Endokanabinoidni sustav u zdravlju i bolesti

Drača, Frane

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:096223

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Frane Drača

Endokanabinoidni sustav u zdravlju i bolesti

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Želim se zahvaliti izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada i iznimnom strpljenju i vremenu koje mi je ukazala kao i pruženim odgovorima na moje upite. Hvala i svim djelatnicima referade Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Također veliko hvala mojim roditeljima i sestri na beskompromisnoj podršci i pomoći, kao i djevojci Petri na ljubavi, razumijevanju i potpori.

Zbog vas su moji studentski dani provedeni sretno i bez puno briga te ću ih se uvijek sjećati s osmijehom na licu.

SADRŽAJ

1 Uvod 1

1.1 OPĆENITO O ENDOKANABINOIDNOM SUSTAVU 1

1.1.1 O otkriću endokanabinoidnog sustava 1

1.1.2 Fiziološka uloga endokanabinoidnog sustava 5

2 Obrazloženje teme 9

3 Materijali i metode 10

4 Rezultati i rasprava 11

4.1 KANABINOIDNI RECEPTORI 11

4.1.1 CB_1 receptor 11

4.1.2 CB_2 receptor 15

4.2 KANABINOIDI 17

4.2.1 Endogeni kanabinoidi 17

4.2.2 Egzogeni kanabinoidi 21

4.3 Potencijalne mete lijekova i indikacije 26

4.3.1 Terapijske mete 26

4.3.2 Odobrene indikacije za preparate koji sadrže THC 30

4.3.3 Potencijalna primjena kod drugih oboljenja 31

5 Zaključak 34

6 Literatura 35

7 Sažetak / Summary 40

8 Temeljna dokumentacijska kartica / Basic documentation card

1 UVOD

Endogeni kanabinoidni sustav čini skupina receptora u organizmu sisavaca, njihovih liganada i enzima koji sudjeluju u stvaranju endogenih kanabinoida kao i njihovoj razgradnji. Endokanabinoidni sustav posreduje brojne fiziološke učinke te igra važnu ulogu u različitim patološkim procesima.

1.1 OPĆENITO O ENDOKANABINOIDNOM SUSTAVU

Endokanabinoidni sustav u najširem je smislu sustav za lipidnu signalizaciju u mozgu; način na koji živčane stanice komuniciraju, a koji igra važnu ulogu u reguliranju širokog spektra fizioloških i patoloških procesa poput gladi, sna, upale, stresa, krvnog tlaka, metabolizma, tjelesne temperature i mnogih drugih (Lu i Anderson, 2017).

1.1.1 O otkriću endokanabinoidnog sustava

Dugi je niz godina endokanabinoidni sustav ljudima bio nepoznat, a njegova fiziološka uloga nerazumljiva. Područje se počelo rasvjetljavati identifikacijom delta-9-tetrahidrokanabinola u biljnoj drogi Cannabis sativa (marihuani) 1964. godine u laboratoriju Raphaela Mechoulama na Hebrejskom sveučilištu u Jeruzalemu. Kao sljedeći logični korak nametnula se identifikacija receptora na koje se THC veže.

Receptor je proteinska molekula, obično ugrađena na membranu stanice, koja prima vanjske kemijske signale. Za receptore se vežu i unutarstaničnu signalizaciju pokreću različiti endogeni ligandi (hormoni, neurotransmitori, citokini i dr). U tom smislu, receptor je protein koji prepoznaje i odgovara na endogene kemijske signale. Neki receptori imaju pore ili kanale ispunjene vodom koji omogućavaju ionima da prijeđu u stanice ili izađu iz njih. Oni rade na principu promjene relativnog napona unutar i izvan stanice. Receptori druge vrste nemaju takve kanale, ali su vezani za specijalizirane G-proteine. Oni pak predstavljaju veliku obitelj transmembranskih metabotropnih receptora koja pokreće cijeli niz biokemijskih

signalizacijskih kaskada unutar stanice, što često rezultira fosforilacijama ciljnih unutarstaničnih proteina, a često i ionskih kanala (Pacher i sur., 2006).

Godine 1988. istraživanjima na Medicinskom fakultetu Sveučilišta St. Louis pokazano je da je u mozgu sisavaca rasprostranjeno mnoštvo staničnih receptora, specijaliziranih molekula koje uzrokuju fiziološki odgovor na spojeve u kanabisu. Allyn C. Howlett i njezini kolege su nakon označavanja molekule THC-a radioaktivnim ligandom pratili kamo taj spoj odlazi u mozgu štakora. Temeljem tih nalaza, membranski proteini koji su bili radioaktivno označeni nazvani su receptorima za kanabinoide. Kanabinoidni CB_1 receptor prvi je dokazan i 1990. godine i kloniran. Receptor CB_2 otkriven je tri godine kasnije te se pokazalo kako on djeluje većinom izvan mozga i leđne moždine, pri čemu je važna njegova uloga u regulaciji imunosnog sustava (Di Marzo, 2006).

S vremenom se istraživanjima došlo do saznanja o točnim lokalizacijama CB_1 receptora u mozgu sisavaca. Uočena je njihova veća gustoća na neuronima koji otpuštaju gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA), glavni inhibitorni neurotransmitor mozga. Nadalje, njihov nam smještaj u blizini sinapse sugerira da imaju ulogu u prijenosu signala putem GABA sinapsi. Godine 1992. Mechoulam je došao do novog otkrića, male masne kiseline koja se proizvodi u mozgu i koja se veže na CB_1 te oponaša sve aktivnosti THC-a. Nazvao ju je anandamid. Naknadno je otkriven još jedan lipid, 2-arahidonoilglicerol (2-AG) koji je u određenim područjima mozga još zastupljeniji od anandamida. Oba se spoja smatraju glavnim endogenim kanabinoidima, odnosno endokanabinoidima. Kasnije su identificirani i drugi, ali su njihove uloge nejasne (Lu i Anderson, 2017).

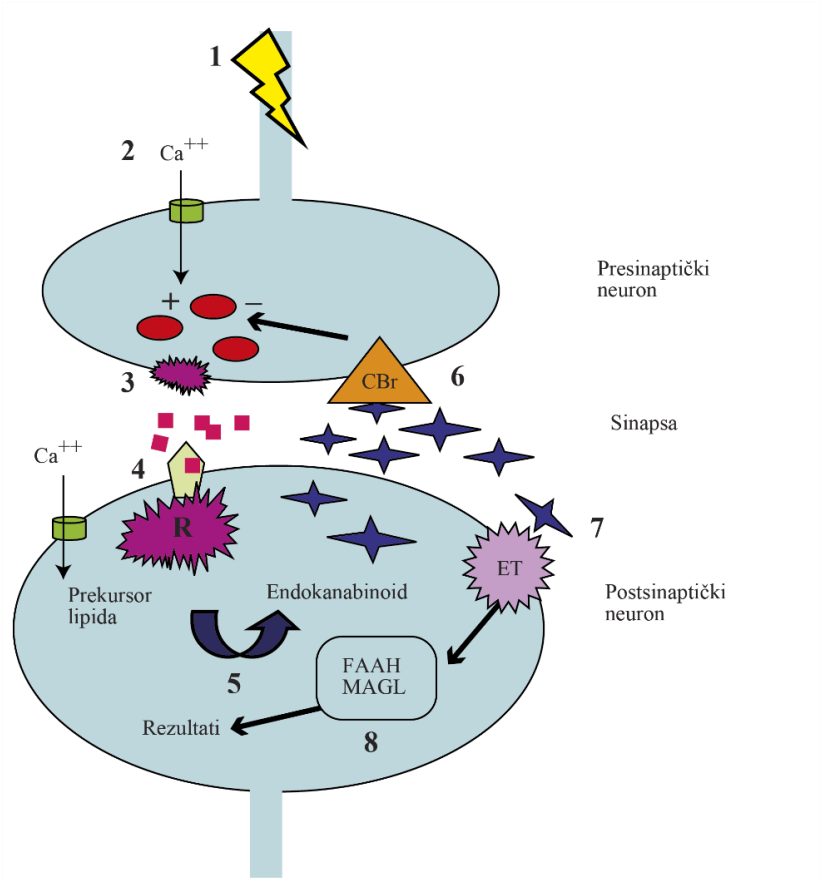
Endokanabinoidi koji aktiviraju CB_1 i CB_2 receptore su karakteristični po tome što nisu sami neurotransmitori već utječu na, tj. moduliraju različite neurotransmitorske sustave. Endokanabinoidi su dostupni na zahtjev (lokalnim signalom) i aktiviraju receptore lokalno. Imaju prekursore koji se nalaze u fosfolipidnoj staničnoj membrani postsinaptičkog neurona i nisu pohranjeni kao ostali neurotransmitori, već se brzo stvaraju procesom defosforilacije kada su potrebni i pasivno difundiraju kroz staničnu membranu u sinaptičku pukotinu, gdje odmah pronalaze i stimuliraju CB_1 receptor.

