



Prof. dr hab. JOANNA B. STROSZNAJDER
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Zakład Komórkowej Transdukcji Sygnału
ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa
e-mail: joannas@cmdik.pan.pl



NEUROPROTEKCYJNE WŁAŚCIWOŚCI KANABINOIDÓW. ROLA RECEPTORA CB1

JOANNA B. STROSZNAJDER

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa

Kanabinoidy są aktywnymi składnikami rośliny *Cannabis sativa*, czyli konopi indyjskich, rosnących w Ameryce Północnej i w Meksyku. Z rośliny tej otrzymywane są środki odurzające: marihuana i haszysz, które mają właściwości euforyzujące i halucynogenne. Kanabinoidy powodują liczne efekty zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), jak również w licznych układach i narządach obwodowych. Niektóre z tych związków mają zastosowanie kliniczne.

Odkrycie specyficznych receptorów dla kanabinoidów oraz endogennych ligandów dla tych receptorów spowodowało znaczne zainteresowanie tymi związkami w okresie ostatnich lat. Jedyną z najbardziej ekscytujących i obiecujących dziedzin badań nad kanabinoidami jest ich udział w kontroli procesów życia i śmierci komórek. Kanabinoidy mogą indukować proliferację, wzrost lub apoptozę komórek.

Liczne dane doświadczalne wskazują, że kanabinoidy mogą chronić neurony przed czynnikami toksycznymi, przed nadmiernym uwalnianiem glutaminianu w różnych warunkach stresu oksydacyjnego. Kanabinoidy mogą wywołać apoptozę komórek glejaka w badaniach *in vitro* w hodowli oraz mogą spowodować regresję złośliwych glejaków *in vivo*. Komórki raka sutka i prostaty są również wrażliwe na ich antyproliferacyjne działanie. Jeśli chodzi o system immunologiczny to niskie dawki kanabinoidów zwiększają proliferację komórek tego

układu, podczas gdy wysokie dawki tych związków powodują zahamowanie wzrostu i apoptozę.

Neuroprotekcyjne działanie kanabinoidów ma potencjalne kliniczne znaczenie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Parkinsona, Huntchingtona, ponadto w leczeniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych oraz udarów mózgu. Działanie kanabinoidów polegające na hamowaniu wzrostu i proliferacji komórek może być bardzo użyteczne w leczeniu złośliwych guzów mózgu.

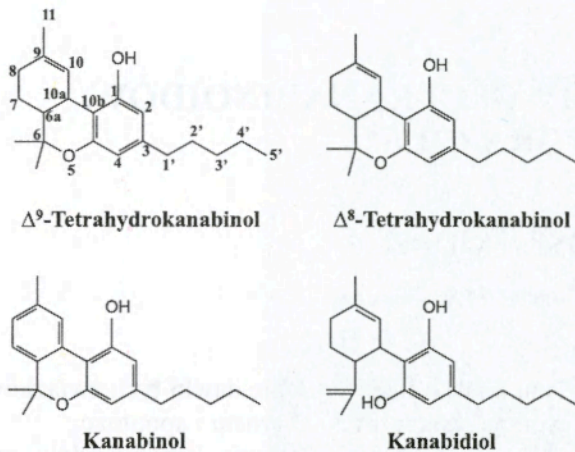
Marihuana była używana w starożytnych Chinach 5000 lat temu do leczenia malarii, reumatyzmu oraz stanów zaburzeń świadomości. Do Europy została wprowadzona przez żołnierzy Napoleona z Egiptu. Obecnie marihuana i jej pochodne są szeroko stosowane jako nielegalny narkotyk na całym świecie. Badania naukowe nad marihuaną zaczęły się na początku lat 60., kiedy to w 1964 roku udało się wyizolować Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC) – główny psychoaktywny składnik kanabinoidów. Ogółem z rośliny tej wyizolowano około 60 związków. Ryцина 1 obrazuje budowę chemiczną kanabinoidów wyizolowanych z konopi indyjskich.

W 1988 roku został sklonowany pierwszy receptor dla kanabinoidów z kory mózgu świń [13]. Drugi podtyp receptora kanabinoidów został sklonowany z ludzkich komórek HL-6 [39, 42]. Receptory te zostały określone jako CB1 i CB2 zgodnie z Międzynarodową Unią Farmakologii i Podkomitetem dla Receptorów Kanabinoidowych. Oba receptory

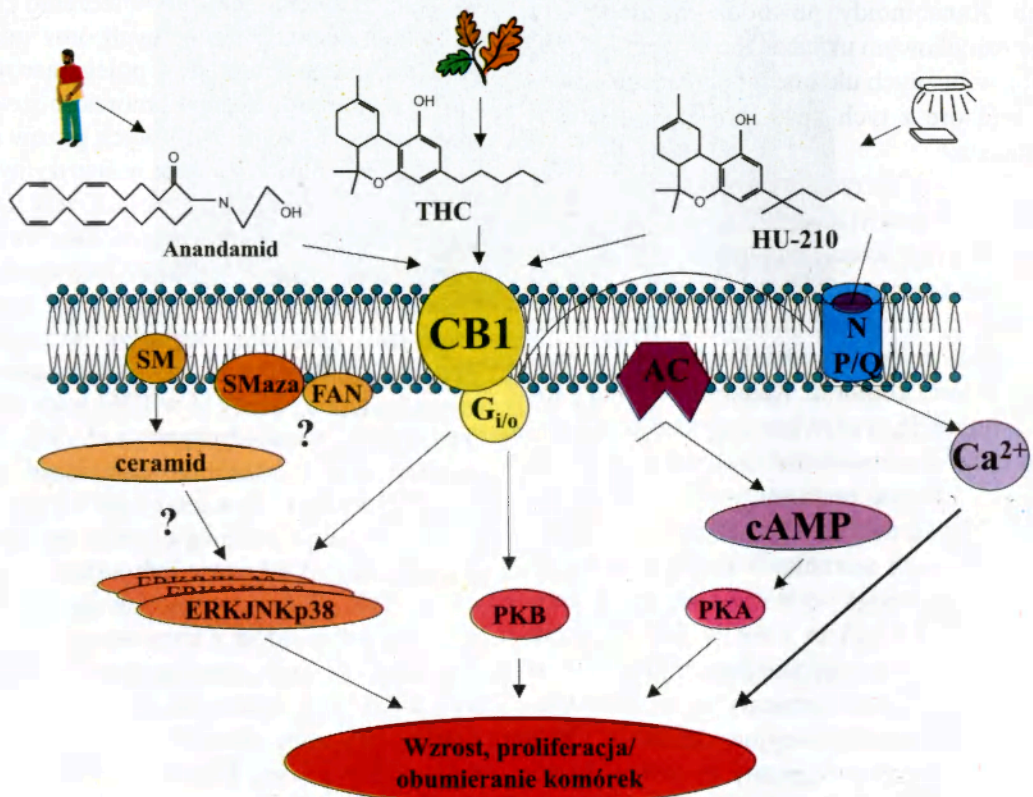
CB1 i CB2 należą do receptorów o 7 pętach transbłonowych przekazujących informację za pośrednictwem białek $G_{i/o}$ i wykazują one około 44–66% homologii jeżeli tylko transbłonowy fragment receptora jest brany pod uwagę. Receptor CB1 występuje przede wszystkim w mózgu. Receptor CB2 jest w głównej mierze zlokalizowany w układzie immunologicznym. Drogi przekazywania informacji poprzez receptor CB1 przedstawia Rycina 2. Pobudzenie receptora CB1 powoduje poprzez białka $G_{i/o}$ zahamowanie aktywności cykazy adenylanowej, obniżenie syntezy cAMP, zahamowanie kanałów

