

MARIA RUTKOWSKA, JOANNA JAMONTT

## Udział układu kannabinoidowego w regulacji pobierania pokarmu

### Involvement of the Cannabinoid System in the Regulation of Food Intake

Katedra i Zakład Farmakologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

Endogenny układ kannabinoidowy jest zaangażowany w regulację pobierania pokarmu i kontrolę masy ciała. Endokannabinoidy należą do licznej grupy czynników oreksygeniczných znajdujących się pod negatywną kontrolą leptyny. Wzrost pobierania pokarmu jest wynikiem pobudzenia ośrodkowych receptorów CB<sub>1</sub> obecnych w obszarach mózgu kontrolujących apetyt i prawdopodobnie receptorów obwodowych CB<sub>1</sub> zlokalizowanych na zakończeniach nerwowych w przewodzie pokarmowym. Endokannabinoidy mogą ponadto stymulować proces lipogenezy. Tym samym układ kannabinoidowy jest istotnym endogenным regulatorem równowagi energetycznej, może więc być punktem uchwytu farmakoterapii schorzeń, w których ta równowaga jest zaburzona (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 5, 1011–1017).

**Słowa kluczowe:** układ kannabinoidowy, pobieranie pokarmu, receptor CB<sub>1</sub>, otyłość.

#### Abstract

The endogenous cannabinoid system is involved in the regulation of food intake and the control of body weight. Endocannabinoids belong to the wide family of orexigenic factors which be under negative control of leptin. The hyperphagic action is mediated by the activation of the central CB<sub>1</sub> receptors which are present in the brain regions controlling appetite and probably the peripheral CB<sub>1</sub> receptors localized on nerve terminals innervating the gastrointestinal tract. Furthermore endocannabinoids may stimulate the lipogenesis process. So the cannabinoid system is an essential endogenous regulator of energy homeostasis and may therefore represent a promising target to treat diseases characterised by impaired energy balance (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 5, 1011–1017).

**Key words:** cannabinoid system, food intake, CB<sub>1</sub> receptors, obesity.

Przyjmowanie pokarmu jest regulowane w dwojaki sposób: regulacją długofalową (metaboliczną), związaną ze stanem odżywiania i zachowaniem prawidłowych ilości zmagazynowanych substratów odżywczych w tkance tłuszczowej, oraz regulacją chwilową, związaną z wypełnieniem przewodu pokarmowego [1]. W obu tych mechanizmach uczestniczy układ kannabinoidowy. Tworzą go receptory CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> oraz endokannabinoidy, będące pochodnymi kwasu arachidonowego: anandamid (arachidonoilietanolamid, AEA), 2-arachidonoilglicerol (2-AG), eter nolidyny (eter arachidonoilo-glicerolowy) i wirodhamina (ester z etanolaminą) [2–4].

## Działanie ośrodkowe

W kontrolę łaknienia są zaangażowane receptory typu CB<sub>1</sub> obecne w dużych ilościach w podwzgórzowych obszarach regulujących proces przyjmowania pokarmu: w bocznym podwzgórzu (LH – *lateral hypothalamus*), jądrze łukowatym (ARC – *arcuate nucleus*) i jądrze przykomorowym (PVN – *paraventricular nucleus*). Wykazano także ich ekspresję w kluczowych dla tego procesu peptydoergicznych neuronach podwzgórzowych wydzielających: kortykoliberynę (CRH – *corticotropin releasing hormone*) w PVN, peptydy kokaino-amfetaminy regulowanego transkryptu (CART – *cocaine-*

and amphetamine-regulated transcript) w ARC oraz hormon zwiększający stężenie melaniny (MCH – *melanin-concentrating hormone*) i preprooreksynę w LH [5, 6].

Receptory CB<sub>1</sub> występują także w kontrolującym apetyt układzie mezolimbicznym, który uczestniczy w motywacji pobudzającej i aktywacji behawioralnej w odpowiedzi na czynniki nagradzające.