Nakon stimulacije CB_1 receptora, endokanabinoid se brzo razgradi u postsinaptičkom živčanom završetku hidrolitičkim procesom (Slika 1) (Boyd, 2006).

Proučavajući piramidalne neurone u hipokampusu znanstvenici su došli do neobičnog otkrića. Nakon što nakratko koncentracija kalcijevih iona u stanicama poraste, dolazni inhibitorni signali preko GABA-e, iz drugih neurona, se smanje. Takva su opažanja sugerirala da stanice primatelji utječu na stanice prenositelje i uzburkala su znanost jer, koliko je bilo poznato, signali u zrelom mozgu se prenose preko sinapsi u samo jednom smjeru: od presinaptičke stanice do postsinaptičke. Činilo se izglednim da je otkrivena nova vrsta neuronske komunikacije.

Tu su novu aktivnost nazvali depolarizacijom uzrokovana supresija inhibicije - DSI. Kako bi se DSI dogodio, neki nepoznati glasnik bi morao putovali iz postsinaptičke stanice do presinaptičke GABA-oslobađajuće stanice i inhibirati lučenje neurotransmitora (Manzanares i sur., 2006; Kreitzer i Regehr, 2001).

Retrogradna bi signalizacija mogla olakšati one vrste obrade neuronskih informacija koje je teško ili gotovo nemoguće postići uobičajenom sinaptičkom transmisijom, stoga je bilo važno opisati posrednike i mehanizme uključene u retrogradnu signalizaciju. Tijekom godina predloženo je mnogo molekula, ali niti jedna od njih nije djelovala sukladno predviđanjima. Prijelomna je bila 2001. godina kada su dva neovisna istraživačka tima znanstvenika gotovo istovremeno otkrili da se 2-AG savršeno uklapa u kriterije nepoznatog glasnika u retrogradnom signaliziranju (Kreitzer i Regehr, 2001).



Slika 1. Općeniti prikaz signalizacije u endokanabinoidnoj sinapsi (prilagođeno prema Davison i Davison, 2011)

Opis slike:

1) Dolazak signala do presinaptičke stanice
2) Depolarizacija presinaptičke stanice
3) Lučenje neurotransmitora sa presinaptičke membrane
4) Aktivacija receptora na postsinaptičkoj membrani
5) Sinteza kanabinoida
6) Lučenje kanabinoida iz postsinaptičke stanice u sinaptičku pukotinu, aktivacija presinaptičkih CB receptora i učinak na lučenje presinaptičkih neurotransmitora
7) Transport kanabinoida u postsinaptičku stanicu
8) Razgradnja kanabinoida enzimima FAAH i MAGL

Endokanabinoidi su endogeno proizvedeni bioaktivni lipidi koji aktiviraju kanabinoidne receptore. N-arahidonoiletanolamin (AEA; anandamid) i 2-arahidonoilglicerol (2-AG) najbolje su proučavani prirodni endokanabinoidi. Endokanabinoidni transporteri (eCBT) su transportni

proteini za endokanabinoide. Većina neurotransmitora su topljivi u vodi i zahtijevaju transmembranske proteine da ih prenose preko stanične membrane. S druge strane, endokanabinoidi AEA i 2-AG su nenabijeni lipidi koji lako prelaze lipidne membrane. Međutim, budući da se endokanabinoidi ne mogu miješati s vodom, opisani su proteinski transporteri koji djeluju kao nosači tako da solubiliziraju i transportiraju endokanabinoide kroz vodenu citoplazmu do enzima koji će ih razgraditi. To uključuje proteine toplinskog šoka (Hsp70) i proteine koji vežu masne kiseline (engl. fatty acid-binding proteins, FABP) (Oddi i sur., 2009).

Pokazano je da FABP-ovi poput FABP1, FABP3, FABP5 i FABP7 vežu endokanabinoide, a neki od njih i egzogeni THC i dronabilon. Vežući se za FABP, egzogeni ligandi inhibiraju stanični unos endogenih liganada i inhibiraju njihovu razgradnju (Elmes i sur., 2015).

Inhibitori FABP-a onemogućavaju razgradnju anandamida pomoću enzima amid hidrolaze masnih kiselina (engl. fatty acid amide hydrolase, FAAH) u kulturi stanica. Jedan od farmakoloških inhibitora epidermalnog i moždanog FABP5, odnosno FABP7 (SB-FI-26) pokazuje antinociceptivna i blaga protuupalna svojstva na animalnim modelima (Kaczocha i sur., 2014).

Kanabinoidni receptori rasprostranjeni su u mozgu sisavaca i kroz središnji i periferni živčani sustav. CB_1 receptori se pretežno nalaze u mozgu i živčanom sustavu, kao i u perifernim organima i tkivima te su glavni molekularni cilj endokanabinoidnog liganda, anandamida, kao i njegovog egzogenog fitokanabinoidnog mimetika, THC-a; te drugog endokanabinoida 2-Arahidonoilglicerola (2-AG). CB_2 receptori su rasprostranjeni pretežno na periferiji, međutim, ima ih i u mozgu samo u puno manjoj količini nego CB_1 (Lu i Anderson, 2017).

1.1.2 Fiziološka uloga endokanabinoidnog sustava

Otkriće endokanabinoidnog sustava je potaklo brojna istraživanja o potencijalnim fiziološkim učincima kanabinoida, te povezanosti tog sustava s nekim patološkim stanjima. Fiziološka funkcija endokanabinoidnog sustava je kompleksna (Slika 2), a između ostalog uključuje regulaciju nocicepcije, termogeneze, apetita i metabolizma. Endokanabinoidna

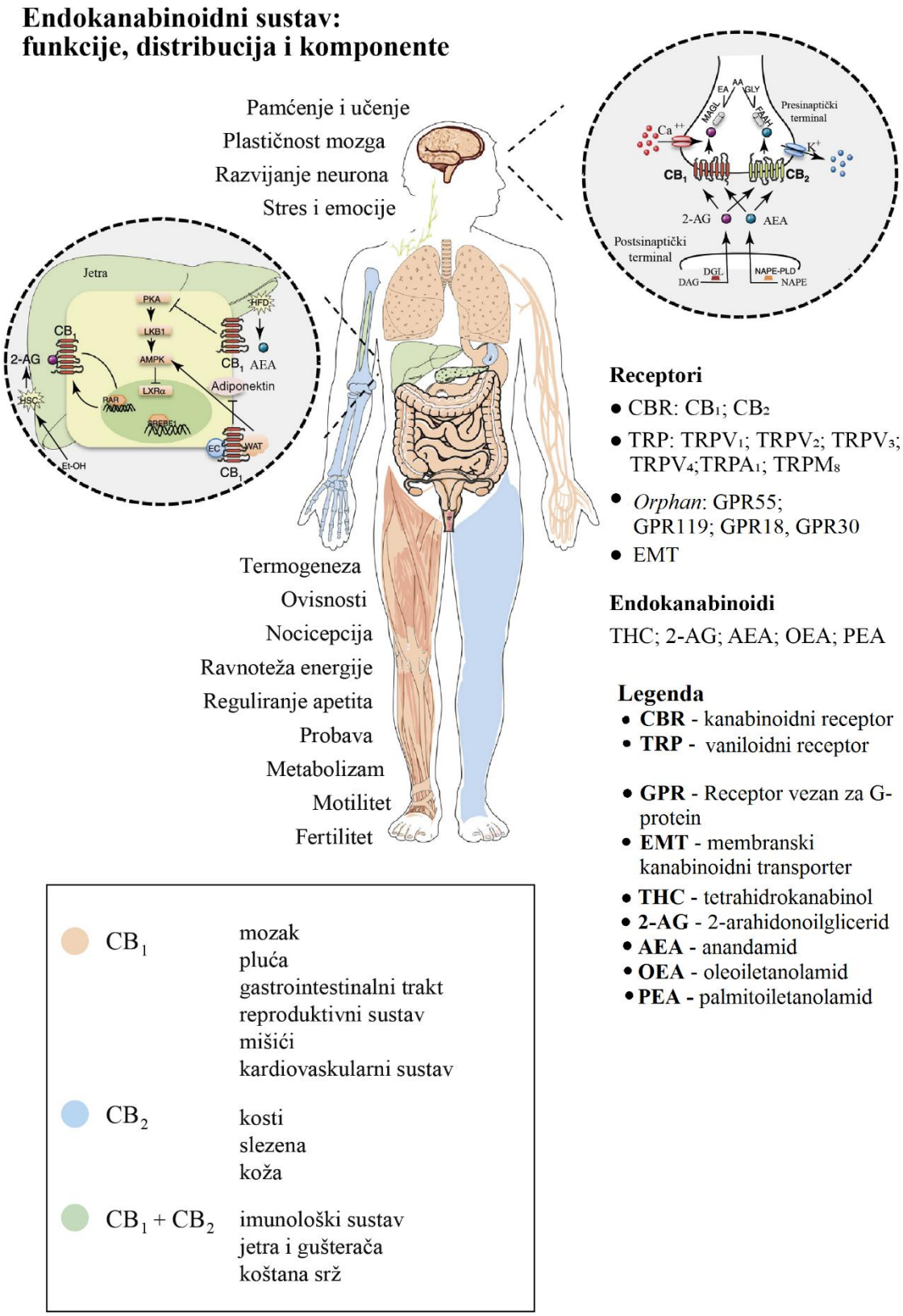
signalizacija u dijelovima mozga povezana je sa složenom motorikom, kognicijom, učenjem i pamćenjem te regulacijom sna i budnosti.