wapniowych typu N i P/Q, aktywację zależnej od mitogenów kaskady kinaz ERK, JNK, p38 i oraz aktywację PI-3kinazy i PKB. Poprzez te szlaki transdukcji sygnału pobudzenie receptora CB1 może mieć działanie antyapoptotyczne i neuroprotektcyjne. Aktywacja receptora CB1 niezależnie od białek G natomiast przy udziale białek adaptorowych FAN, JNK może stymulować sfingomielinazę i degradację sfingomieliny do ceramidu. Zagadnienia te omawia w artykule poglądowym Guzman i wsp. [22]. Pobudzenie tego szlaku przekazywania może aktywować apoptozę. W proapoptotycznym działaniu kanabinoidów istotną rolę odgrywają zaburzenia struktury i funkcji mitochondriów, uwolnienie cytochromu c, aktywacja Apaf 1 i kaspazy 9 a w konsekwencji aktywacja kaspazy 3 i degradacja enzymu biorącego udział w naprawie DNA, polimerazy poli (ADP-rybozy) (PARP) [55] (Ryc. 3). Aktualnie nie wiadomo na temat roli receptorów kanabinoidowych w wywoływaniu apoptozy niezależnej od kaspaz a zależnej od PARP-u i mitochondrialnego czynnika indukującego apoptozę (AIF).

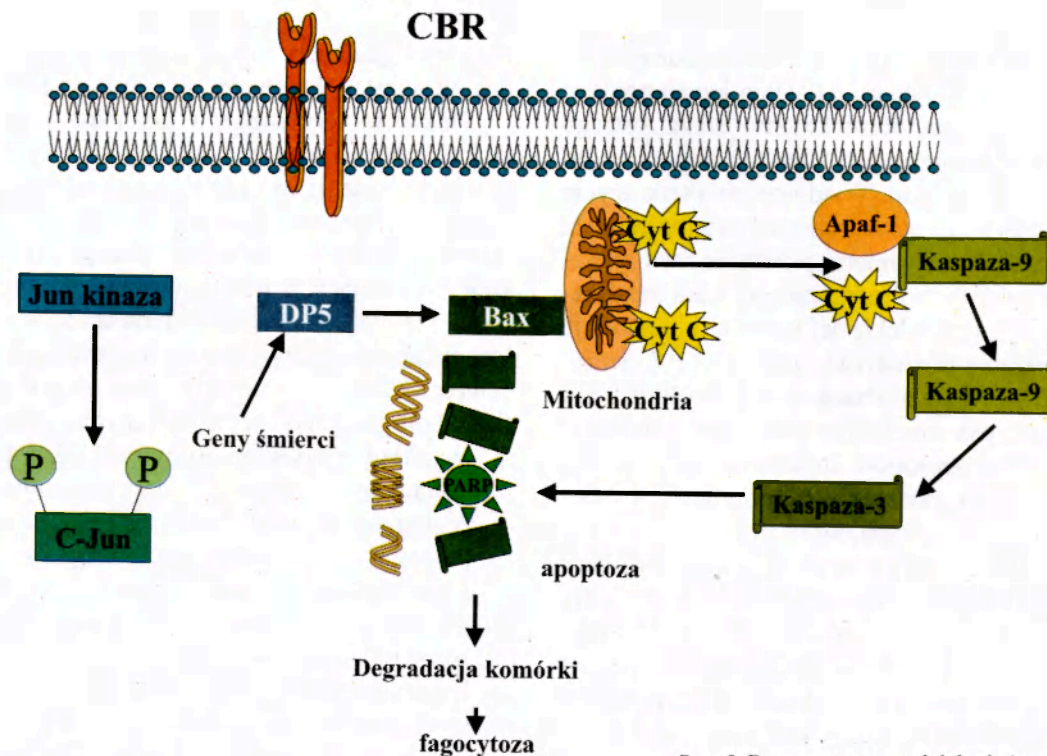
Do chwili obecnej w mózgu został zlokalizowany i scharakteryzowany receptor CB1 oraz CB1A produkt alternatywnego składania genu dla receptora CB1. Rozmieszczenie receptorów dla kanabinoidów zostało opracowane przy użyciu kilku technik włączając w nie badania wiązania liganda do receptora, autoradiografię, Northern blotting, technikę hy-



Ryc. 1. Budowa chemiczna związków wyizolowanych z rośliny *Cannabis sativa* wg Ameri [1]



Ryc. 2. Zależne od receptora CB1 szlaki przekazywania informacji wg Guzman i wsp. [22]



Ryc. 3. Proapoptyczne działanie kanabinoidów

brydyzacji *in situ*, RT-PCR oraz przeciwciała przeciwko receptorowi CB1 [48] oraz przeciwko receptorowi CB2 [18]. Początkowo uważano, że receptor CB1 jest identyfikowany głównie w mózgu i w jądrach podczas gdy receptor CB2 był zlokalizowany głównie w komórkach układu immunologicznego. W miarę postępu badań różnice w lokalizacji okazały się nie tak jednoznaczne. Rozmieszczenie receptora CB1 w mózgu szczura było określone przez Herkenhama i wsp. [26], Tsou i wsp. [53], natomiast w mózgu człowieka badania prowadzili Westlake i wsp. [54] i Glass i wsp. [21]. Stwierdzono, że specyficzne wiązanie agonisty o wysokim powinowactwie do receptora CB1 koreluje z działaniem kanabinoidów na procesy pamięci, percepcję i kontrolę ruchową. Gęstość receptorów CB1 znacznie przekracza gęstość receptorów dla benzodiazepin w korze, receptorów dopaminy w prążkowie i receptorów dla glutaminianu w całym mózgu [26–28, 34].

