dlatego też obiecująco przedstawia się perspektywa wykorzystania wybiórczych agonistów receptorów CB₂ działających także przeciwbólowo i jednocześnie pozbawionych ośrodkowych skutków niepożądanych [22].

Rola kannabinoidów w regulacji pobierania pokarmu

Układ kannabinoidowy tworzy szlak oreksygeniczny, prawdopodobnie alternatywny do klasycznego kontrolowanego przez neuropeptyd Y. Może to tłumaczyć wzrost apetytu, zwłaszcza na słodkie, obserwowany u palaczy haszysz i marihuany. Szlak kannabinoidowy, podobnie jak ten klasyczny, znajduje się pod negatywną kontrolą leptyny [22]. W regulacji łaknienia uczestniczą receptory CB₁ obecne w dużych ilościach w podwzgórzowych regionach kontrolujących proces pobierania pokarmu: w bocznym podwzgórzu (LH – *lateral hypothalamus*), jądrze przykomorowym (PVN – *paraventricular nucleus*) i jądrze łukowatym (ARC – *arcuate nucleus*). Ich ekspresję stwierdzono na kluczowych dla tego procesu peptydoergicznych neuronach wydzielających kortykoliberynę (CRH – *corticotropin releasing hormone*) w PVN, peptydy kokaino-amfetaminy regulowanego transkryptu (CART – *cocaine-amphetamine-regulated transcript*) w ARC oraz hormon zwiększający stężenie melaniny (MCH – *melanin-concentrating hormone*) i preprooreksynę w LH. Wykazano także, że receptor CB₁ może wywoływać hipersensytyzację re-

ceptora 1 oreksyny [23, 24] oraz współdziałać z receptorami melanokortykotropowymi MCR-4 [25].

Dużą gęstość receptorów CB₁ stwierdzono ponadto w układzie mezolimbicznym, który także reguluje apetyt, uczestnicząc w procesach motywacyjnych i aktywacji behawioralnej w odpowiedzi na czynniki nagradzające. Jest to prawdopodobnie kluczowy punkt uchwytu, ponieważ wiele danych wskazuje, że kannabinoidy zwiększają łaknienie przez spotęgowanie pozytywnie wzmacniającego (nagradzającego) działania pokarmu. Efekt ten wynika z nasilenia transmisji dopaminergicznej w układzie mezolimbicznym i może być częściowo uwarunkowany interakcją z układem opioidowym [12, 21]. Możliwość nasilenia hedonistycznej odpowiedzi wywoływanej przez pokarm jest poparta obserwacją, że produkty zawierające endokannabinoidy, np. czekolada, są znane ze swych nagradzających właściwości [26].

W regulacji pobierania pokarmu uczestniczy również obwodowy receptor CB₁ umiejscowiony na neuronach przewodu pokarmowego. Z ich udziałem anandamid może spełniać rolę aferentnego sygnału stymulującego łaknienie [23].

Udział endokannabinoidów w zachowaniu równowagi energetycznej wykracza poza kontrolę łaknienia. Przez receptory CB₁ stymulują lipogenezę, przyczyniając się do produkcji rezerw metabolicznych, prawdopodobnie też wpływają na zużytkowanie energii, hamując proces termogenezy [27].

Wykazano, że obecność receptora CB₁ jest niezbędna dla utrzymania równowagi energetycznej. Myszy z wyłączonym genem kodującym ten receptor (KO – *knockout*) charakteryzują się zmniejszoną masą ciała, ograniczoną ilością tkanki tłuszczowej i hipofagią. Hiperfunkcja układu kannabinoidowego może natomiast prowadzić do rozwoju otyłości [27].

Przypuszcza się, że istnieje naturalny, związany z pobieraniem pokarmu, rytm aktywności układu kannabinoidowego. Aktywność może być minimalna po posiłku i rosnać w czasie przerw między posiłkami, osiągając poziom krytyczny, stymulujący pobór pokarmu. Takie wahania stężeń AEA i 2-AG, w zależności od głodzenia i stopnia nasycenia, wykazano w badaniach na szczurach [28].