Stoga, bez obzira djeluju li na CB receptorskim ili ne-CB receptorskim mjestima, kanabinoidi mogu imati povoljne učinke na pretilost, upalu, bol i mučninu ili povraćanje uzrokovane kemoterapijom, a mogu ublažiti simptome neurodegenerativnih bolesti i multiple skleroze (Lu i Anderson, 2017).

Između ostalog, rezultati raznih studija pokazali su važnost endokanabinoida u kontroli loših osjećaja (anksiolitički učinak) i različitih bolnih stanja. Istraživanja su pokazala da je neuobičajeno visok broj kanabinoidnih receptora ili nepravilno oslobađanje endogenih kanabinoida uključeno u patofiziologiju posttraumatskog stresnog poremećaj i nekih vrsta kroničnih bolova (Mizrachi Zer-Aviv i sur., 2016).

Središnji CB_1 receptori igraju važnu ulogu i u regulaciji apetita. Njihovom aktivacijom se potiče apetit i motivacija za hranjenje, dok antagonizam uzrokuje suprotni učinak. Uz regulaciju apetita, CB_1 receptori također moduliraju potrošnju energije u vidu termogeneze. Aktivacija smanjuje potrošnju energije dok se antagonističkim djelovanjem povećava aktivnost proteina koji stimuliraju proizvodnju topline.

Ukratko, aktivacija CB_1 receptora pridonosi povećanom apetitu, smanjenju potrošnje energije te pretilosti. Stoga antagonizam CB_1 receptora, naročito na periferiji, ostaje obećavajući pristup za poboljšanje adipocitne lipolize, smanjenja unosa hrane i smanjenja tjelesne mase, dok aktivacija receptora rezultira povećanjem apetita što se već koristi u terapiji anoreksije kod AIDS-a dronabinola (Lu i Anderson, 2017).



Slika 2. ECS – Rasprostranjenost kanabinoidnih receptora u tijelu, njihov fiziološki učinak u živčanom sustavu i drugim organima, poznati endokanabinoidi i ostali receptori na koje se mogu vezati (prilagođeno prema Aizpurua-Olaizola i sur., 2017)

CB_1 i CB_2 receptori su otkriveni u stanicama raznih karcinoma, uključujući astrocitom, karcinom dojke, karcinom prostate i karcinom pluća. Kanabinoidi mogu spriječiti ili usporiti razvoj raka inhibiranjem rasta stanica tumora indukcijom apoptoze i inhibicijom metastaziranja. Bol je također regulirana endokanabinoidnim sustavom središnje i periferno. Aktivacija CB_1 receptora smanjuje neuropatske i upalne reakcije povezane s boli, kao i aktivaciju neurona u kralježničnoj moždini i transdukciju signala boli u središnji živčani sustav (SŽS). CB_2 receptor sudjeluje u modulaciji boli usporavanjem oslobađanja proupalnih molekula koje povećavaju osjetljivost primarnih aferentnih neurona (perifernu senzitizaciju). Sudjelovanje CB_1 i CB_2 receptora u modulaciji boli je uvjetovana aktivacijom perifernih adrenergičkih receptora noradrenalinom (Lu i Anderson, 2017).

Zbog velike ekspresije na stanicama imunosnog sustava, CB_2 receptori imaju važnu ulogu u kompenzaciji upalnih procesa u organizmu. Regulacija upale preko CB_2 receptora pokazana je u in vitro uvjetima na kulturama raznih stanica, a na modelima upale gastrointestinalnog trakta te reumatoidnom artritisu predloženi su protuupalni mehanizmi koji uključuju inhibiciju proliferacije fibroblasta, suzbijanje proinflamatornog otpuštanja citokina iz fibroblasta, T stanica i makrofaga, kao i sprječavanje erozije kostiju stimuliranjem osteoblasta i smanjenjem funkcije osteoklasta (Lu i Anderson, 2017).

S obzirom na svoj veliki potencijal, endokanabinoidni sustav se sve više proučava pa je tako primjerice otkriveno da i embrij u razvoju ima rano izražene kanabinoidne receptore osjetljive na kanabinoid koji se luči u maternici. Ova je signalizacija važna za vremensku regulaciju implantacije embrija i prihvatljivost endometrija maternice. Kod žena se vjerojatnost spontanog pobačaja povećava ako je razina anandamida u maternici previsoka ili preniska. Ti rezultati pokazuju kako uzimanje egzogenih kanabinoida može smanjiti vjerojatnost trudnoće kod žena s visokim razinama anandamida, dok s druge strane egzogeni kanabinoidi mogu i povećati vjerojatnost za trudnoću kod žena čije su razine anandamida preniske. Ljudsko mlijeko također je bogato kanabinoidima koji sudjeluju u stimulaciji procesa sisanja kod novorođenčeta. Novorođene bebe dojenjem kroz majčino mlijeko dobivaju niske koncentracije anandamida koji aktivira glad te potiče rast i razvoj (Chan i sur., 2013).

2 OBRAZLOŽENJE TEME

Egzogeni kanabinoidi, od kojih su najpoznatiji tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD) porijeklom iz biljne droge Cannabis sativa, su u posljednjih nekoliko desetljeća vruća tema u znanstvenim krugovima. Zbog svojih brojnih učinaka na ljudski organizam, od kojih bi neki mogli biti i klinički zanimljivi, znanstvenici su kroz desetljeća istraživanja došli do važnog otkrića, a to je postojanje endogenog kanabinoidnog sustava u organizmu sisavaca. Danas znamo glavne komponente endokanabinoidnog sustava, kao i njegovu ulogu u regulaciji različitih fizioloških procesa.

U novije vrijeme se jako povećalo zanimanje za terapijske učinke kanabinoida kao novi pristup liječenja ili pomoćne terapije u različitim patofiziološkim stanjima, što je upravo razlog velikog interesa znanstvenika, ali i bolesnika za njihovo istraživanje, odnosno primjenu.

U ovom radu bit će opisana fiziološka funkcija endokanabinoidnog sustava, posebnosti endokanabinoidnih receptora i njihovih liganada, njihova uloga u različitim patofiziološkim procesima te potencijalne terapijske indikacije.

3 MATERIJALI I METODE

Za potrebe ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature poput baza podataka (PubMed, Cochrane), znanstvene i stručne knjige te su pregledavane mrežne stranice sa srodnom tematikom.