Najwyższą gęstość receptorów CB1 stwierdzono w jądrach podstawy (w substancji czarnej, gałce bladej, w skorupie) i w warstwie molekularnej mózdzku. Gęstość receptorów kanabinoidowych w jądrach podstawy jest skorelowana z wpływem tych związków na aktywność ruchową [35, 37, 43], z występowaniem ataksji w przypadku ostrej intoksykacji. U człowieka ekspresja receptorów dla kanabinoidów w mózdzku jest znacząco mniejsza w porównaniu do szczura. Ta niższa ekspresja receptorów dla kanabinoidów w mózdzku pozostaje w zgodzie z brakiem zaburzeń motorycznych u ludzi, a obser-

wowanych u szczura po podaniu marihuany. Wysoką gęstość wiązania agonisty stwierdzono w warstwie komórek piramidowych CA1 i CA3 oraz w zakręcie zębatym hipokampa, jak również w II i IV warstwie kory mózgowej. Wysoka gęstość receptorów w tych częściach mózgu wyjaśnia udział kanabinoidów w zaburzeniach zdolności poznawczych i pamięci [26, 28]. Chroniczne podawanie szczurom Δ^9 -THC lub ekstraktu marihuany powoduje zmiany struktury i funkcji hipokampa – struktury mózgu istotnej dla procesów pamięci [45]. Stwierdzono, że syntetyczni agoniści receptorów kanabinoidowych, jak również endogeni agoniści, jak anandamid oraz 2-arachidonylglycerol, powodują hamowanie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP), a efekt ten jest odwracalny w przypadku zastosowania antagonisty receptora CB1 związku SR 141716A [50, 52]. Ponieważ receptory CB1 są zlokalizowane przede wszystkim w części presynaptycznej zakończeń nerwowych ich aktywacja powoduje zahamowanie uwalniania glutaminianu. Stwierdzono w hodowli komórek hipokampa, że kanabinoidy hamują uwalnianie neuroprzekaźników glutaminianu i acetylocholino [20, 47] oraz uwalnianie noradrenaliny w perfundowanych skrawkach hipokampa [46]. Obniżenie uwalniania neuroprzekaźników i hamowanie LTP w hipokampie spowodowane jest zależnym od receptora CB1 hamowaniem cykazy adenylanowej oraz inhibicją kanałów wapniowych typu N. Pomimo, że modulacja uwalniania neuroprzekaźników, w szczególności obniżenie uwalniania glutaminianu powoduje hamowanie LTP, może być

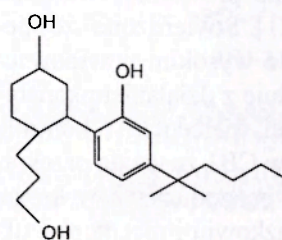
równocześnie odpowiedzialna za efekt neuroprotekcyny w przypadku ostrego działania kanabinoidów. Prawdopodobny neuroprotekcyny efekt ostrego działania kanabinoidów jest zupełnie odmienny od ich chronicznego efektu. Wiadomo, że ostre użycie marihuany powoduje odwracalne zaburzenia pamięci spowodowane hamowaniem przekazywania glutaminianergicznego, cholinergicznego i adrenergicznego natomiast przewlekłe jej używanie powoduje trwałe zaburzenia poznawcze i pamięci [10]. Stężenie Δ^9 -THC 1 μ M stwierdzane w krwi po wypaleniu jednego papierosa marihuany powoduje obumieranie około 50% neuronów hipokampa w hodowli a 10 μ M stężenie powoduje obumieranie wszystkich neuronów hipokampa, które są bardziej wrażliwe na Δ^9 -THC w porównaniu do neuronów kory mózgowej. Antagonista receptora CB1 SR141716A zapobiega temu toksycznemu działaniu Δ^9 -THC. Stwierdzono, że za obumieranie neuronów nie jest odpowiedzialne hamowanie cykazy adenylnowej ani modulacja kanałów jonowych wywołana pobudzeniem receptora CB1, gdyż forskolina i toksyna krztuśca nie zapobiegają obumieraniu neuronów. Chan i wsp. [7] stwierdzili, że aktynomycyna D, inhibitor transkrypcji, hamuje toksyczne działanie Δ^9 -THC. Obecnie wiadomo, że działanie Δ^9 -THC powoduje wzrost ekspresji Krox-24 i wzrost aktywności kinaz białkowych (NF- κ B) [5, 6, 11] oraz ekspresję genów dla TNF α , który odgrywa ważną rolę w indukcji apoptozy. Neurotoksyczny efekt Δ^9 -THC jest eliminowany przez witaminę E oraz przez inhibitory fosfolipazy A₂ i cyklooksygenazy [7]. Wyniki ostatnich badań wskazują, że aktywacja receptora CB1 przez Δ^9 -THC powoduje stymulację cyklooksygenazy i generację wolnych rodników, które mogą prowadzić do peroksydacji lipidów i obumierania neuronów. Chan i wsp. [7] obserwowali fragmentację DNA, obkurczenie ciał komórek i zagęszczenie chromatyny i objawy apoptozy. Δ^9 -THC powoduje również apoptozę makrofagów i limfocytów [56]. Wyniki tych badań wskazują, że endogenne kanabinoidy mogą brać udział w obumieraniu specyficznej populacji neuronów na drodze apoptozy w okresie rozwoju OUN [4].

Receptory CB1 są również bogato reprezentowane w podwzgórzu i hipotermia wiąże się z działaniem kanabinoidów w tej strukturze mózgu. Obecność tych receptorów w substancji szarej około kanałowej odgrywa bardzo ważną rolę w procesie przekazywania bodźców bólowych [3]. Gęstość receptorów CB1 w rdzeniu mózgowym i w tyłomózgowiu jest znacznie mniejsza w porównaniu do przedmózgowia. Początkowo uważano, że receptory CB1 obecne są przede wszystkim w mózgu. Obecnie wiadomo, że występują również w śledzi-

nie, w migdałkach, w niewielkiej ilości w nadnerczu, w sercu, w prostaty i w jajnikach [18, 19].