Od początku lat 70. przeprowadzono wiele badań klinicznych nad zastosowaniem konopi i agonistów receptora CB₁ w stanach zmniejszonego łaknienia. Ich wynikiem jest wprowadzenie dronabinolu i nabilonu do leczenia anoreksji u pacjentów chorych na nowotwory lub AIDS [1]. Obecnie duże nadzieje budzi możliwość wykorzystania związków blokujących receptor CB₁ w leczeniu otyłości. W różnych modelach doświadczalnych, m.in. u zwierząt z otyłością uwarunkowaną genetycznie i spowodowaną wysokokaloryczną dietą

(DIO – *diet induced obesity*) – modelu bliskim najczęstszej przyczynie otyłości u ludzi, wykazano działanie anorektyczne selektywnych antagonistów tego receptora: SR 141716A (rimonabantu) i AM 251. U szczurów i myszy DIO SR 141716A korygował również współistniejącą hiperglikemię, zmniejszał insulinooporność, obniżał poziom osoczowej insuliny i normalizował profil lipidowy [29].

W 2001 r. firma Sanofi – Synthelabo przedstawiła wyniki badań klinicznych II fazy rimonabantu. Stwierdzono znaczne zmniejszenie uczucia głodu, poboru pożywienia i masy ciała przy braku wpływu na czucie smaku. Spadek masy ciała nie osiągnął *plateau* podczas 4-miesięcznego stosowania, a preparat był dobrze tolerowany. Obecnie rimonabant znajduje się w III fazie badań klinicznych obejmującej również pacjentów otyłych z chorobami towarzyszącymi, takimi jak cukrzyca typu 2 i dyslipidemia [30].

Udział kannabinoidów w kontroli stanów emocjonalnych

Zmiany nastroju są bardzo widoczne u palaczy haszysz i marihuany; THC działa euforyzująco, ale pojawiają się też stany dysforii, którym może towarzyszyć lęk, a nawet napady paniki. Czasami obserwuje się wyraźny efekt anksjolityczny. Uważa się, że kierunek zmiany nastroju zależy od samopoczucia w chwili przyjęcia THC, dawki oraz drogi podania [2].

Badania na zwierzętach potwierdzają zaangażowanie układu kannabinoidowego w kontrolę stanów emocjonalnych. U myszy KO obserwuje się narastanie lęku, agresję i anhedonię. Paradoksalnie antagonistą receptora CB₁ SR 141716A wywiera działanie anksjolityczne, co może sugerować istnienie innego receptora kontrolującego reakcję lękową [31]. Prawdopodobne jest również, że efekt antagonisty wynika z mechanizmów niezależnych od układu kannabinoidowego.

Inhibitory FAAH, hamujące metabolizm anandamidu, wywierają skutek przeciwlękowy, a sam anandamid hamuje agresję myszy wywołaną izolacją [32, 33]. Na podstawie tych danych można sformułować hipotezę, że układ kannabinoidowy jest aktywowany w odpowiedzi na bodziec lękowy w celu ograniczenia reakcji lękowej. Jej potwierdzeniem może być obserwacja, że w podstawnobocznej części ciała migdałowatego myszy wzrasta poziom anandamidu w sytuacjach lękotwórczych oraz to, że zablokowanie receptora CB₁ zwiększa lęk. Układ ten może również hamować reakcję stresową. U myszy KO podstawowy po-

ziom kortykosteronu jest obniżony, a po zadziałaniu stresora jego wzrost jest dwukrotnie większy niż u myszy o dzikim fenotypie [12, 32, 33]. Pojawiała się również inna koncepcja hamowania przez kannabinoidy emocji warunkowanych strachem. Usunięcie awersyjnego wspomnienia prawdopodobnie nie jest skutkiem stłumienia pamięci, lecz nałożenia się nowych śladów pamięciowych. Dowiedziano, że w tworzeniu tego „zasłaniającego” wspomnienia (*overlapping memory*) uczestniczą endokannabinoidy. Dzięki temu kannabinomimetyki mogłyby znaleźć zastosowanie w schorzeniach związanych z niewłaściwym zatrzymaniem awersyjnych wspomnień lub nieadekwatną odpowiedzią na sytuacje konfliktowe, czyli w zespole stresu pourazowego, fobiach i niektórych formach przewlekłego bólu [34].

Dotychczasowe badania THC i syntetycznych agonistów receptora CB₁ na zwierzęcych modelach lęku nie dały jednak odpowiedzi na pytanie, czy mogą w przyszłości być nowymi lekami anksjolitycznymi. W różnych modelach doświadczalnych zarówno THC, jak i związki syntetyczne wykazywały właściwości pro- i przeciwlękowe w zależności od wielkości dawki (duże – efekt anksjogeny, małe – anksjolityczny), genotypu i warunków, w jakich prowadzono badanie [32].