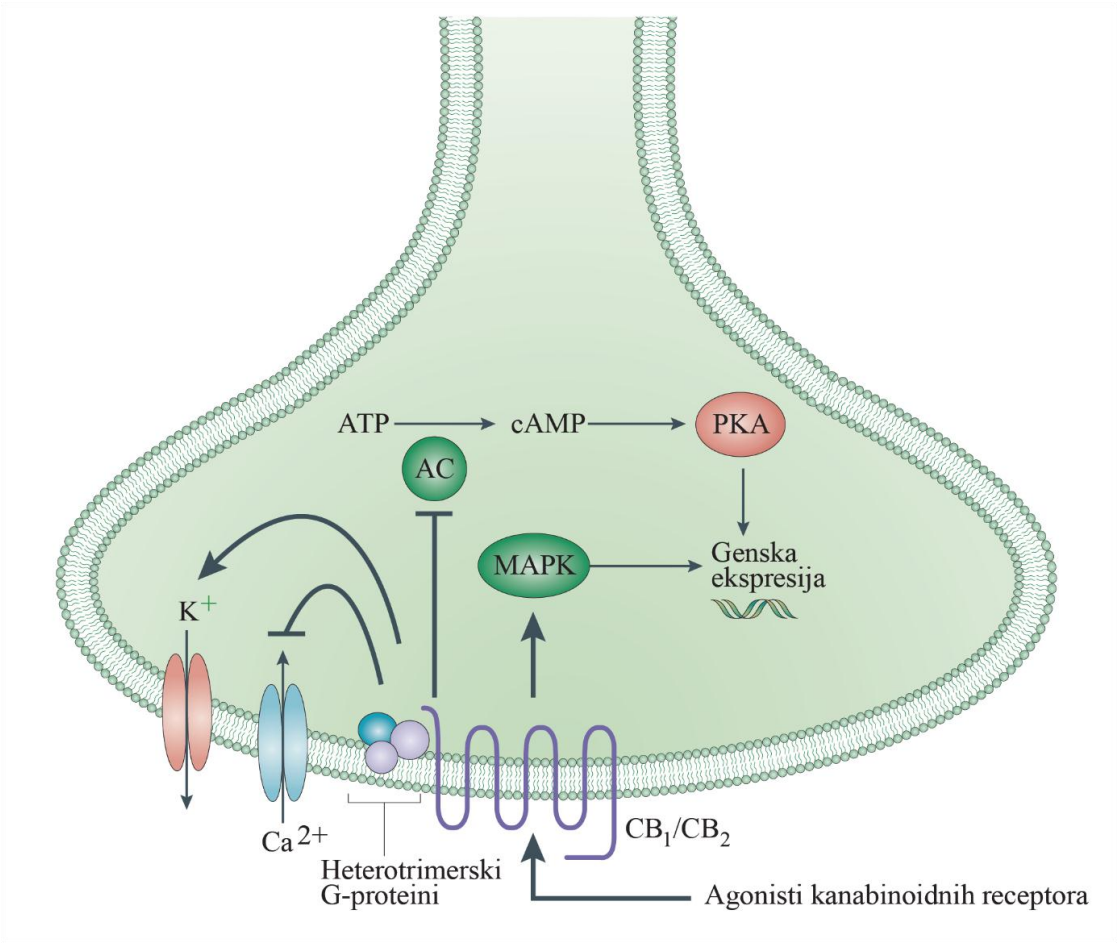
Većina ovog diplomskog rada se temelji na znanstvenim radovima objavljenim u znanstvenim časopisima. Bibliografske baze podataka pregledavane su prema različitim kombinacijama ključnih riječi: *endocannabinoid system, anandamide, 2-AG, CB receptor, cannabis, medical cannabis, dronabilon* i *THC.*

4 REZULTATI I RASPRAVA

4.1 KANABINOIDNI RECEPTORI

4.1.1 CB_1 receptor

Kao što je ranije navedeno, kanabinoidni receptor tip 1 (CB_1) je receptor povezan s G-proteinom, smješten prvenstveno u središnjem, a u manjoj mjeri i perifernom živčanom sustavu. CB_1 aktiviraju endokanabinoidni neurotransmitori anandamid (AEA) i 2-arahidonoilglicerol (2-AG), egzogeni kanabinoidi poput THC-a i sintetski analozi poput JWH-073 i AM-2201. Antagonisti CB_1 receptora uključuju fitokanabinoide poput tetrahidrokanabivarina (THCV) i kanabigerola, dok su inverzni agonisti sintetski spojevi rimonabant i taranabant. CB_1 receptor je presinaptički heteroreceptor koji modulira oslobađanje neurotransmitora na stereoselektivan, o dozi ovisan način (Lu i Anderson, 2017).



Slika 3. Aktivacija kanabinoidnih receptora i signalni putovi (prilagođeno prema Di Marzo i sur., 2004)

Ubrzo nakon aktivacije, CB_1 receptor ispoljava svoje postreceptorske unutarstanične učinke (Slika 3) uglavnom aktivacijom G_i-proteina, inhibicijom enzima adenilat ciklaze, što smanjuje intracelularnu koncentraciju cAMP i tako povećava put preko mitogenom-aktivirane protein kinaze (MAP kinaza). Alternativno, tek u rijetkim slučajevima aktivacija CB_1 receptora može biti povezana aktivacijom adenilat ciklaze i inhibicijom Ca^{2+} kanala. Kako je cAMP kao sekundarni glasnik vezan uz aktivaciju unutarstaničnih protein kinaza, smanjenje nastajanja cAMP-a onemogućava aktivaciju protein kinaze A (PKA) koja posljedično neće fosforilirati nizvodni K^+ ionski kanal. Nemogućnost fosforiliracije tog kanala rezultira njegovom duljom aktivnošću što skraćuje akcijski potencijal i brže vraća stanicu u potencijal mirovanja. Aktivacija CB_1 receptora ograničava ulazak kalcijevih iona u stanicu izravnom inhibicijom posredovanom G-proteinom (ne uključuje cAMP) (Demuth i Molleman, 2006; Pertwee, 2006; Elphick i Egertová, 2001).

CB_1 receptor je prisutan presinaptički na glutaminergičkim i GABAergičkim interneuronima u SŽS, te nakon aktivacije endokanabinoidima smanjuje otpuštanje glutamata i GABA-e. Ponovljena primjena agonista može dovesti do internalizacije receptora i/ili smanjenja postreceptorske signalizacije. Inhibicija otpuštanja glutamata uzrokuje smanjenu ekscitaciju, a ograničavanje oslobađanja GABA-e smanjuje njen inhibitorni utjecaj. Varijabilna prisutnost CB_1 receptora može se detektirati u neokorteksu, hipokampusu, amigdali, bazalnim ganglijima, talamus i hipotalamus jezgrama i drugim subkortikalnim regijama te kori malog mozga (Pagotto i sur., 2006).

CB_1 receptori su prisutni na GABAergičkim interneuronima hipokampusa, gdje posreduju učinak kanabinoida na pamćenje. Ti receptori su gusto smješteni u piramidalnim glutaminergičkim stanicama. Smanjenjem koncentracije oslobođenog glutamata ispod praga potrebnog za depolarizaciju postsinaptičkog N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, koji je izravno povezan s indukcijom dugotrajne potencijacije i dugotrajne depresije (LTP i LTD) sinaptičkih veza, kanabinoidi imaju važnu ulogu u formiranju selektivne memorije. Međutim, zbog veće gustoće na GABAergičkim neuronima, ukupan neto efekt koji se postiže aktivacijom CB_1 receptora je ipak na strani smanjenja sinaptičke snage i potencijala, premda se neto aktivnost hipokampusa povećava (Pertwee, 2006; Elphick i Egertová, 2001).

Osim toga, CB_1 receptori u hipokampusu neizravno inhibiraju otpuštanje acetilkolina. Endokanabinoidni sustav također potiče neurogenezu u hipokampusu gdje iz multipotentnih neuralnih matičnih stanica nastaju stanice-kćeri koje tijekom nekoliko tjedana zriju u odrasle stanice čiji se aksoni projiciraju i stvaraju sinapse s dendritima drugih neurona. Pokazalo se da matične stanice u hipokampusu posjeduju FAAH, eksprimiraju CB_1 i koriste 2-AG. CB_1 aktivacija endogenim ili egzogenim kanabinoidima promiče proliferaciju i diferencijaciju matičnih stanica; kao potvrda toga je izostanak neurogeneze u miševa s utišanim genom za CB_1 receptor (knockout miševi) uz primjenu antagonista (Pertwee, 2006; Kreitzer i Regehr, 2001).