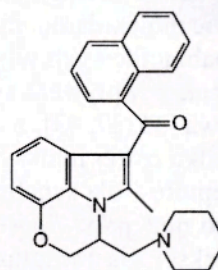
Odkrycie receptorów i poznanie ich budowy, zlokalizowanie genów kodujących te białka przyspieszyło badania nad określeniem ich właściwości, syntezą nowych, specyficznych agonistów i antagonistów oraz poszukiwaniem endogennych związków wykazujących powinowactwo do tych receptorów [35–38]. W efekcie tych badań agoniści receptorów kanabinoidowych zostali zakwalifikowani do czterech kategorii z uwzględnieniem podobieństwa farmakologicznego i wywoływanych zjawisk [1].

1. W skład pierwszej grupy wchodzi pochodne dibenzopyranu, które są reprezentowane przez Δ^9 -tetrahydrokanabinoid (Δ^9 -THC) oraz występujący również w konopiach indyjskich Δ^8 -THC i nie wykazujący właściwości psychoaktywnej kanabidiol. Budowę tych związków zaprezentowano na Rycinie 1.
2. Do drugiej grupy należą związki syntetyczne dicykliczne, których przedstawicielem jest CP55940 [40] przedstawiony na Rycinie 4. Związek ten jest około 4–25 bardziej aktywny aniżeli Δ^9 -THC. Ta dwupierscieniowa struktura odpowiedzialna jest za działanie analgetyczne i zawiera fragment struktury charakterystycznej dla Δ^9 -THC. Maksymalne powinowactwo do receptora CB1 i maksymalna aktywność przeciw bólowa uwarunkowana jest 7–8 węglowym łańcuchem alkilowym przy węglu C₃ pierścienia [26–28].
3. Trzecia grupa agonistów strukturalnie różni się znacznie od związków występujących w roślinie *Cannabis sativa* oraz od dicyklicznych kanabinoidów. Ta grupa to amino alkiloindole, których



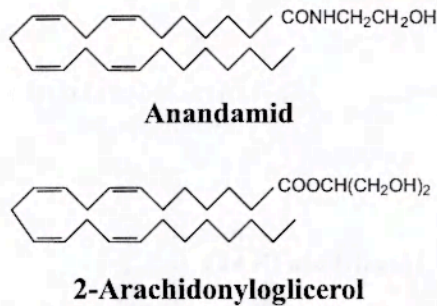
CP-55,940

Ryc. 4. Budowa chemiczna syntetycznego dicyklicznego agonisty receptora kanabinoidowego CB1 wg Ameri [1]



WIN55,212-2

Ryc. 5. Budowa chemiczna WIN552,12-2 syntetycznego agonisty receptorów kanabinoidowych wg Ameri [1]

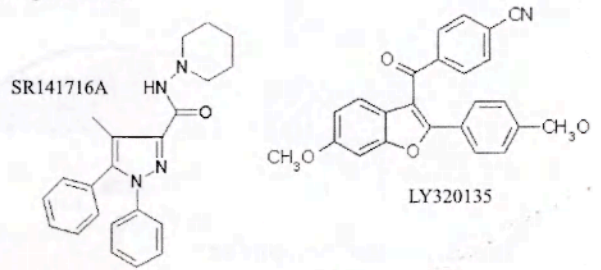


Ryc. 6. Budowa chemiczna endogennych kanabinoidów wg Ameri [1]

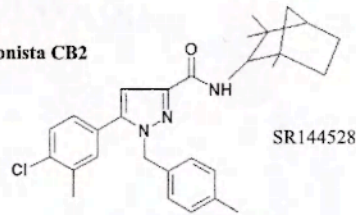
przedstawicielem jest WIN 55212-2 (Ryc. 5). Członkowie tej grupy to związki przeciwzapalne i przeciwbólowe. WIN 55212-2 wykazuje słaby stopień selektywności dla receptora CB2.

4. Czwartą grupę agonistów stanowią endogenne kanabinoidy. Devane i wsp. [14] odkryli kanabimimetyczne właściwości endogennych związków takich jak arachidonyloetanolamina (anandamid) wyizolowany z mózgu świni oraz 2-arachidonylglicerol wyizolowany z mózgu szczura [50] (Ryc. 6). Właściwości tych związków zależą od obecności wolnej grupy hydroksylowej oraz łańcucha n-pentyloalkilowego [36]. Różnice w skuteczności działania różnych kanabinoidów w mózgu mogą zależeć od istnienia licznych podtypów receptora CB1. Ostatnie wyniki badań Hajosa i Freunda [25] sugerują istnienie nowych receptorów CB w mózgu. Badania Katora i wsp. [30, 31], Hajosa i wsp. [24] wykazały, że CB1 jest zlokalizowany przede wszystkim na aksonalnych zakończeniach GABA-ergicznym natomiast badania immunocytochemiczne dały negatywny wynik w zakończeniach glutaminianergicznym. Połączone badania fizjologiczne i farmakologiczne u zwierząt pozbawionych genu dla receptora CB1 potwierdziły, że kanabinoidy obniżają przekazywanie w układzie GABA-ergicznym w hipokampie poprzez wpływ na receptor CB1 [23, 24]. Autorzy ci zaobserwowali, że obniżenie przekazywania glutaminianergicznego przez WIN 55212-2 nie ulegało zmianie u myszy pozbawionych receptora CB1 w porównaniu do zwierząt „dzikich” posiadających ten receptor [24]. Badania wskazują że receptor CB1 w hipokampie odpowiedzialny jest za hamowanie uwalniania GABA a prawdopodobnie niezidentyfikowany dotychczas receptor odpowiedzialny jest za modyfikację neurotransmisji glutaminianergiczną. Badania nad nowymi agonistami i nowymi receptorami dla kanabinoidów są bardzo intensywne. Dotyczy to również antagonistów dla receptorów CB1 i CB2. W 1994 odkryty został aktywny antagonist dla receptora CB1, SR141-716A, a kolejne lata badań zaowocowały odkry-