Stymulujący wpływ przetworów z konopi na łaknienie jest dobrze znany – wzrost apetytu, głównie na słodkie, jest jednym z charakterystycznych efektów obserwowanych u palaczy haszyszu i marihuany. Działanie to zależy od zawartości Δ<sup>9</sup>-tetrahydrokannabinolu (Δ<sup>9</sup>-THC) będącego głównym psychoaktywnym składnikiem konopi. Pobudzający wpływ Δ<sup>9</sup>-THC na pobieranie pokarmu potwierdzono na zwierzęcych modelach doświadczalnych [7]. Taki sam efekt uzyskano po zastosowaniu endokannabinoidów: podanie AEA do brzuszno-przyśrodkowego podwzgórza (VMH – *ventromedial hypothalamus*) [8] wywoływało znaczącą hiperfagię, jeszcze silniejszy efekt uzyskano wstrzykując 2-AG do brzuszno-przyśrodkowego obszaru jądra półleżącego – (tzw. skorupy, *nucleus accubens shell*). Wykazano też dodatnią korelację między stężeniem 2-AG w przodomózgowiu i podwzgórzu a stymulacją pobierania pokarmu [9]. Spożycie pokarmu zwiększają także analogi Δ<sup>9</sup>-THC, nabilon i dronabinol [10] oraz inni egzogeni agonści receptorów kannabinoidowych, WIN 55,212-2 i CP 55,940 [11].

Kannabinoidy zwiększają łaknienie prawdopodobnie przez potęgowanie właściwości wzmacniających (nagradzających) pokarmu. Stwierdzono bowiem, że Δ<sup>9</sup>-THC silniej hamuje pobór „smacznej” karmy niż standardowej, a myszy z wyłączonym genem kodującym receptor CB<sub>1</sub> (KO – *knockout* CB<sub>1</sub>) są mniej wrażliwe na nagradzające właściwości sacharozy niż myszy o dzikim fenotypie (WT – *wild type*) [12]. Także badania antagonisty/odwrotnego agonisty receptora CB<sub>1</sub>, SR 141716A wskazują, że jego działanie sprowadza się głównie do ograniczania nagradzających właściwości spożywanych produktów: SR 141716A zmniejszał spożycie sacharozy i alkoholu przez gryzonie, a mieszanki z trzciny cukrowej przez małpy (marmozety). Hamowanie picia alkoholu wystąpiło po podaniu dawek niewpływających na pobór standardowej karmy i wody [13, 14].

Analiza struktury spożycia u szczurów po podaniu Δ<sup>9</sup>-THC i anandamidu wykazała, że symulują zachowania ukierunkowane na zbliżenie i kontakt z pożywieniem (obserwowano szybsze rozpoczęcie jedzenia, krótsze przerwy między posiłkami, zwiększoną częstość pobierania pokarmu), co wskazuje, że działanie kannabinoidów jest powiązane z aspektem apetytywnym motywacyjnego

działania pokarmu. Mogą także wpływać na fazę konsumacyjną tego procesu, pobudzając układ nagrody w czasie jedzenia [12, 15, 16].

Taka rola kannabinoidów w regulacji łaknienia jest zgodna z zaobserwowanym wpływem Δ<sup>9</sup>-THC na mechanizmy wzmocnienia pozytywnego. Aktywacja receptorów CB<sub>1</sub> prowadzi do odhamowania przekąźnictwa dopaminergicznego w polu brzusznej nakrywki (VTA – *ventral tegmental area*), co jest następstwem zmniejszenia aktywności hamujących neuron dopaminergiczny interneuronów GABA-ergicznych [17]. Nasilenie aktywności neuronów dopaminergicznych w tym rejonie może być również wywołane przez oreksyny, a jak wykazano, pobudzenie receptora CB<sub>1</sub> powoduje hipersensytyzację receptora dla oreksyny 1 [18]. Pobudzenie neuronów w VTA powoduje wzrost wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym (NAS – *nucleus accubens*), które jest neurochemiczną podstawą systemu nagrody.

Interesujące jest, że stężenie dopaminy obniżone w wyniku głodzenia jest wyrównywane przez anandamid w dawkach, które pobudzają pobieranie pokarmu [7, 18].

Zaangażowanie kannabinoidów w mechanizm nagrody jest poparte obserwacją, że SR 141716A zmniejsza zjawisko samodrażnienia elektrycznego u szczurów i zapobiega, wywołanej lekami lub pożywieniem, warunkowej preferencji miejsca [9].

Nie wykazano, aby SR 141716A wpływał na wyrzut dopaminy w podwzgórzu, gdzie znajdują się ośrodki pokarmowe [19], stwierdzono natomiast, że zapobiega wzrostowi łaknienia wywołanego przez agonistę receptora dopaminowego D<sub>3</sub>, co może sugerować udział tego receptora w anorektycznym działaniu SR 141716A [20].