CB_1 receptori također imaju utjecaj i na motoriku. Prisutni su u bazalnim ganglijimate se njihovom aktivacijom, kao i u hipokampusu, inhibira oslobađanje glutamata ili GABA-e, što rezultira smanjenom ekscitacijom ili smanjenom inhibicijom ovisno o stanici. Zbog varijabilne ekspresije ekscitacijskog glutamata i inhibitorne GABA-e ovisno o tipu stanice, sintetski kanabinoidi koji utječu na ovaj sustav imaju trostruki utjecaj ovisno o dozi – smanjena lokomotorna aktivnost je vidljiva i kod viših i nižih koncentracija primijenjenih kanabinoida, dok kod umjerenog doziranja može doći do povećanja motorike. Uloga CB_1 receptora u regulaciji lokomotorike dodatno je komplicirana ekspresijom ovog receptora u malom mozgu i neokorteksu, dvije regije povezane s koordinacijom i kretnjama (Elphick i Egertová, 2001).

U usporedbi s mozgom štakora, ljudi pokazuju više CB_1 receptora u cerebralnom korteksu i amigdali, a manje u malom mozgu, što bi moglo objasniti zašto je motorička funkcija ugroženija u štakora nego u ljudi kod primjene kanabinoida (Pertwee, 2008).

CB_1 receptori su izraženi u centru za motoriku mozga sisavaca i pokazano je da aktivacija CB_1 utječe na specifične kinematičke parametre u glodavcima, kao što je primijenjena sila i amplituda (ali ne i frekvencija) pokreta prilikom žvakanja (McLaughlin i sur., 2000).

Interesantno je i da se mnogi od dokumentiranih analgetičkih učinaka kanabinoida temelje na interakciji s CB_1 receptorima na interneuronima u dorzalnom rogu kralješnične moždine koji imaju ulogu u obradi nociceptivnog signala koji dolazi s periferije. U modelu neuropatske boli glodavaca povećana je ekspresija ovih receptora u neuronima hipotalamusa, leđne moždine i ganglija dorzalnih korjenova. Smatra se da povećanje aktivnosti

endokanabinoidnog sustava preko CB_1 receptora modulira nocicepciju i sprječava nastanak središnje senzitizacije neurona te razvoj kronične boli (Pertwee, 2008).

Aktivacija CB_1 u regijama srednjeg mozga koje su uključene u razvoj ovisnosti (nukleus akumbens i ventralno tegmentalno područje) posredno povećava funkciju mezolimbičkih dopaminergičkih neurona te na taj način doprinosi učvršćivanju ovisničkog ponašanja. Inverzni agonisti smajuju želju za unosom hrane ili slatkih otopina kod štakora što je rezultat inhibicije induciranog oslobađanja dopamina. Sukladno navedenom, lijekovi s inverznim agonističkim ili antagonističkim djelovanjem mogu biti korisni u liječenju nekih vrsta ovisnosti (Elphick i Egertová, 2001).

CB_1 receptor se također nalazi na nekoliko tipova stanica u hipofizi, štitnjači i nadbubrežnoj žlijezdi. Eksprimiran je i u metaboličkim stanicama, kao što su adipociti, mišićne stanice, hepatociti te u probavnom traktu. Postoji i u plućima, bubrezima i spermi. Kod žena je prisutan u jajnicima i placenti te se povezuje uz normalan razvoj embrija (Pagotto i sur., 2006).

Pokusi selektivnog utišavanja ekspresije gena za CB_1 receptor kod miševa pokazali su uključenost endokanabinoidnog sustava u regulaciju ponašanja, raspoloženja i sl. Konkretno, uklanjanje glutamatergičkih kanabinoidnih receptora dovelo je do smanjenja volje za istraživanjem, društvenim interakcijama i povećanjem agresivnog ponašanja, a miševi s GABAergičkim kanabinoidnim knockoutom pokazali su povećanu volju za istraživanjem, socijalizacijom i općenito kretanjem. Glutamatergički CB_1 receptori ne samo da su odgovorni za posredovanje agresivnosti, nego imaju i anksiolitičku funkciju inhibiranjem prekomjernog uzbuđenja (Häring i sur., 2011).

Nadalje, korištenjem agonista poput THC-a i inverznih CB_1 agonista poput sintetskog rimonabanta, dokazana je ekspresija i učinak CB_1 receptora na gastrointestinalnu aktivnost i motilitet (agonisti smanjuju, antagonisti/inverzni agonisti povećavaju).

Fenomen „munchies“, odnosno pretjerana glad nakon pušenja kanabisa, je posljedica perifernog i središnjeg djelovanja kanabinoida. Istraživanja pretpostavljaju da aktivacijom CB_1 receptora na mitohondrijima pro-opiomelanokortinskih (engl. pro-opiomelanocortin, POMC)

neurona, u dijelu hipotalamusa koji regulira apetit, dolazi do povećanja staničnog disanja, stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva i posljedično aktivacije mitohondrijskog proteina koji djeluje kao okidač za otpuštanje beta-endorfina, stimulatora apetita, na nizvodne neurone (Patel i Cone, 2015).

4.1.2 CB_2 receptor

Kanabinoidni receptor tip 2 (CB_2), kao i CB_1, je receptor povezan s G-proteinom iz kanabinoidne receptorske obitelji i otkriven je prilikom traženja drugog kanabinoidnog receptora koji bi mogao objasniti farmakološka svojstva tetrahidrokanabinola. Poput CB_1, CB_2 receptori inhibiraju aktivnost adenilat ciklaze preko G-proteina (Pacher i sur., 2006).

Najprije se mislilo da je CB_2 receptor prisutan samo u perifernim tkivima. Početnim ispitivanjima dokazana je mRNA CB_2 receptora u tkivu slezene, tonzila i timusa.

Ovi receptori su prvenstveno lokalizirani na stanicama imunosnog sustava kao što su monociti, makrofagi, B-stanice i T-stanice. Za razliku od CB_1 receptora u mozgu, CB_2 receptori se prvenstveno nalaze na mikroglija stanicama premda su funkcionalni CB_2 receptori također nađeni i na neuronima u hipokampusu. Aktivacijom tog receptora smanjuje se proupalna aktivnost inducirane mikroglije u modelima neurodegenerativnih bolesti, što može imati potencijalnu terapijsku vrijednost kod neurodegenerativnih bolesti (Lu i Anderson, 2017).

CB_2 receptori nalaze se i u cijelom gastrointestinalnom sustavu, gdje moduliraju upalu. Kao takav, CB_2 receptor je potencijalni terapeutski cilj za upalne bolesti crijeva, kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Endokanabinoidi igraju važnu ulogu u inhibiranju pretjerane aktivacije imunosnog sustava i neželjenog djelovanja na prirodnu crijevnu floru, što je važno za patofiziološku podlogu sindroma iritabilnog kolona. Istraživanja s CB_2-specifičnim antagonistima su pokazala da su ovi receptori također uključeni u posredovanje analgezije na periferiji, vjerojatno djelovanjem preko mastocita budući da nisu prisutni na senzornim neuronima (Wright i sur., 2008).

CB_2 receptor je uključen u razne modulacijske funkcije poput imunosupresije, indukcije apoptoze i indukcije migracije stanica. Aktivacija tih receptora na membranama stanica imunosnog sustava uzrokuje promjene u ekspresiji kritičnih imunoregulacijskih gena i njihovu supresiju (Lu i Anderson, 2017).