Receptory CB₁ są obecne w wielu strukturach mózgu odpowiedzialnych za percepcję i ekspresję emocji: w ciele migdałowatym, przegrodzie, hipokampie, korze czołowej i przedczołowej, PAG i w jądrze półleżącym [12, 35]. Wynikiem ich stymulacji są zmiany (często dwukierunkowe) stężeń przekaźników związanych w sposób przeciwny z reakcją lękową. Kannabinoidy hamują uwalnianie:

- kwasu glutaminowego, który jest aminokwasem pobudzającym, w hipokampie i PAG, a także w ciele migdałowatym;

- NA, DA, 5-HT oraz anksjogeny neuropeptydów – kortykoliberyny i cholecystokininy (CCK) w obszarach korowo-limbicznych. Stwierdzono ponadto interakcję z układem opioidowym, który może pośredniczyć w działaniu przeciwlękowym, podobnie jak receptor serotonergiczny 5-HT_{1A} [12, 31, 33]. Z drugiej jednak strony wywierają skutki, które mogą indukować lęk: zmniejszają aktywność neuronów GABA-ergicznych w ciele migdałowatym i hipokampie, co prowadzi do odhamowania transmisji glutaminergicznej i dopaminergicznej w korze czołowej i ciele migdałowatym, pobudzają także oś podwzgórze–przysadka–nadnercza odpowiedzialną za neuroendokrynową odpowiedź w warunkach stresu emocjonalnego [31, 33].

Przedstawione powyżej zaburzenia neurochemiczne mogą powodować również zmiany nastroju. U palaczy marihuany często pojawia się syndrom amotywacji, który może rozwinąć się w de-

presję. Z drugiej jednak strony, w przypadku istniejącej już psychozy obserwowano działanie przeciwdepresyjne [6]. W badaniach na zwierzętach (w teście wymuszonego pływania) wykazano działanie przeciwdepresyjne zarówno agonisty, arachidonyl-2-chloroetylamidu (ACEA) [36], jak i antagonisty receptora CB₁ – SR 141716A. Aktywność SR 141716A jest wiązana ze zwiększeniem stężeń DA, NA i 5-HT w korze przedczołowej charakterystycznym dla leków przeciwdepresyjnych. Ten efekt wydaje się interesujący również ze względu na to, że inhibitory wychwytu zwrotnego NA, takie jak desimipramina lub atomoksetyna, są rozpatrywane jako alternatywa dla środków psychostymulujących w leczeniu zespołu nadpobudliwości ruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi (ADHD – *attention deficit hyperactivity disorder*) [37].

Rola kannabinoidów w patogenezie schizofrenii

Zgodnie ze współczesną koncepcją schizofrenii upośledzenie transmisji układów dopaminergicznego i glutaminergicznego w korze przedczołowej odpowiada za powstawanie objawów negatywnych, a nadczynność dopaminergicznego układu mezostriałnego i mezolimbicznego prowadzi do wystąpienia objawów wytwórczych (pozytywnych) schorzenia. Pod koniec lat 90. ubiegłego stulecia pojawiły się sugestie, że hipofunkcja układu glutaminergicznego i hiperfunkcja układu dopaminergicznego, a tym samym zarówno pozytywne, jak i negatywne objawy schizofrenii mogą być skutkiem zwiększonej aktywności układu kannabinoidowego. U chorych na schizofrenię stwierdza się *up-regulację* receptorów CB₁ w korze przedczołowej oraz zwiększony poziom anandamidu i palmitoiloetanolamidu (ale nie 2-AG) w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zmiany poziomu anandamidu we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym ponadto korelują z efektywnością farmakoterapii przeciwpsychotycznej. Jest dyskusyjne, czy palenie marihuany indukuje psychozę, wykazano natomiast, że może potęgować istniejące objawy. Stwierdzono też, że polimorfizm genu CNR1, kodującego receptor CB₁, może być jednym z genetycznych uwarunkowań schorzenia [12]. Opierając się na tych przesłankach, w grupie antagonistów receptora CB₁ można upatrywać potencjalnych leków neuroleptycznych. Potwierdzeniem tej hipotezy jest aktywność przeciwpsychotyczna kannabidiolu [38] i SR 141716A [37].