W pobudzającym wpływie kannabinoidów na łaknienie mogą pośredniczyć endogenne opioidy, które są także powiązane z nagradzającymi aspektami pożywienia [21]. Wydaje się, że kannabinoidy mogą stymulować syntezę i uwalnianie tych peptydów. Wykazano, że antagonist receptoru opioidowego – nalokson – hamuje działanie Δ<sup>9</sup>-THC, a SR 141716A osłabia pobudzający wpływ morfiny na pobieranie pokarmu. Efekt ten zaobserwowano po podaniu obwodowym morfiny oraz po podaniu do PVN, ale nie przy wstrzyknięciu do NAS, co może sugerować, że zablokowanie receptora CB<sub>1</sub> nie wpływa na zależną od opioidów hedonistyczną odpowiedź wywoływaną przez pokarm. Może natomiast zmniejszać łaknienie w inny sposób – poprzez stymulację uwalniania neuropeptydów anorektycznych (np. hormonu melanotropowego α, α-MSH) w podwzgórzu. Przypuszcza się również, że interakcja kannabinoidów z opioidami w PVN może być regulowana przez leptynę, która jest związana z obiema grupami przekąźników [17, 22].

Antagoniści receptorów CB<sub>1</sub> i opioidowych synergistycznie hamują pobieranie pokarmu. Synergizm wykazano przy łącznym podaniu nalksonu z SR 141716A szczurom oraz nalmefenu z AM 251, analogiem SR 141716A, myszom [21, 23]. Interakcja może dotyczyć dróg wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów w obrębie tego samego neuronu przy koekspresji receptorów, gdyż aktywacja obu typów receptorów stymuluje białka G<sub>i/o</sub> i prowadzi do zmniejszenia cAMP. Może również wynikać z oddziaływania na poziomie neuronalnych układów regulujących pobieranie pokarmu [21].

Niedawno odkryto, że kannabinoidy są obecne w produktach spożywczych, takich jak kakao czy czekolada. Oprócz anandamidu są to inne N-acyloetanoloaminy (NAE), jak N-oleiloetanoloamina i N-linoleiloetanoloamina, hamujące rozkład anandamidu [24, 25]. Są zawarte również w mleku, przy czym 2-AG występuje w stężeniu 100–1000 razy większym niż AEA [26]. W związku z tym pojawiły się spekulacje, że nagradzające właściwości czekolady są związane z obecnością NAE. Wydaje się jednak, że ich zawartość jest zbyt mała, by po wchłonięciu do krwiobiegu ujawniły się ich właściwości psychotropowe [27]. Wykazano jednak, że endokannabinoidy zawarte w mleku mogą podtrzymywać pobieranie pokarmu (ssanie) u młodych [26].

Istnieją sugestie, że kannabinoidy mogą być najbardziej istotnymi czynnikami pobudzającymi łaknienie. Wykazano, że obecność receptorów CB<sub>1</sub> jest niezbędna do utrzymania równowagi energetycznej ustroju. Myszy pozbawione receptora CB<sub>1</sub> charakteryzują się zmniejszoną masą ciała, mniejszą ilością tkanki tłuszczowej i hipofagią. O kluczowej roli kannabinoidów w regulacji masy ciała świadczy to, że inne substancje pobudzające łaknienie nie mogą zrekompensować braku receptora CB<sub>1</sub>. Dla porównania – brak niezwykle istotnych neuropeptydów, takich jak neuropeptyd Y (NPY) i białko agouti (*Agrp* – *aguti-related protein*), nie prowadzi do powstania „chudego” fenotypu [5, 6].

Badania Frider et al. [26] przeprowadzone na myszach wskazują, że rola układu kannabinoidowego w odżywianiu jest niezwykle ważna już od pierwszych godzin życia i ma istotny wpływ na prawidłowy rozwój, a nawet przeżycie noworodka. Wzrost stężenia 2-AG w o.u.n. w pierwszej dobie po urodzeniu jest impulsem zapoczątkowującym pobieranie pokarmu. Zablokowanie receptora kannabinoidowego za pomocą SR 141716A w czasie pierwszych 24 godzin życia powoduje brak odruchu ssania i wygłodzenie noworodków, które w przeważającej części giną. SR 141716A wpływa także, ale w mniejszym stopniu, na pobór mleka

i stopień przeżycia myszy pozbawionych receptora CB<sub>1</sub>, co sugeruje istnienie trzeciego typu receptora kannabinoidowego. Funkcja receptora „CB<sub>3</sub>” wydaje się wspomagająca, prawdopodobnie częściowo kontroluje on początkowe stadia pobierania pokarmu u nowo narodzonych myszy.