Antagoniści CB1



Antagonista CB2

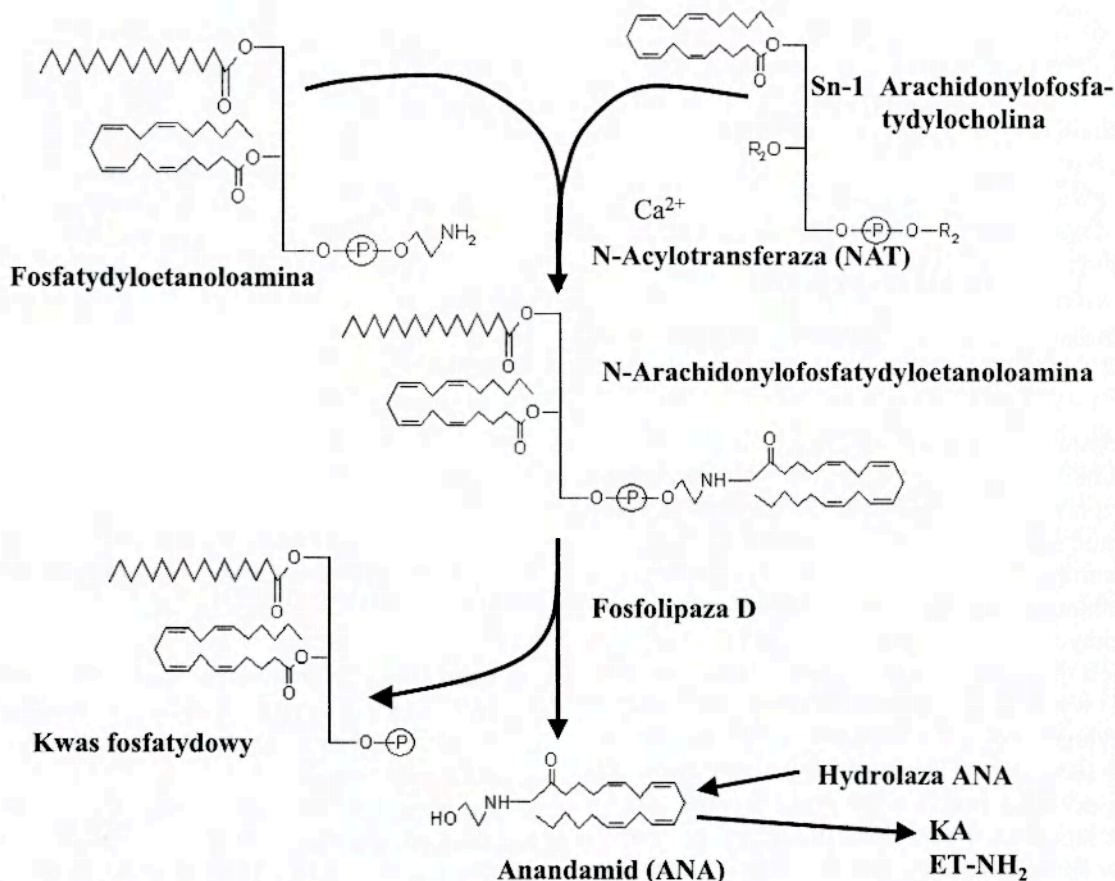


Ryc. 7. Budowa chemiczna antagonistów receptora kanabinoidowego CB1 i CB2 wg Ameri [1]

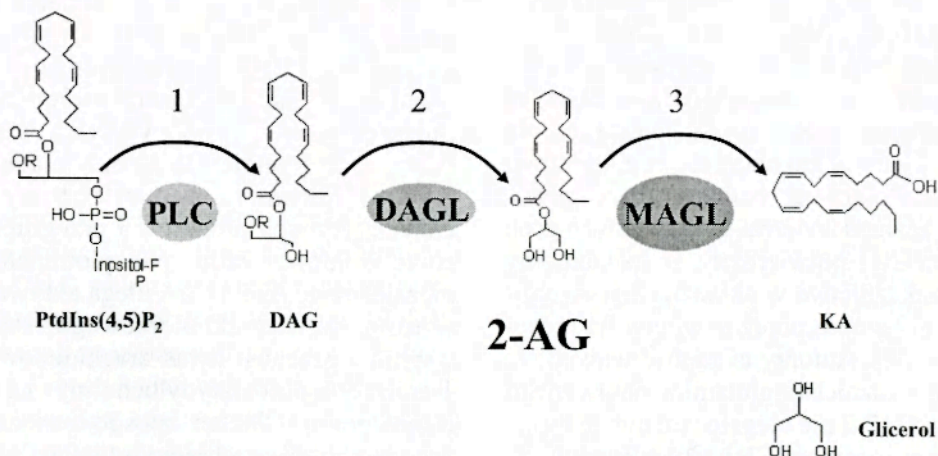
ciem nowych antagonistów dla receptora CB1 LY320135 i receptora CB2 SR1444528 [1]. Strukturę chemiczną tych antagonistów przedstawia Rycina 7.

Ze względu na istotne znaczenie endogennych kanabinoidów zbadano drogi ich syntezy i degradacji. Rycina 8 obrazuje proponowany szlak syntezy i degradacji dla anandamidu natomiast Rycina 9 przedstawia prawdopodobną drogę syntezy i degradacji 2-arachidonylglicerolu. Szlaki biosyntezy i degradacji endogennych kanabinoidów badali Deutsch i Chin [12], di Marzo i wsp. [17], Piomelli i wsp. [44]. Prawdopodobna droga biosyntezy anandamidu w mózgu została zaproponowana przez Suguirę i wsp. [51] oraz Cadasa i wsp. [5]. Przedstawiona na Rycinie 8 synteza N-arachidonylofosfatydyloetanolaminy ma miejsce w wyniku licznych enzymatycznych procesów i przegrupowań w warstwie lipidowej błon. N-acylotransferaza, enzym niezależny od ATP i CoA ulega aktywacji w wyniku wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia i przenosi kwas arachidonowy (KA) z sn 1-arachidonylofosfatydylocholiną na fosfatydyloetanolaminę. W ten sposób powstaje prekursor anandamidu N-arachidonylofosfatydyloetanolamina. Fosfolipaza D uwalnia anandamid (ANA). Związek ten jest transportowany w wyniku ułatwionej dyfuzji niezależnie od Na⁺ i ATP do komórki i tam jest degradowany przez specyficzną hydrolazę ANA do KA i etanolaminy. Synteza 2-arachidonylglicerolu przebiega przy udziale wapniowo zależnej fosfolipazy C (PLC) i diacyloglicerydowej lipazy (DAGL) a degradacja przy udziale monoglicerydowej lipazy (MAGL) (Ryc. 9).