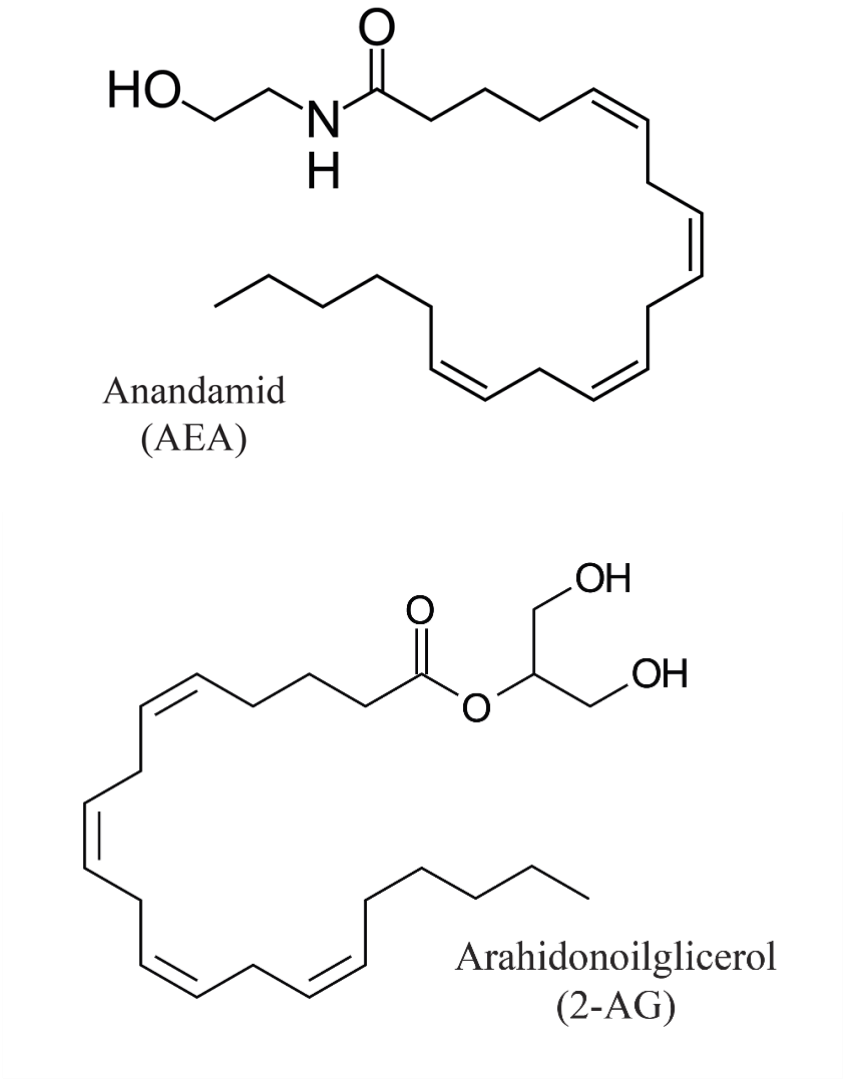
Kod gotovo svih bolesti istraživanih do sada, uočene su promjene u razinama endokanabinoida i/ili CB_2 receptora, od kardiovaskularnih, gastrointestinalnih, jetrenih, bubrežnih, neurodegenerativnih, psihijatrijskih, koštanih, kožnih, autoimunih, poremećaja pluća do boli i raka. Modulacija aktivnosti CB_2 receptora, bilo selektivnim agonistima ili inverznim agonistima/antagonistima, ovisno o bolesti i njenoj progresiji, ima jedinstven terapeutski potencijal za ta patološka stanja (Lombard i sur., 2007).

4.2 KANABINOIDI

4.2.1 Endogeni kanabinoidi

Endokanabinoidi su derivati arahidonske kiseline konjugirane s etanolaminom ili glicerolom (Slika 4), a pronađeni su u mozgu, plazmi i perifernim tkivima (Rodríguez de Fonseca i sur., 2005).

N-arahidonoiletanolamin (anandamid) i 2-arahidonoilglicerol (2-AG), koji su prvobitno identificirani u mozgu i crijevima, najbolje su istraženi prirodni endokanabinoidi (Lu i Anderson, 2017).



Slika 4. Struktura anandamida i arahidonoilglicerola (prilagođeno prema Di Marzo i sur., 2004)

Anandamid je otkriven u svinjskom mozgu, a zatim i u drugim tkivima različitih vrsta: štakorski mozak, slezena, koža i testisi, goveđi mozak, ljudska slezena i srce (Lu i Anderson, 2017).

Anandamid nema nikakve kemijske sličnosti s aromatskim fitokanabinoidima kao što su tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD), nego je derivat arahidonske kiseline. Identificirano je nekoliko drugih endogenih molekula koje se vežu na kanabinoidne receptore (zajednički poznate kao endokanabinoidi), ali njihove uloge u homeostatskim funkcijama i patološkim stanjima i dalje su slabo poznate. Fiziološka uloga anandamida i dalje se aktivno istražuje (Fine i Rosenfeld, 2013).

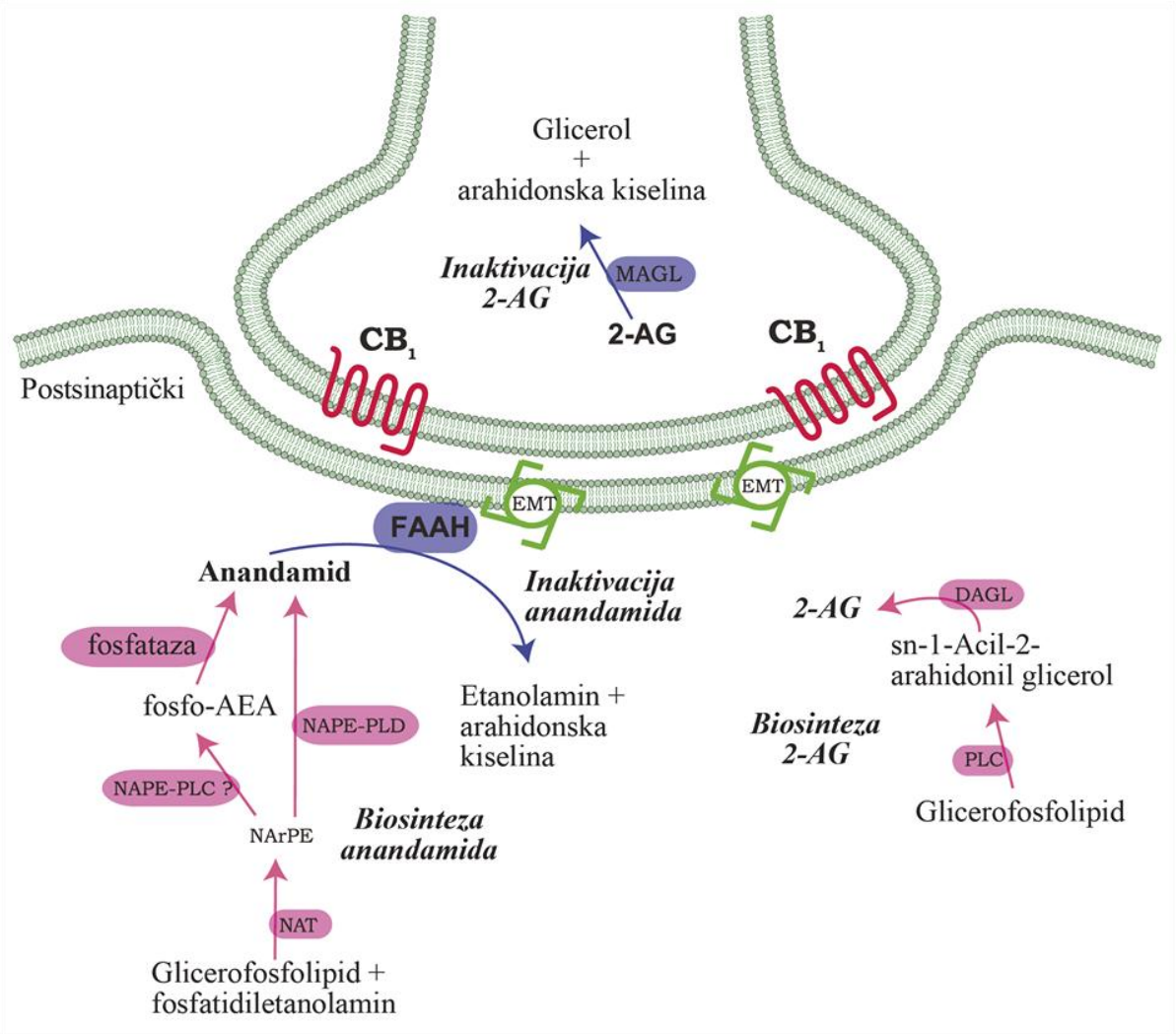
Anandamid je parcijalni agonist na CB_1 i CB_2 receptorima, ali s većim afinitetom za CB_1 receptor. Intrinzična aktivnost anandamida na CB_1 receptorima je 4-30 puta veća nego na CB_2 receptorima (Rodríguez de Fonseca i sur., 2005).