Przypuszcza się, że istnieje naturalny, związany z pobieraniem pokarmu, rytm aktywności układu kannabinoidowego. Jego aktywność może być minimalna po posiłku i rosnąć w czasie przerwy między posiłkami, osiągając poziom krytyczny, stymulujący pobór pokarmu. Takie wahania stężeń AEA i 2-AG w zależności od stopnia nasycenia i głodzenia zostały wykazane w badaniach na szczurach [9, 15].

Poziom endokannabinoidów prawdopodobnie znajduje się pod negatywną kontrolą leptyny. Stwierdzono, że podanie leptyny powoduje zmniejszenie zarówno poziomu AEA, jak i 2-AG w podwzgórzu szczura, a genetycznym defektem prowadzącym do osłabienia funkcji sygnałnej leptyny towarzyszy wzrost poziomu endokannabinoidów. U szczurów Zucker z genetycznie uwarunkowaną otyłością i cukrzycą, charakteryzujących się mutacją receptora leptynowego, stężenie 2-AG jest zwiększone. Podobny wzrost występuje u myszy ob/ob, niewytwarzających leptyny, a u myszy db/db – z mutacją genu kodującego receptor leptynowy, jest podniesione stężenie obu endokannabinoidów [28].

Kannabinoidy prawdopodobnie tworzą równoległy do klasycznego, kontrolowanego przez NPY, szlak oreksygeniczny, czego przesłanką jest to, że SR 141716A hamuje hiperfagię wywołaną głodem u myszy z genetycznym niedoborem NPY. Stwierdzono też brak ekspresji receptora CB<sub>1</sub> na podwzgórzowych neuronach zawierających NPY [5, 6]. Nie można jednak wykluczyć możliwości interakcji. W badaniach Arnone et al. [13], przeprowadzonych na szczurach, SR 141716A antagonizował wzrost spożycia sacharozy wywołany podaniem NPY, co sugeruje, że zahamowanie funkcji tego peptydu może być jednym z mechanizmów zmniejszenia apetytu na słodkie pokarmy obserwowanego po zablokowaniu receptora CB<sub>1</sub>.

Koekspresja CB<sub>1</sub> mRNA z CRH, CART, MCH i preproreksyną wskazuje na ścisły związek endokannabinoidów z ekspresją lub funkcją tych neuropeptydów. Zaobserwowano, że myszy KO mają wyższy poziom CRH, a podanie SR 141716A nie wpływa na pobieranie pożywienia u myszy z genetycznym brakiem CART [5, 6].

Receptory CB<sub>1</sub> wchodzą także w interakcje z receptorami melonokortykotropowymi MCR-4. Jednoczesne zastosowanie SR 141716A z hormonem stymulującym  $\alpha$ -melanocyty ( $\alpha$ -MSH –  *$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone*), agonistą MCR-4,

zmniejsza pobieranie pokarmu. Wydaje się, że rola receptora  $CB_1$  jest nadrzędna w stosunku do MCR-4, ponieważ  $\alpha$ -MSH nie blokuje hiperfagii wywołanej  $\Delta^9$ -THC, podczas gdy SR 141716A osłabia pobudzający wpływ antagonisty receptora MCR-4, JKC-363 na łaknienie [29].

Wykazano także, że anandamid częściowo normalizuje stężenie serotoniny, obniżone przy ograniczeniu pożywienia [7]. Jednak brak wpływu deksfenfluraminy, nasilającej przekazywanie serotonergiczne, na stymulację łaknienia wywołaną  $\Delta^9$ -THC wskazuje, że układ kannabinoidowy nie ingeruje w serotonergiczne mechanizmy sytości [30]. Jest to zgodne z obserwacją, że SR 141716A nie wpływa na wyrzut serotoniny w przedniej części podwzgórza [19].

## Działanie obwodowe

Modulujący wpływ kannabinoidów na pobieranie pokarmu może zachodzić także z udziałem obwodowego receptora kannabinoidowego  $CB_1$ , który znajduje się na zakończeniach nerwowych w przewodzie pokarmowym [31].

Jak wiadomo, substancje sygnałowe uwalniane w przewodzie pokarmowym mają wpływ pobudzający (np. grelina) lub hamujący (np. cholecystokinina – CCK, peptyd uwalniający gastrynę – GRP) na łaknienie [1, 32].