Rola kannabinoidów w schorzeniach neurodegeneracyjnych

Naturalne i syntetyczne kannabinoidy wywierają wyraźny wpływ na czynności ruchowe. W małych dawkach wywołują pobudzenie, a w dużych depresję ruchową, a nawet katalepsję. Jest to uwarunkowane dużą gęstością receptorów CB₁ w korze mózgu i w mózdzku, gdzie znajdują się nadrzędne ośrodki ruchu, oraz w jądrach podstawnych mających istotne znaczenie w procesach wyzwalania ruchów dowolnych, a także w mechanizmach utrzymywania napięcia mięśni szkieletowych. Kannabinoidy ingerują w glutaminergiczne, GABA-ergiczne i dopaminergiczne szlaki neuronalne, co może mieć ważne następstwa dla terapii chorób Parkinsona, Huntingtona, zespołu Gillesa de la Tourette'a, dystonii oraz spastyczności występującej w stwardnieniu rozsianym i przy uszkodzeniach rdzenia kręgowego [3, 12].

W przebiegu choroby Parkinsona obserwuje się zwiększenie poziomu endokannabinoidów, które prawdopodobnie przeciwdziałają zaburzeniom równowagi neurochemicznej i neurologicznej oraz uszkodzeniu neuronów. Z drugiej jednak strony, z powodu zwiększenia transmisji GABA-ergicznej w gałce bladej, wzrost ten może prowadzić do wystąpienia jednego z głównych objawów choroby Parkinsona – hipokinezji. Ten aspekt patogenetyczny może uzasadniać zastosowanie antagonistów receptora CB₁ w terapii. Jednakże dotychczasowe wyniki badań na zwierzęcych modelach choroby Parkinsona nie są jednoznaczne [12]. Stwierdzono natomiast, że hamujący wpływ kannabinoidów na czynności ruchowe może przeciwdziałać dyskinezom charakterystycznym dla przewlekłej terapii L-dopą [38, 39].

Badania *post mortem* u pacjentów z chorobą Huntingtona wykazały zmniejszenie gęstości receptorów CB₁ w gałce bladej i w substancji czarnej. Spadek koreluje z progresywnym przebiegiem schorzenia i poprzedza zmniejszenie gęstości znajdujących się w ich sąsiedztwie receptorów dopaminergicznych oraz proces zaniku neuronów. Spekuluje się, że *down-regulacja* receptorów CB₁ jest mechanizmem kompensacyjnym, który prowadząc do wzrostu uwalniania GABA, może przeciwdziałać początkowej utracie neuronów GABA-ergicznych. Hipoteza ta wymaga weryfikacji. Gdyby jednak okazała się prawdziwa, to blokada receptora CB₁ mogłaby spowolnić rozwój schorzenia. Z drugiej jednak strony można sądzić, że wczesne osłabienie funkcji receptorów CB₁ w prążkowie przyczynia się do hiperkinezji typowej dla choroby Huntingtona, ponieważ prowadzi do wzrostu stężeń

nia ekscytotoksycznego glutaminianu powodującego degenerację neuronów. Na zwierzęcym modelu choroby Huntingтона stwierdzono, że inhibitor wychwyty zwrotnego anandamidu, będący jednocześnie agonistą receptora wanilinowego VR_1 , AM 404 łagodzi zaburzenia ruchowe i neurochemiczne we wczesnej fazie schorzenia. Być może otwiera to drogę do zastosowania w terapii hybrydowych agonistów receptorów CB_1/VR_1 [12, 39].

Najlepiej jest zbadane działanie kannabinoidów w stwardnieniu rozsianym (SM – *sclerosis multiplex*). THC i nabilon powodują ustąpienie lub złagodzenie spastyczności, nocnych bólów nóg, drżenia, nokturii, parestezji, zaburzeń równowagi i pamięci [3]. U zwierząt z doświadczalnym modelem SM działanie lecznicze wykazują, zarówno agonści receptora CB_1 , jak i CB_2 , a ich skutek znoszą selektywni antagoniści tych receptorów. U myszy z eksperymentalnym SM stwierdzono w mózgu i rdzeniu kręgowym wzrost stężenia AEA i 2-AG oraz ustępowanie spastyczności pod wpływem inhibitorów wychwyty zwrotnego i inhibitorów FAAH. Antagonista receptora CB_1 nasila natomiast objawy chorobowe. Może to sugerować, że wzrost stężenia endokannabinoidów jest mechanizmem kompensacyjnym, uruchamianym w przebiegu SM [39].