Badania wykazały, że endogenne kanabinoidy, anandamid, wywierają może podwójne działanie na receptor NMDA, zależne i niezależne od pobudze-



Ryc. 8. Szlaki syntezy N-arachidonyloetanoloaminy i degradacji anandamidu wg Piomelli i wsp. [44]

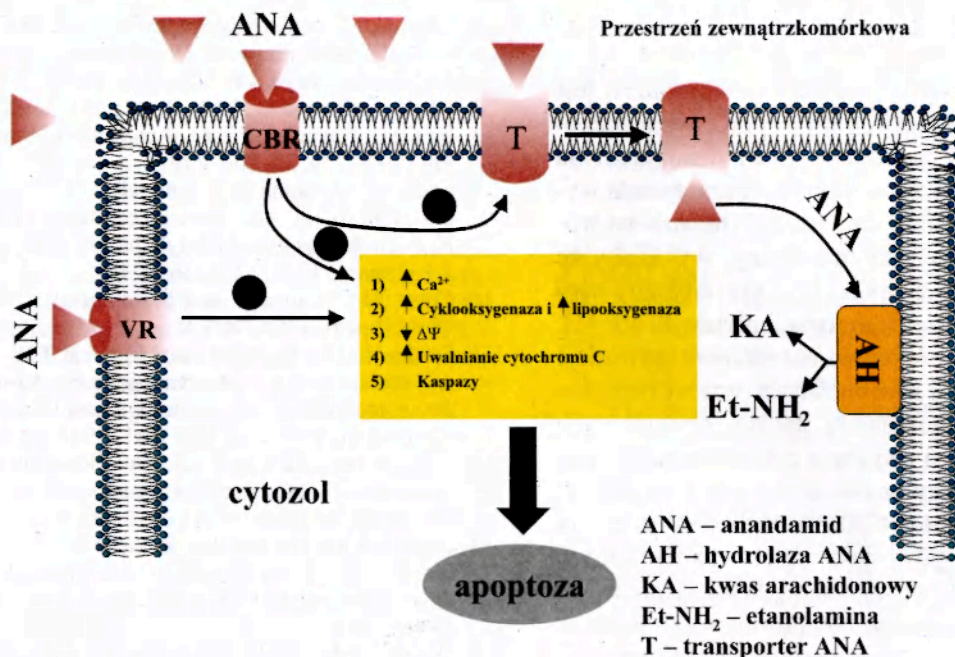


Ryc. 9. Drogi syntezy i degradacji 2-arachidonyloglicerolu wg Piomelli i wsp. [44]

nia receptora CB1. Stwierdzono, że w zależności od typu komórek, ich dojrzałości i właściwości kanabinydy wywierają pro- lub anty-apoptotyczne działanie. Wyniki badań ostatnich lat wskazują, że anandamid wywołuje apoptozę komórek glejaka, raka sutka i prostaty i że działanie proapoptotyczne wywiera przede wszystkim poprzez receptor waniloidowy [33] (Ryc. 10). Poziom endogenne anandamidu można zwiększyć poprzez zastosowanie inhibito-

rów transportera kanabinoidów AM404 lub inhibitora hydrolazy arachidonyloetanoloaminy. Związki te w istotny sposób zwiększają apoptozę.

Inne endogenne kanabinydy takie jak: 2-arachidonyloglicerol, N-linoleoetanoloamina, N-oleoetanoloamina oraz N-palmityloetanoloamina nie aktywują procesów prowadzących do obumierania komórek w tych samych warunkach doświadczalnych. Wywołanej przez anandamid apoptozie komórek



Ryc. 10. Równoczesne działanie anandamidu: proapoptotyczne poprzez receptor waniloidowy (VR1) i antyapoptotyczne poprzez receptor CB1 wg Maccarrone i wsp. [33]

towarzyszy kilkakrotny wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego Ca²⁺ [Ca²⁺]_i, rozprężenie oksydacyjnej fosforylacji w mitochondriach, uwalnianie cytochromu C, aktywacja lipooksygenazy i cyklooksygenaz, kaspazy 3 i 9. W proces ten nie jest włączony tlenek azotu. Wyniki badań wskazują na protekcyjną rolę receptorów kanabinoidowych, zapobiegających apoptozie wywołanej przez anandamid w wyniku działania na receptor CB1. Ta protekcyjna rola receptorów CB miałaby polegać na aktywacji transportera dla anandamidu, zwiększeniu ich transportu do komórek i hydrolizie do kwasu arachidonowego i etanolaminy [33].

Badania Smarta i wsp. [9] wykazały, że endogenny kanabinoid, anandamid, jest agonistą receptora waniloidowego VR1. Ponadto Barann i wsp. [2] stwierdzili, że kanabinoidy są nie kompetywnymi agonistami receptora 5HT₃ i modulują w istotny sposób jego funkcję. Allosteryczne miejsca wiązania kanabinoidów nie zmienia właściwości wiązania selektywnego agonisty receptora 5HT₃. Receptor 5-HT₃ jest strukturalnie podobny do receptora cholinergicznego nikotynowego, GABA_A i glicynowego. Istnieje prawdopodobieństwo, że kanabinoidy wpływają również na przekaźnictwo jonowe poprzez modulację tych receptorów.

W oparciu o wyniki dotychczasowych badań opublikowanych w ostatnim dziesięcioleciu podsumowano neuroprotekcyjne działanie kanabinoidów i ich potencjalne działanie terapeutyczne.