Wyniki badań uzyskanych przez Gomez et al. [31] sugerują, że rola obwodowego układu kannabinoidowego w regulacji przyjmowania pokarmu może być bardziej istotna niż ośrodkowego. U głodzonych szczurów siedmiokrotnie wzrastał poziom anandamidu w jelicie cienkim, a karmienie prowadziło do spadku jego stężenia. Podobnych zmian nie stwierdzono w mózgu, co jest jednak sprzeczne z wynikami uzyskanymi równoległe przez innych badaczy [9]. Wykazano ponadto, że ośrodkowe podanie SR 141716A nie hamuje pobierania pokarmu, co jest wynikiem odmiennym od uzyskanego po podaniu dokomorowym innego antagonisty receptora  $CB_1$ , AM 281 [33]. Za udziałem obwodowego receptora  $CB_1$  w regulacji łaknienia przemawia jednak to, że deafferentacja wywołana kapsaicyną znosi zarówno hiperfagię, stymulowaną przez WIN 55,212-2 i anandamid, jak i hipofagię po SR 141716A [31]. Wydaje się zatem prawdopodobne, że antagoniści obwodowych receptorów  $CB_1$  mogą stać się nową grupą leków hamujących łaknienie.

Niedawno stwierdzono koekspresję receptorów  $CB_1$  z receptorami CCK-1 na aferentnych włóknach nerwu błędnego. Wykazano też, że cholecystokinina, która wywołuje uczucie sytości, zmniejsza ekspresję receptorów  $CB_1$  [34]. Jest to kolejny dowód na

udział obwodowego receptora kannabinoidowego w regulacji pobierania pokarmu.

Anandamid może spełniać rolę aferentnego sygnału pobudzającego łaknienie. W tym zakresie może oddziaływać z oleiloetanoloamidem (OEA), który jest lipidowym związkami o strukturze zbliżonej do endokannabinoidów, pozbawionym jednak powinowactwa do receptorów kannabinoidowych. OEA przez obwodowe włókna czuciowe hamuje pobieranie pokarmu. Stężenia obu związków w jelitach kształtują się odwrotnie proporcjonalnie: OEA wzrasta po posiłku i spada przy głodzeniu, a AEA przeciwnie [31].

## Rola w regulacji równowagi energetycznej

Receptory  $CB_1$  są również obecne na adipocytach i uczestniczą w regulacji metabolizmu tkanki tłuszczowej. Endokannabinoidy zatem pełnią podwójną rolę w zachowaniu równowagi energetycznej – pobudzają łaknienie na drodze ośrodkowej i prawdopodobnie obwodowej oraz stymulują lipogenezę, przyczyniając się do tworzenia rezerw metabolicznych [6].

Badania na zwierzętach wskazują, że mechanizm centralny wydaje się dominować u młodych osobników, podczas gdy u starszych duże znaczenie mają także inne elementy regulujące równowagę energetyczną. Porównując masę ciała młodych i starych myszy zarówno WT, jak i KO stwierdzono, że przy ograniczonym dostępie do pożywienia masa ciała młodych myszy WT obniżyła się do poziomu obserwowanego u myszy KO. U starszych myszy WT, pomimo zmniejszenia ilości pobieranego pożywienia, masa ciała nie zmniejszyła się i była większa niż u myszy KO, co sugeruje, że u starszych myszy KO przyczyną mniejszej masy ciała nie jest ograniczone spożycie pokarmu, lecz inne, niezależne od poboru energii, mechanizmy [6].

Inne badania na myszach KO wykazały zmniejszone stężenie osoczowej insuliny i leptyny, a także zwiększoną odpowiedź na dokomorowe podanie leptyny. U myszy KO karmionych bogatotłuszczowym pokarmem nie rozwinęła się otyłość, w przeciwieństwie do myszy WT. Ponadto, u myszy KO nie pojawiła się insulinooporność, która zazwyczaj jest konsekwencją bogatotłuszczowej diety u myszy WT. Zmniejszone stężenie leptyny mogło wynikać z obniżenia ilości tkanki tłuszczowej [35]. Interesujące jest natomiast nasilenie odpowiedzi na leptynę ze względu na jej wpływ hamujący łaknienie. Istnieje możliwość, że zablokowanie receptora  $CB_1$  nasila działanie endogennej leptyny [36].