Budući da se neki učinci anandamida ne mogu se objasniti CB_1 i CB_2 aktivacijom, moguće je postojanje i drugih kanabinoidnih receptora.

S G proteinom-povezani receptor 55 (GPR55) u literaturi se spominje kao treći CB receptor (CB_3) za kanabinoidne ligande koji posreduje učinke neovisno od CB_1 i CB_2 receptora. GPR55 je detektiran u ljudskom mozgu i perifernim tkivima, uključujući slezenu, nadbubrežnu žlijezdu i crijeva. Iako se smatra potencijalnim kanabinoidnim receptorom, GPR55 pokazuje različiti profil od klasičnih CB_1 i CB_2 receptora te zahtijeva daljnje istraživanje (Lu i Anderson, 2017).

2-AG je izoliran iz crijeva pasa, a kasnije je otkriven u mozgu, jetri, slezeni, bubregu i plućima štakora. Potpuni je agonist na oba CB receptora i pokazuje manji afinitet od anandamida za te receptore (Lu i Anderson, 2017; Rodríguez de Fonseca i sur., 2005).

Različiti su putovi uključeni u sintezu i oslobađanje anandamida i 2-AG (Slika 5).



Slika 5. Sinteza i oslobađanje endokanabinoida (prilagođeno prema Pacher i sur., 2006)

Anandamid se formira cijepanjem fosfolipidnog prekursora, N-arahidonoil-fosfatidiletanolamina (NAPE). Enzim N-aciltransferaza (NAT) katalizira prijenos arahidonske kiseline iz fosfatidilkolina na glavnu skupinu fosfatidiletanolamina. Ovaj enzim zahtijeva prisutnost Ca^{2+} i reguliran je cAMP-om, koji pojačava aktivnost NAT fosforilacijom cAMP-ovisnom protein kinazom A. Otpuštanje anandamida iz NAPE katalizira specifična fosfolipaza D (PLD) (Rodríguez de Fonseca i sur., 2005).

Budući da je 2-AG monoglicerid, njegovo stvaranje je usko povezano s metabolizmom triacilglicerola, uglavnom s receptor-ovisnom aktivacijom fosfatidilinozitol-specifične fosfolipaze C (PLC). Nakon hidrolize membranskih fosfolipida slijedi konverzija katalizirana diacilglicerol lipazom (DAGL) u 2-AG. Sinteza 2-AG stimulirana je ulaskom Ca^{2+} preko

glutamatnih N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora. Aktivacija NMDA receptora povećava aktivnost fosfolipaze C i DAG lipaze (Lu i Anderson, 2017).

Endokanabinoidna aktivnost brzo je prekinuta staničnim unosom i unutarstaničnom razgradnjom. Mehanizam unosa u stanicu anandamida i 2-AG nije potpuno razjašnjen, no predložene su hipoteze o pasivnoj difuziji ili olakšani transport uz pomoć transportnog proteina. Do danas je otkriven za anandamid - selektivni transportni protein u mozgu i jetri. To je analog amid hidrolaze masnih kiselina (FAAH) koji nema hidrolitičku aktivnost stoga je nazvan FAAH-sličan anandamidni transporter (FLAT) (Lu i Anderson, 2017).

Poznata su dva glavna enzima koja metaboliziraju endokanabinoide: FAAH za anandamid i monoacilglicerol lipaza (MAGL) za 2-AG. Ti enzimi hidroliziraju anandamid u arahidonsku kiselinu i etanolamin, te 2-AG u arahidonsku kiselinu i glicerol, koji se recikliraju kako bi tvorili fosfolipide koji se integriraju u staničnu membranu.

FAAH je prisutna u mnogim tkivima, kao što su mozak, jetra, pluća, slezena, testis i bubreg. Regulacija aktivnosti FAAH smatra se važnim pristupom manipulaciji endokanabinoidnim sustavom. Do sada nisu postojali dokazi o regulacijskom mehanizmu ovisnom o receptoru, no mnogo je napora istraživača usmjereno na sintezu kemijskih aktivatora i inhibitora FAAH-a (Lu i Anderson, 2017).

4.2.2 Egzogeni kanabinoidi

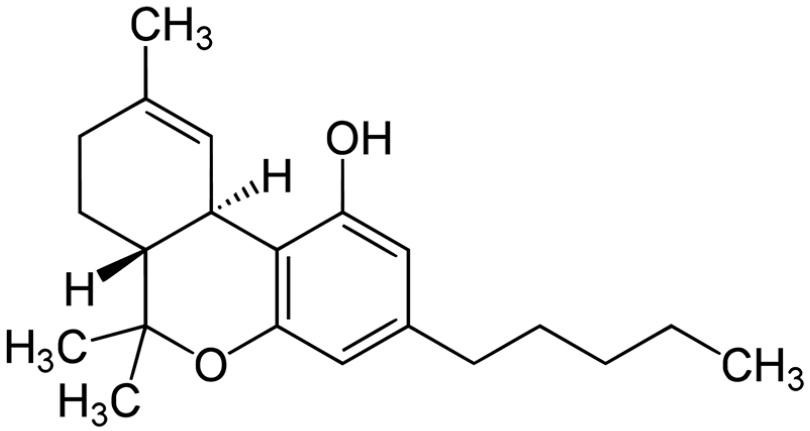
Egzogeni kanabinoidi uključuju spojeve ekstrahirane iz biljke *Cannabis sativa* (indijska konoplja). Biljka sadrži više od 100 spojeva koji su definirani kao kanabinoidi na osnovu njihove strukture i interakcije s CB_1 i CB_2 receptorima čime postižu svoje biološke učinke. Zbog svojih učinaka (Tablica 1) najviše se proučavaju delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD) - (Slika 6) (Boggs i sur. 2017).

Tablica 1. Fiziološko djelovanje THC i CBD (prilagođeno prema Davison i Davison, 2011)

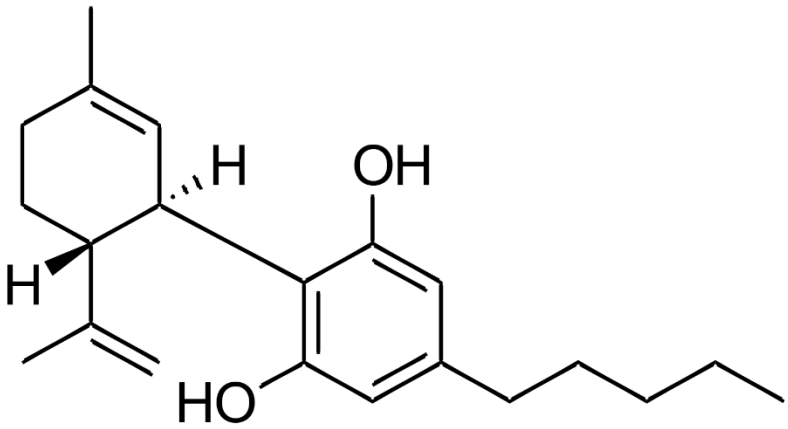
Fiziološko djelovanje THC i CBD

D9-Tetrahidrokanabinol (THC)	Kanabidiol (CBD)
• $CB_{1R/2R}$ agonist • Analgezija • Opuštanje mišića • Antiemetički učinak • Stimulacija apetita • Psihotropni učinak	• Analgezija • Opuštanje mišića • Antikonvulzivni učinak • Anksiolitički učinak • Antipsihotički učinak • Neuroprotekcija • Protuupalni učinak (npr. antioksidans)

THC djeluje kao analgetik, ima i antiemetički učinak, stimulira apetit, mišićni je relaksans te ima psihotropni učinak. CBD također djeluje kao analgetik i mišićni relaksans. Nadalje, ima i antikonvulzivne, anksiolitičke, neuroprotektivne i protuupalne učinke. Ono što je najvažnije, iako ima učinke na središnji živčani sustav, CBD je gotovo bez psihotropnog djelovanja zbog čega bi se mogao koristiti kod bolesti SŽS-a (Davison i Davison, 2011).



Tetrahidrokanabinol
(Δ9-THC)



Kanabidiol (CBD)

Slika 6. Struktura tetrahidrokanabinola i kanabidiola (prilagođeno prema Fine i Rosenfeld, 2013)

THC je glavna psihoaktivna sastavnica kanabisa, čija je struktura i stereokemija određena 1960-ih godina. Parcijalni je agonist na kanabinoidnim (CB_1 i CB_2) receptorima, te su njegovi psihoaktivni učinci posredovani djelovanjem na CB_1 receptore, a potencijalni imunološki i protuupalni učinci su vjerojatno posredovani djelovanjem na CB_2 receptore.