Złagodzenie spastyczności można tłumaczyć nasileniem transmisji GABA-ergicznej wynikającej z zahamowania uwalniania glutaminianu [3]. Znaczenie terapeutyczne mogą mieć także inne mechanizmy. Stwierdzono, że anandamid zwiększa uwalnianie interleukiny-6, która ogranicza demielinizację i proces zapalny rdzenia kręgowego w doświadczalnym modelu SM. Deksabinol, syntetyczny kannabinoid będący jednocześnie antagonistą receptora NMDA (dla kwasu N-metylo-D-asparaginowego) i antyoksydantem, hamuje natomiast zmiany zapalne w autoimmunologicznym modelu SM, przez zmniejszenie uwalniania $TNF-\alpha$ i działanie neuroprotektoryjne wynikające z inaktywacji wolnych rodników. Ze względu na własności immunomodulujące egzo- i endogennych kannabinoidów, potwierdzone na zwierzęcych modelach SM, można przypuszczać, że związki te będą nie tylko łagodziły objawy, ale wpływały także na procesy odpowiedzialne za inicjację i rozwój schorzenia [40].

Działania neuroprotektoryjne

Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że w przypadku niedokrwienia (w całkowitym i ogniskowym modelu niedokrwienia mózgu) i urazów mózgu (przy ostrym podtwardówkowym krwiaku mózgu) korzystny wpływ wywierają zarówno syntetyczne kannabinoidy – WIN 55,212-2, BAY 38-7271, jak i endokannabinoidy. AEA i 2-AG gromadzą się

w dużych ilościach w obszarach objętych niedokrwieniem, co sugeruje, że jest to mechanizm ochronny tkanki nerwowej w stanach niedokrwienia, niedotlenienia i pourazowych mózgu [3]. Działanie neuroprotektoryjne kannabinoidów jest związane głównie z hamowaniem uwalniania kwasu glutaminowego. Istotne wydają się także inne mechanizmy: antagonizm do receptora NMDA, właściwości przeciwdrożdżycowe, hamowanie uwalniania tlenu azotu z komórek mikrogleju oraz blokowanie kanałów wapniowych. Kannabinoidy wywołują ponadto hipotermię, która wywiera działanie neuroprotektoryjne w niektórych obszarach, oraz wykazują działanie przeciwdrożdżycowe przez hamowanie uwalniania $TNF-\alpha$, inhibicję proliferacji limfocytów i indukcję ich śmierci przez apoptozę [39].

Działanie neuroprotektoryjne kannabinoidów zostało potwierdzone klinicznie. Deksabinol okazał się skuteczny zarówno w krótkotrwałej terapii, jak i w prewencji udaru mózgu [41]. Obecnie znajduje się w III fazie badań klinicznych. Hamowanie uwalniania tlenu azotu wskazuje na ich przydatność w leczeniu uszkodzeń mózgu, spowodowanych neurodegeneracyjnymi procesami zapalnymi, szczególnie takich, w które są zaangażowane komórki mikrogleju, m.in. w encefalopatii w przebiegu AIDS.

Inne działania ośrodkowe

Dzięki presynaptycznemu hamowaniu neurotransmisji glutaminergicznej kannabinoidy działają przeciwdrożdżycowo, stąd próby ich wykorzystania w leczeniu padaczki [1]. Ponieważ układ kannabinoidowy kontroluje rytm snu i czuwania, istnieje możliwość zastosowania modulatorów tego układu w bezsenności. Ostatnio wykazano, że lek znieczulający ogólnie – propofol zwiększa poziom endokannabinoidów, co jest składową jego działania znieczulającego [42]. Jest zatem prawdopodobne uzyskanie nowej grupy leków anestetycznych o kompleksowym działaniu – znieczulającym, przeciwbólowym, przeciwlękowym i przeciwwymiotnym. Kannabinoidy pogarszają pamięć krótkotrwałą i zaburzają zdolności poznawcze, dlatego w chorobie Alzheimera i innych stanach przebiegających z zaburzeniami poznawczymi wydaje się możliwe użycie antagonistów receptora CB_1 [6]. Pobudzenie receptorów CB_1 przez mechanizm transsynaptyczny, obejmujący synapsy glutaminergiczne i GABA-ergiczne, zwiększa uwalnianie dopaminy w polu brzusznej nakrywki (VTA – *ventral tegmental area*), które jest miejscem działania nagradzającego kannabinoidów. Ze względu na te powiązania układu kannabinoidowego z mechanizmami wzmocnienia pozytywnego bada się możliwości wykorzystania antagonistów receptora CB_1