Istnieją dowody wskazujące, że stymulacja układu kannabinoidowego może być kluczowym elementem rozwoju otyłości – u otyłych zwierząt poziom endokannabinoidów w podwzgórzu jest podwyższony [28], a w tkance tłuszczowej otyłych szczurów jest 3–4 razy więcej receptorów CB<sub>1</sub> [35]. Zablokowanie tego receptora może zatem zapobiegać rozwojowi otyłości i towarzyszących jej patologii.

## **Agoniści receptora CB<sub>1</sub> jako leki wzmagające łaknienie**

Syntetyczne analogi  $\Delta^9$ -THC: dronabinol i nabilon, są obecnie stosowane w leczeniu anoreksji u pacjentów z chorobami nowotworowymi i chorych na AIDS. Wyraźnie zwiększają łaknienie i masę ciała, wywołując umiarkowane, typowe dla kannabinoidów działania niepożądane, takie jak: euforia, bezsenność, zaburzenia myślenia, uspokojenie [10].

## **Antagoniści receptora CB<sub>1</sub> w leczeniu otyłości**

Antagoniści receptora CB<sub>1</sub>, znosząc działanie endokannabinoidów, wykazują działanie anorektyczne. Część z nich, m.in. SR 141716A, ma cechy odwrotnego agonisty i może działać niezależnie od obecności AEA i 2-AG. SR 141716A skutecznie hamuje pobór różnych rodzajów pożywienia, w tym także bogatotłuszczowego i bogatowęglowodanowego. W sposób istotny zmniejsza masę ciała szczurów z otyłością spowodowaną dietą (DIO – *diet induced obesity*), która najczęściej jest przyczyną otyłości także u ludzi [38–40].

W kilku badaniach stwierdzono, że na działanie SR 141716A, a także innych antagonistów receptora CB<sub>1</sub> rozwija się tolerancja. Utrzymuje się natomiast spadek masy ciała, co wskazuje na zwiększenie zużycowania energii [38]. Jak wykazano, SR 141716A podnosi zewnątrzkomórkowe stężenie noradrenaliny, co może stymulować termogenezę. Innym możliwym mechanizmem prowadzącym do zmniejszenia masy ciała jest hamowanie lipogenezy. Wiadomo, że kannabinoidy stymulują lipogenezę, zatem zablokowanie ich funkcji może hamować ten proces. Nie gwarantuje to spadku poziomu lipidów w organizmie, jednakże u myszy z DIO stwierdzono, że SR 141716A obniża stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, co wskazuje na nasilenie ich oksydacji [19].

U myszy z DIO SR 141716A korygował również współistniejącą hiperglikemię, zmniejszał insulinooporność, obniżał osoczowe stężenie insuliny

[16, 19]. Na szczurach z DIO wykazano, że część z tych efektów jest związana ze stymulacją ekspresji Acp30 mRNA w tkance tłuszczowej. Białko Acp30 (adiponektyna), wytwarzane przez adipocyty, indukuje oksydację wolnych kwasów tłuszczowych, zmniejsza poziom cukru i insuliny, prowadzi do obniżenia masy ciała [37]. Uważa się, że adiponektyna reguluje akumulację tłuszczu bez wpływu na pobieranie pokarmu. Pobudzenie ekspresji tego białka przez SR 141716A jest prawdopodobnie związane z receptorem CB<sub>1</sub>, ponieważ u myszy KO efekt ten nie był obserwowany [31, 35].

Aktywacja procesów metabolicznych, wynikająca z blokady receptora CB<sub>1</sub>, może zatem nie tylko przyczynić się do zmniejszenia masy ciała, lecz także zmniejszyć ryzyko wystąpienia towarzyszących otyłości schorzeń, takich jak cukrzyca typu 2 czy dyslipidemia, lub wspomagać ich leczenie.

Na myszach o różnych genotypach wykazano, że ruch może potęgować efektywność antagonistów receptora CB<sub>1</sub>. Nasilenie działania anorektycznego i większą utratę masy ciała stwierdzono zarówno u chudych, jak i otyłych zwierząt [41].

W 2001 r. firma Sanofi-Synthelabo przedstawiła pierwsze wyniki badań klinicznych II fazy SR 141716A (preparat – rimonabant), które wykazały znaczny spadek 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 znajduje się w III fazie badań klinicznych, obejmującej także pacjentów otyłych z chorobami towarzyszącymi, takimi jak cukrzyca typu 2 i dyslipidemia [16, 42].