Neuroprotekcyjne działanie kanabinoidów:

- Hamowanie uwalniania glutaminianu
- Hamowanie uwalniania acetylocholin, noradrenaliny,
- Hamowanie wychwytu zwrotnego dopaminy i GABA
- Modulacja funkcji receptorów NMDA
- Hamowanie napływu Ca²⁺ przez kanały typu N i P/Q
- Hamowanie funkcji połączeń międzykomórkowych i sygnału Ca²⁺ w komórkach glejowych i układu immunologicznego
- Hamowanie konstytutywnych izoform syntazy NO w neuronach
- Aktywacja szlaków przekaźnictwa anty- i proapoptotycznych (indukcja apoptozy w glejówkach mózgu).
- Aktywacja zużycia glukozy w neuronach i astrocytach
- Działanie antyoksydacyjne

Potencjalne znaczenie kanabinoidów w terapii:

- Schorzenia neurodegeneracyjne
 - choroba Parkinsona
 - choroba Huntingtona
 - choroba Tourette'a
- Schorzenia autoimmunologiczne i zapalne
 - stwardnienie rozsiane
- Niedokrwienie mózgu
- Guzy złośliwe mózgu

Inne biologiczne efekty

Najbardziej istotnym efektem kanabinoidów jest psychoaktywne, przeciwbólowe i przeciwpadaczkowe działanie tych związków. Poza działaniem na OUN kanabinoidy i związki kanabimimetyczne wywierają różne działania obwodowe. Badania na woltariuszach, palaczach marihuany, wykazały, że Δ^9 -THC powoduje tachykardię, ortostatyczny spadek ciśnienia i obniżenie agregacji płytek [8, 15, 41]. Działanie na układ sercowo-naczyniowy powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, wzrost częstości akcji serca z rozszerzeniem naczyń obwodowych [16]. Hipotencja jest związana z hamowaniem uwalniania noradrenaliny w zakończeniach presynaptycznych przez receptor CB1. Antagonista receptora CB1 SR141716A powoduje wzrost ciśnienia krwi. Spadek ciśnienia krwi wywołany krwawieniem jest spowodowany aktywacją receptorów CB1 poprzez zwiększoną syntezę endogennych kanabinoidów, przede wszystkim anandamidu, przez makrofagi.

Kolejne peryferyjne działanie kanabinoidów dotyczy systemu immunologicznego [32]. Kanabinoidy działają na ten układ poprzez receptor CB2 oraz wykazują działanie poza receptorowe. W stężeniu mM Δ^9 -THC ma efekt immunosupresyjny zarówno na funkcję limfocytów i ich proliferację. Związek ten zwiększa produkcję interleukiny i funkcję makrofagów [29], obniża produkcję przeciwciał, hamuje produkcję interferonu. Kanabinoidy modulują aktywność układu immunologicznego.

Piśmiennictwo

1. Ameri A.: The effects of cannabinoids on the brain. *Prog. Neurobiol.*, 1999, 58, 315–548.
2. Barann M., Molderings G., Bruess M., Boenisch H., Urban B.W., Goethert M.: Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT_{3A} receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site. *Brit. J. Pharmacol.*, 2002, (in press).
3. Behdehani M.M.: Functional characteristics of the mid-brain periaqueductal gray. *Prog. Neurobiol.*, 1995, 46, 575–605.
4. Berrendero F., Garcia-Gil L., Hernandez M.L., Romero J., Ebira M., de Muguel R., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J.J.: Localization of mRNA expression and activation of signal transduction mechanisms for cannabinoid receptor in rat brain during fetal development. *Development*, 1998, 125, 3179–3188.
5. Bouaboula M., Poinot-Chazel C., Bourrie B., Canat X., Calandra B., Rinaldi-Carmona M., Le Fur G., Casellas P.: Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem. J.*, 1995, 312 (Pt 2), 637–41.
6. Bouaboula M., Bourrie B., Rinaldi-Carmona M., Shire D., Le Fur G., Casellas P.: Stimulation of cannabinoid receptor CB1 induces krox-24 expression in human astrocytoma cells. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 13973–13980.

7. Chan G.C., Hinds T.R., Impey S., Storm D.R.: Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol. *J. Neurosci.*, 1998, 18, 5322–5332.
8. Clark S., Greene C., Karr G., Maccannelli K., Milstein S.: Cardiovascular effects of marijuana in man. *Can. J. Physiol.*, 1974, 52, 706–719.
9. Cadas H., di Tomaso E., Piomelli D.: Occurrence and biosynthesis of endogenous cannabinoid precursor, N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine, in rat brain. *J. Neurosci.*, 1997, 17, 1226–1242.
10. Court J.M.: Cannabis and brain function. *J. Paediatr. Child Health*, 1998, 34, 1–5.
11. Daaka Y., Zhu W., Friedman H., Klein T.W.: Induction of interleukin-2 receptor and gene by Δ^9 -tetrahydrocannabinol is mediated by nuclear factor $\kappa\beta$ and CB1 cannabinoid receptor. *DNA Cell Biol.*, 1997, 16, 301–309.
12. Deutsch D.G., Chin S.A.: Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist. *Biochem. Pharmacol.*, 1993, 46, 791–796.
13. Devane W.A., Dasyrz F.A., Johnson M.R., Melvin L.S., Howlett A.C.: Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.*, 1988, 34, 605–613.
14. Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., 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.
15. Devane W.A., Spain J.W., Coscia C.J., Howlett A.C.: An assessment of the role of opioid receptors in the response to cannabimimetic drugs. *J. Neurochem.*, 1986, 46, 1929–1935.
16. Dewey W.L.: Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, 1986, 38, 151–178.
17. di Marzo V., Fontana A., Cadas H., Schinelli S., Cimino G., Schwartz J.C., Piomelli D.: Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature*, 1994, 372, 686–691.
18. Galiegue S., Mary S., Marchand J., Dussosoy D., Carriere D., Carayon P., Bouaboula M., Shire D., Le Fur G., Casellas P.: Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur. J. Biochem.*, 1995, 232, 54–61.
19. Gerard C.M., Mollereau C., Vassart G., Parmentier M.: Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem. J.*, 1991, 279, (Pt. 1), 129–134.
20. Gifford A.N., Samijan L., Gatley S.J., Ashby C.R.: Examination of the effect of the cannabinoid receptor agonists, CP55,940 on electrically evoked transmitter release from rat brain slices. *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, 324, 187–192.
21. Glass M., Felder C.C.: Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study on the fetal, neonatal, and adult human brain. *Neuroscience*, 1997, 77, 299–318.
22. Guzman M., Sanchez C., Galve-Roperh I.: Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. *J. Mol. Med.*, 2001, 78, 613–625.
23. Hajos N., Katona I., Naiem S.S., MacKie K., Ledent C., Mody I., Freund T.F.: Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. *Eur. J. Neurosci.*, 2000, 12, 3239–3249.
24. Hajos N., Ledent C., Freund T.F.: Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuroscience*, 2001, 106, 1–4.