w leczeniu uzależnień. Rimonabant jest oceniany pod kątem zastosowania w nikotynizmie [30], istnieją też pojedyncze doniesienia o jego potencjalnej przydatności w leczeniu uzależnienia alkoholowego i opioidowego [43].

Podsumowanie

Farmakologiczna ingerencja w czynność układu kannabinoidowego stwarza duże możliwości terapeutyczne. Należy oczekiwać, że uzyskanie ligandów receptorów kannabinoidowych zachowu-

jących właściwości lecznicze i jednocześnie pozbawionych niekorzystnych działań psychotropowych, charakterystycznych dla THC, przyniesie postęp w leczeniu chorób, w których skuteczność konwencjonalnych terapii jest ograniczona. Drugim obiecującym kierunkiem poszukiwań mogą być związki hamujące proces inaktywacji endokannabinoidów, czyli inhibitory transportera anandamidu i inhibitory FAAH. Ich działanie ogranicza się do obszarów objętych procesem chorobowym, co pozwala uniknąć działań niepożądanych związanych z ogólną aktywacją receptorów kannabinoidowych.

Piśmiennictwo

- [1] **Robson P:** Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry* 2001, 178, 107–115.
- [2] **Szukalski B:** Perspektywy leczniczych zastosowań kannabinoidów. *Farm Pol* 2003, 19, 863–874.
- [3] **Ameri A:** The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999, 58, 315–348.
- [4] **Perrot S:** Cannabis: the analgesic and anti-inflammatory medication of the future? *Joint Bone Spine* 2004, 71, 7–8.
- [5] **Grotenhermen F:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003, 42, 327–360.
- [6] **Childers SR, Breivogel CS:** Cannabis and endogenous cannabinoid systems. *Drug Alcohol Depend* 1998, 51, 173–187.
- [7] **Howlett AC:** Inhibition of neuroblastoma adenylyl cyclase by cannabinoid and nantradol compounds. *Life Sci* 1984, 35, 1803–1810.
- [8] **Breivogel CS, Griffin G, Di Marzo V, Martin B R:** Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Mol Pharmacol* 2001, 60, 155–163.
- [9] **Brooks JW:** Cannabinoids and analgesia. *Curr Anaesth Crit Care* 2002, 13, 215–220.
- [10] **Griffin G, Fernando SR, Ross RA, McKay NG, Ashford ML, Shire D, Huffman JW, Yu S, Lainton JA, Pertwee RG:** Evidence for the presence of CB2-like cannabinoid receptors on peripheral nerve terminals. *Eur J Pharmacol* 1997, 339, 53–61.
- [11] **Porter AC, Felder CC:** The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther* 2001, 90, 45–60.
- [12] **Van der Stelt M, Di Marzo V:** The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. *Eur J Pharmacol* 2003, 480, 133–150.
- [13] **Fride E:** Endocannabinoids in the central nervous system – an overview. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002, 66, 221–233.
- [14] **Baker D, Pryce G, Givannoni G, Thompson AJ:** The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2003, 2, 291–298.
- [15] **Ortar G, Ligresti A, De Petrocellis L, Morera E, Di Marzo V:** Novel selective and metabolically stable inhibitors of anandamide cellular uptake. *Biochem Pharmacol* 2003, 65, 1473–1481.
- [16] **Giuffrida A, Beltramo M, Piomelli D:** Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2001, 298, 7–14.
- [17] **Pertwee RG, Ross RA:** Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002, 66, 101–121.
- [18] **Breivogel CS, Childers SR:** The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis* 1998, 5, 417–431.
- [19] **Przewłocka B:** Endogenne układy antynocyceptywne. W: *Medycyna bólu*. Red.: Dobrogowski J, Wordliczek J. PZWŁ, Warszawa 2004, 49–60.
- [20] **Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodriguez de Fonseca F:** The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2000, 21, 218–224.
- [21] **Maldonado R, Valverde O:** Participation of the opioid system in cannabinoid-induced antinociception and emotional-like responses. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003, 13, 401–410.
- [22] **Iversen L, Chapman V:** Cannabinoids: a real prospect for pain relief? *Curr Opin Pharmacol* 2002, 2, 50–55.
- [23] **Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thöne-Reineke A, Ortmann S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst ACE, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U:** The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003, 112, 423–431.
- [24] **Guzman M, Sanchez C:** Effects of cannabinoids on energy and metabolism. *Life Sci* 1999, 65, 657–664.
- [25] **Verty AN, McFarlane JR, McGregor IS, Millet PE:** Evidence for an interaction between CB₁ cannabinoid and melanocortin MCR-4 receptors in regulating food intake. *Endocrinology* 2004, 145, 3224–3231.