Tradycyjne leki stosowane w otyłości zmniejszają spożycie pokarmów przez wpływ na uczucie głodu i sytości. Jednakże „atrakcyjność” pożywienia, zwykle wysokokalorycznego i dostępnego bez ograniczeń, utrudnia przestrzeganie diety. Antagoniści receptora CB<sub>1</sub>, ingerując w mechanizmy wzmocnienia pozytywnego, zmniejszają działanie nagradzające pokarmu, co, łącznie z korzystnym działaniem metabolicznym, może dać im przewagę nad obecnie stosowanymi lekami.

Rimonabant hamuje także działanie wzmacniające nikotyny, tym samym może być stosowany w leczeniu nikotynizmu (co jest przedmiotem odrębnych badań). W tym przypadku zmniejszenie przyrostu masy ciała w czasie abstynencji będzie jego dodatkową zaletą.

Ze względu na istotną rolę układu kannabinoidowego w regulacji łaknienia i kontroli masy ciała wydaje się, że agoniści i antagoniści receptorów kannabinoidowych mogą być nowymi, skutecznymi lekami, przydatnymi w terapii zaburzeń łaknienia i otyłości.

## Piśmiennictwo

- [1] **Baranowska B:** Zaburzenia neuroendokrynne w otyłości. *Pol Tyg Lek* 1995, 26–28.
- [2] **Childers SR, Breivogel CS:** Cannabis and endogenous cannabinoid systems. *Drug Alcohol Depend* 1998, 51, 173–187.
- [3] **Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, Kustanovich I, Mechoulam R:** 2-arachidonoyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98, 3662–3665.
- [4] **Porter AC, Sauer JM, Knierman MD, Becker GW, Berna MJ, Bao J, Nomikos GG, Carter P, Bymaster F P, Leese AB, Felder CC:** Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB<sub>1</sub> receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 301, 1020–1024.
- [5] **Horvath TL:** Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J Clin Invest* 2003, 112, 323–326.
- [6] **Cota D, Marsicano G, Tschöp, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Töne-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.
- [7] **Berry EM, Mechoulam R:** Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacol Ther* 2002, 95, 185–190.
- [8] **Jamshidi N, Taylor DA:** Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol* 2001, 134, 1151–1154.
- [9] **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.
- [10] **Robson P:** Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry* 2001, 178, 107–115.
- [11] **Miller CC, Murray TF, Freeman KG, Edwards GL:** Cannabinoid agonist, CP 55, 940, facilitates intake of palatable foods when injected into the hindbrain. *Physiol Behav* 2004, 80, 611–616.
- [12] **Sanchis-Segura C, Cline BH, Marsicano G, Lutz B, Spanagel R:** Reduced sensitivity to reward in CB<sub>1</sub> knockout mice. *Psychopharmacology* 2004 [Epub ahead of print].
- [13] **Arnone M, Maruani J, Chaperon F, Thiebot MH, Poncelet M, Soubrie P, Le Fur G:** Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB<sub>1</sub>) receptors. *Psychopharmacology* 1997, 132, 104–106.
- [14] **Freedland CS, Poston JS, Porrino LJ:** Effects of SR 141716A, a central cannabinoid receptor antagonist, on food-maintained responding. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, 67, 265–270.
- [15] **Williams CM, Kirkham TC:** Observational analysis of feeding induced by delta9-THC and anandamide. *Physiol Behav* 2002, 76, 241–250.
- [16] **Kirkham TC:** Endogenous cannabinoids: a new target in the treatment of obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, 284, 343–344.
- [17] **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.
- [18] **Hilairnet S, Bouaboula M, Carriere D, Le Fur G, Casellas P:** Hypersensitization of the orexin 1 receptor by the CB<sub>1</sub> receptor: evidence for cross-talk blocked by the specific CB<sub>1</sub> antagonist, SR 141716. *J Biol Chem* 2003, 278, 23731–23737.
- [19] **Ravinet TC, Delgorge C, Menet C, Arnone M, Soubrie P:** CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004, 28, 640–648.
- [20] **Vickers SP, Webster LJ, Wyatt A, Dourish CT, Kennett GA:** Preferential effects of the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor antagonist, SR 141716, on food intake and body weight gain of obese (fa/fa) compared to lean Zucker rats. *Psychopharmacology* 2003, 167, 103–111.
- [21] **Chen RZ, Huang RR, Shen CP, MacNeil DJ, Fong TM:** Synergistic effects of cannabinoid inverse agonist AM 251 and opioid antagonist nalmefene on food intake in mice. *Brain Res* 2004, 999, 227–230.
- [22] **Verty AN, Singh ME, McGregor IS, Mallet PE:** The cannabinoid receptor antagonist SR 141716 attenuates overfeeding induced by systemic or intracranial morphine. *Psychopharmacology* 2003, 168, 314–323.
- [23] **Kirkham TC, Williams CM:** Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake. *Psychopharmacology* 2001, 153, 267–270.
- [24] **Bruinsma K, Taren DL:** Chocolate: food or drug? *J Am Diet Assoc* 1999, 99, 1249–1256.
- [25] **Nocerino E, Amato M, Izzo AA:** Cannabis and cannabinoid receptors. *Fitoterapia* 2000, 71, 6–12.
- [26] **Fride E, Ffox A, Rosenberg E, Faigenboim M, Cohen V, Barda L, Blau H, Mechoulam R:** Milk intake and survival in newborn cannabinoid CB<sub>1</sub> knockout mice: evidence for a “CB<sub>3</sub>” receptor. *Eur J Pharmacol* 2003, 461, 27–34.
- [27] **Di Marzo V, Sepe N, De Petrocellis L, Berger A, Crozier G, Fride E, Mechoulam R:** Trick or treat from food endocannabinoids? *Nature* 1998, 396, 636–637.
- [28] **Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G:** Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001, 410, 822–825.