25. Hajos N., Freund T.F.: Pharmacological separation of cannabinoid sensitive receptors on hippocampal excitatory and inhibitory fibres. *Neuropharmacology*, 2002, 43, 503–510.
26. Herkenham M., Lynn A.B., Little M.D., Johnson M., Melvin L.S., de Costa B.R., Rice K.C.: Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 1932–1936.
27. Herkenham M., Lynn A.B., de Costa B.R., Richfield E.K.: Neuronal localization of cannabinoid receptors in basal ganglia of the rat. *Brain Res.*, 1991, 547, 267–274.
28. Herkenham M., Lynn A.B., Johnson M., Melvin L.S., de Costa B.R., Rice K.C.: Characterization and location of cannabinoid receptors in the rat brain: a quantitative *in vitro* autoradiographic study. *J. Neurosci.*, 1991, 11, 563–583.
29. Kamiński N.E., Abood M.E., Kessler F.K., Martin B.R., Schatz A.R.: Identification of a functionally relevant cannabinoid receptor on mouse spleen cells that is involved in cannabinoid-mediated immune modulation. *Mol. Pharmacol.*, 1992, 42, 736–742.
30. Katona I., Sperlagh B., Sik A., Kafalvi A., Vizi E.S., Mackie K., Freund T.F.: Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *J. Neurosci.*, 1999, 19, 4544–4558.
31. Katona I., Rancz E.A., Acsady L., Ledent C., Mackie K., Hajos N., Freund T.F.: Distribution of CB1 cannabinoid receptors in the amygdala and their role in the control of GABAergic transmission. *J. Neurosci.*, 2001, 21, 9506–9518.
32. Klein T.W., Friedman H., Specter S.: Marijuana, immunity and infection. *J. Neuroimmunol.*, 1998, 83, 102–115.
33. Maccarrone M., Lorenzon T., Bari M., Melino G., Finazzi-Agro A.: Anandamide induces apoptosis in human cells via vanilloid receptors. Evidence for a protective role of cannabinoid receptors. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 31938–31945.
34. Maillieux P., Vanderhaeghen J.J.: Distribution of the neuronal cannabinoid receptor in the adult rat brain: a comparative receptor binding radioautography and *in situ* hybridization histochemistry. *Neuroscience*, 1992, 48, 6565–6688.
35. Martin B.R.: Identification of the endogenous cannabinoids system through integrative pharmacological approaches. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, 301, 790–796.
36. Martin B.R., Compton D.R., Thomas B.F., Prescott W.R., Little P.J., Razdan R.K., Johnson M.R., Melvin L.S., Mechoulam R., Ward S.J.: Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991, 40, 471–478.
37. Martin B.R., Thomas B.F., Razdan R.K., Johnson M.R.: Structural requirements for cannabinoid receptor probes. W: *Cannabinoid Receptors*, Red. Pertwee R.G., Academic Press London, 1995, 35–85.
38. Martin B.R., Tsou K., Walker J.M.: Cannabinoid receptor-mediated inhibition of the rat tail-flick reflex after microinjection into the rostral ventromedial medulla. *Neurosci. Lett.*, 1998, 242, 33–36.
39. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner T.I.: Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 1990, 346, 561–564.
40. Melvin L.S., Milne G.M., Johnson M.R., Subramaniam B., Wilken G.H., Howlett A.C.: Structure-activity relationships for cannabinoid receptor-binding and analgesic activity: studies of bicyclic cannabinoid analogs. *Mol. Pharmacol.*, 1993, 44, 1008–1015.
41. Merritt J., Crawford W., Alexander P., Anduze A., Gelbart S.: Effects of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology*, 1980, 87, 222–228.
42. Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M.: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 1993, 365, 61–65.
43. Pertwee R.G.: Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol. Ther.*, 1997, 74, 129–180.
44. Piomelli D., Giuffrida A., Calignano A., de Fonseca F.R.: The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *TIPS*, 2000, 21, 218–224.
45. Scallet A.C.: Neurotoxicology of cannabis and THC: a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991, 40, 671–676.
46. Schlicker E., Timm J., Zentner J., Gothert M.: Cannabinoid CB1 receptor-mediated inhibition of noradrenaline release in the human and guinea-pig hippocampus. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 1997, 356, 583–589.
47. Shen M., Piser T.M., Seybold V.S., Thayer S.A.: Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal cultures. *J. Neurosci.*, 1996, 16, 4322–4334.
48. Sinha D., Bonner T.I., Bhat N.R., Matsuda L.A.: Expression of the CB1 cannabinoid receptor in macrophage-like cells from brain tissue: immunochemical characterization by fusion protein antibodies. *J. Neuroimmunol.*, 1998, 82, 13–21.
49. Smart D., Gunthorpe M.J., Jerman J.C., Nasir S., Gray J., Muir A.I., Chambers J.K., Randall A.D., Davis J.B.: The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1). *Brit. J. Pharmacol.*, 2000, 129, 227–230.
50. Stella N., Schweitzer P., Piomelli D.: A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature*, 1997, 388, 773–778.
51. Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A., Tonegawa T., Nakane S., Yamashita A., Ishima Y., Waku K.: Transacetylase-mediated and phosphodiesterase-mediated synthesis of N-arachidonylethanolamine an endogenous cannabinoid-receptor ligand, in rat brain microsomes. Comparison with synthesis from free arachidonic acid and ethanolamine. *Eur. J. Biochem.*, 1996, 240, 53–62.
52. Terranova J.P., Michaud J.C., Le Fur G., Soubrie P.: Inhibition of long-term potentiation in rat hippocampal slices by anandamide and WIN55212-2: reversal by SR141716 A, a selective antagonist of CB1 cannabinoid receptors. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 1995, 352, 576–579.
53. Tsou K., Brown S., Sanudo-Pena M.C., Mackie K., Walker J.M.: Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 1998, 83, 393–411.
54. Westlake T.M., Howlett A.C., Bonner T.I., Matsuda L.A., Herkenham M.: Cannabinoid receptor binding and messenger RNA expression in human brain: an *in vitro* receptor autoradiography and *in situ* hybridization histochemistry study of normal aged and Alzheimer's brains. *Neuroscience*, 1994, 63, 637–652.
55. Yuan J., Yankner B.A.: Apoptosis in the nervous system. *Nature*, 2000, 407, 802–809.
56. Zhu W., Friedman H., Klein T.W.: Delta9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in macrophages and lymphocytes: involvement of Bcl-2 and caspase-1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998, 286, 1103–1109.