- [26] **Bruinsma K, Taren DL:** Chocolate: food or drug? *J Am Diet Assoc* 1999, 99, 1249–1256.
- [27] **Horvath TL:** Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J Clin Invest* 2003 112, 323–326.
- [28] **Kirkham C, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V:** Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol* 2002, 136, 550–557.
- [29] **Ravinet Trillou C, Arnone M, Delgore C, Gonalons N, Keane P, Maffrand JP, Soubrie P:** Anti-obesity effect of SR 141716, a CB₁ receptor antagonist, in diet – induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, 284, 345–353.
- [30] **Fernandez JR, Allison DB:** Rimonabant Sanofi-Synthelabo. *Curr Opin Investig Drugs* 2004, 5, 430–435.
- [31] **Martin M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O:** Involvement of CB₁ cannabinoid receptors in emotional behaviour. *Psychopharmacology*, 2002, 159, 379–387.
- [32] **Gaetani S, Coumo V, Piomelli D:** Anandamide hydrolysis: a new target for anti-anxiety drugs? *Trends Mol Med* 2003, 11, 474–478.
- [33] **De Miguel R, Hernandez-Tristan R:** Cannabinoid effects on anxiety – related behaviours and hypothalamic neurotransmitters. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, 70, 123–131.
- [34] **Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Grazia Cascio M, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglgänsberger W, Di Marzo V, Lutz B:** The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 2002, 418, 530–534.
- [35] **Millan MJ:** The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol* 2003, 70, 83–244.
- [36] **Rutkowska M, Jachimczuk O:** The antidepressant-like properties of ACEA (arachidonyl-2-chloretyleamide) the selective agonist of CB₁ receptors. *Acta Pol Pharm* 2004, 61, 169–171.
- [37] **Tzavara ET, Davis RJ, Perry KW, Li X, Salhoff C, Bymaster FP, Witkin JM, Nomikos GG:** The CB₁ receptor antagonist SR 141716A increases monoaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex: implications for therapeutic actions. *Br J Pharmacol* 2003, 138, 544–553.
- [38] **Williamson EM, Evans FJ:** Cannabinoids in clinical practice. *Drugs* 2000, 60, 1303–1314.
- [39] **Glass M:** The role of the cannabinoids in neurodegenerative diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 2001, 25, 743–765.
- [40] **Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocelis L:** Endocannabinoids and multiple sclerosis: a blessing from the inner? *TIPS* 2000, 195–197.
- [41] **Palmer SL, Thakur GA, Makriyannis A:** Cannabinergic ligands. *Chem Phys Lipids* 2002, 121, 3–19.
- [42] **Patel S, Wohlfeil ER, Rademacher DJ, Carrier EJ, Perry LTJ, Kundu A, Falck JR, Nithipatikom K, Campbell WB, Hillard CJ:** The general anesthetic propofol increases brain N-arachidonyl ethanolamine (anandamide) content and inhibits fatty acid amide hydrolase. *Br J Pharmacol* 2003, 139, 1005–1013.
- [43] **Nocerino E, Amato M, Izzo AA:** Cannabis and cannabinoid receptors. *Fitoterapia* 2000, 71, 6–12.

Adres do korespondencji:

Maria Rutkowska
Katedra i Zakład Farmakologii
ul. Mikulicza-Radeckiego 2
50-345 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 7.02.05 r.

Po recenzji: 12.04.05 r.

Zaakceptowano do druku: 27.04.05 r.

Received: 7.02.05

Revised: 12.04.05

Accepted: 27.04.05