- [29] **Verty AN, McFarlane JR, McGregor IS, Millet PE:** Evidence for an interaction between CB<sub>1</sub> cannabinoid and melanocortin MCR-4 receptors in regulating food intake. *Endocrinology* 2004, 19 [Epub ahead of print].
- [30] **Williams CM, Kirkham TC:** Reversal of delta 9-THC hyperphagia by SR141716 and naloxone but not dexfenfluramine. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 71, 333–340.
- [31] **Gomez R, Navarro M, Ferrer B, Trigo JM, Bilbao A, Del Arco I, Cippitelli A, Nava F, Piomelli D, Rodriguez De Fonseca F:** A peripheral mechanism for CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci* 2002, 22, 9612–9617.
- [32] **Korner J, Aronne LJ:** The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest* 2003, 111, 565–570.
- [33] **Werner NA, Koch JE:** Effects of the cannabinoid antagonists AM281 and AM630 on deprivation-induced intake in Lewis rats. *Brain Res* 2003, 967, 290–292.
- [34] **Burdyga G, Lal S, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ:** Expression of cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors by vagal afferent neurons is inhibited by cholecystokinin. *J Neurosci* 2004, 24, 2708–2715.
- [35] **Hildebrandt AL, Kelly-Sullivan DM, Black SC:** Antiobesity effects of chronic cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor antagonist treatment in diet-induced obese mice. *Eur J Pharmacol* 2003, 462, 125–132.
- [36] **Ravinet Trillou C, Arnone M, Delgore C, Gonalons N, Keane P, Maffrand JP, Soubrie P:** Antiobesity effect of SR 141716, a CB<sub>1</sub> receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, 284, 345–353.
- [37] **Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F, Soubrie P:** The cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor antagonist SR141716 increases Acpr30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003, 63, 908–914.
- [38] **Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa GL:** Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 1998, 63, 113–117.
- [39] **Verty AN, McGregor IS, Mallet PE:** Consumption of high carbohydrate, high fat, and normal chow is equally suppressed by a cannabinoid receptor antagonist in non-deprived rats. *Neurosci Lett* 2004, 16, 354, 217–220.
- [40] **McLaughlin PJ, Winston K, Swezey L, Wisniecki A, Aberman J, Tardif DJ, Betz AJ, Ishiwari K, Makriyannis A, Salamone JD:** The cannabinoid CB<sub>1</sub> antagonists SR141716A and AM 251 suppress food intake and food-reinforced behavior in a variety of tasks in rats. *Behav Pharmacol* 2003, 14, 583–588.
- [41] **Zhou D, Shearman LP:** Voluntary exercise augments acute effects of CB<sub>1</sub> – receptor inverse agonist on body weight loss in obese and lean mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2004, 77, 117–125.
- [42] **Fernandez JR, Allison DB:** Rimonabant Sanofi-Synthelabo. *Curr Opin Invest Drugs* 2004, 5, 430–435.

### Adres do korespondencji:

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

Praca wpłynęła do Redakcji: 09.09.2004 r.  
Po recenzji: 25.02.2005 r.  
Zaakceptowano do druku: 07.03.2005 r.

Received: 09.09.2004  
Revised: 25.02.2005  
Accepted: 07.03.2005