Aktivacija CB_1 receptora THC-om modulira GABAergičku i glutaminergičku transmisiju i potiče otpuštanje dopamina; iako je ta razina THC-om induciranog otpuštanja dopamina puno manja od one uzrokovane amfetaminima i kokainom (Boggs i sur., 2017).

Osim djelovanja na CB receptore, THC također djeluje kao antagonist 5-HT_{3A} receptora i kao alosterički modulator μ- i δ- opioidnih receptora. THC je također i agonist PPAR-γ receptora što pridonosi njegovim antitumorskim učincima. THC može modulirati GRP55 i GRP18 receptore, međutim učinci ovakvog djelovanja nisu do kraja istraženi. Ima afinitet i za glicinske receptore, a pokusima na miševima je pokazano da je ta interakcija važna za analgetski učinak THC-a. THC ima afinitet i različite učinke na vaniloidne receptore (antagonist TRPV1 tipa, a agonist na TRPV2, TRPV3 i TRPV4) (De Caro i sur., 2017).

Kanabidiol je izvorno izoliran 1940. godine, a njegova struktura određena je 1960-ih. To je glavna nepsihoaktivna sastavnica kanabisa. Izvorno je predložen njegov mehanizam kao alosteričkog negativnog modulatora (antagonista) CB_1 i CB_2 receptora. Daljnje studije pokazale su da CBD ulazi u interakcije s brojnim neurotransmitorskim sustavima: Opioidnim preko μ- i δ- receptora, vaniloidnim, serotoninskim preko 5-HT_{1A} receptora. CBD također povećava razinu anandamida inhibicijom njegove ponovne pohrane i inhibicijom enzima FAAH. CBD ima potencijalne kliničke učinke na anksiozne poremećaje, poremećaje kretanja, neuropatsku bol, epilepsiju i rak, kao i protuupalne učinke (Boggs i sur., 2017; De Caro i sur, 2017; Fine i Rosenfeld, 2013).

Tablica 2. Primjena, djelovanje i farmakokinetika egzogenih kanabinoida (prilagođeno prema Davison i Davison, 2011)

Indikacije i svojstva egzogenih kanabioida

Indikacije i svojstva	**Dronabinol**	**Nabilon**	**THC:CBD Bukalni sprej**
Zaštićeni naziv	Marinol®	Cesamet®	Sativex®
Aktivna tvar	Sintetički THC	Sintetički kanabinoid analog THC	Ekstrakt *Cannabisa* THC + CBD
Indikacije	• Anoreksija/ gubitak težine u bolesnika s HIV • Mučnina i povraćanje izazvani kemoterapijom (USA i Kanada)	• Mučnina i povraćanje izazvani kemoterapijom (USA i Kanada)	• Adjuvans kod neuropatskih bolova (npr. multiple skleroza) • Adjuvans kod bolova izazvanih rakom
Put primjene	Oralni	Oralni	Bukalna mukoza
Početak djelovanja (minute)	30–60	60–90	30–150
Tmax (sati)	1–4	2	1.5–4.0
Trajanje djelovanja (sati)	4–6	8–12	6–8
Plazma $T_{1/2}$ (sati)	19–56	2	1.5
Testiranje urina na THC	Da	Ne	Da

Klinički su učinci slični oralnoj primjeni kanabisa (Tablica 2). Oba sintetička oblika THC-a (dronabilon i nabilon) odobrena su za liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom u bolesnika koji nisu reagirali na uobičajene antiemetike. Dodatno, dronabinol je odobren za liječenje anoreksije povezane s gubitkom tjelesne mase kod osoba s AIDS-om (Boggs i sur., 2017).

Kombinacije THC:CBD dostupnih za kliničku upotrebu ili nabiksimol (Sativex®) su receptni biljni lijekovi razvijeni iz 1:1 kombinacije dva odabrana spoja kanabisa. Cvjetovi su sušeni, ekstrahirani i korišteni za formuliranje nabiksimola. Nabiksimol se uglavnom sastoji od THC i CBD (70% w/w), ali sadrži i druge fitokanabinoide dobivene iz biljnog materijala. Kombinacija THC:CBD omogućuje veće doze THC-a bez povećanja rizika od nuspojava, budući da CBD djeluje tako da antagonizira neke od psihoaktivnih i sedativnih učinaka THC-a

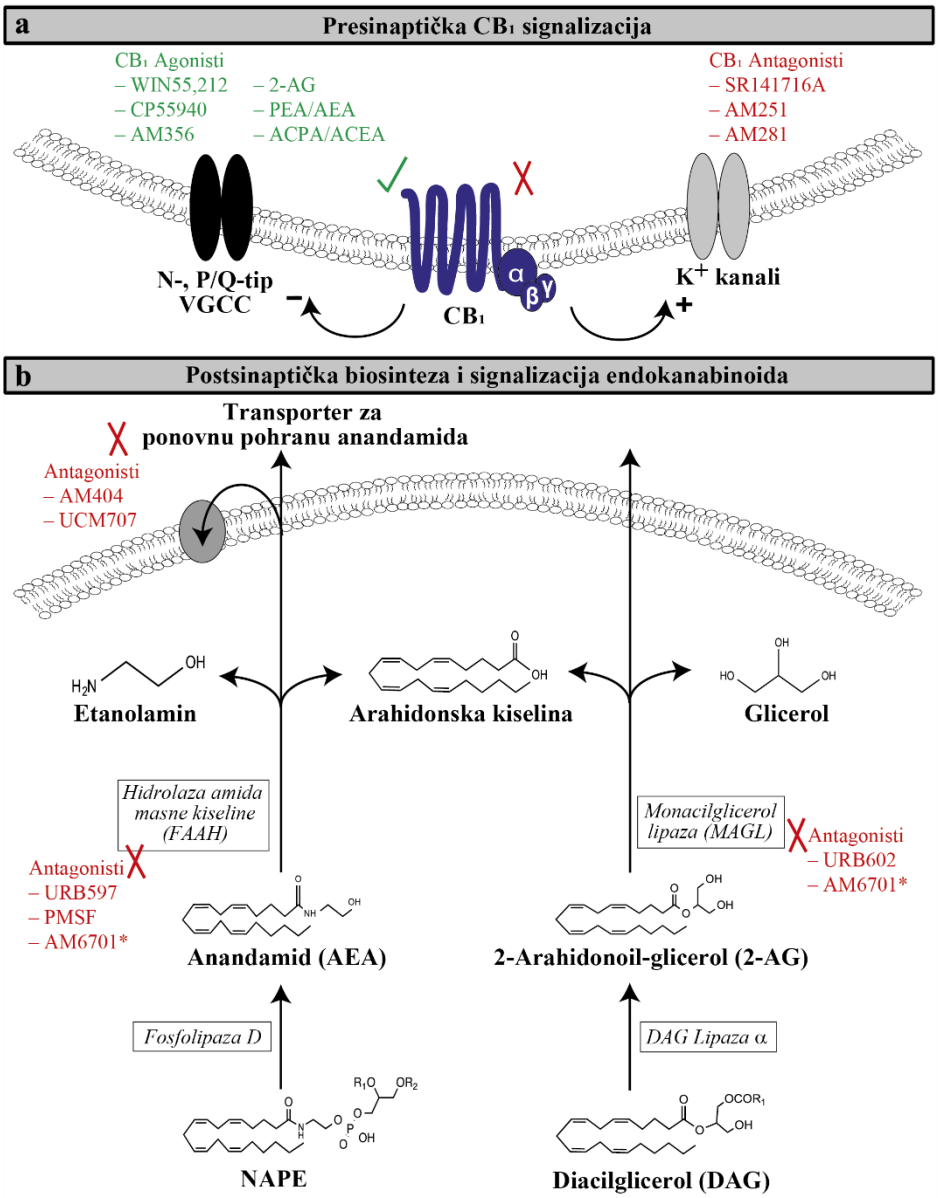
bez ometanja njegovih željenih učinaka kao što je mišićna relaksacija i smanjenje spastičnosti (Boggs i sur., 2017).

Levonantradol, četvrti kanabinoid, sintetski je analog dronabinola, ali se ne koristi klinički jer se smatra da su dronabinol i nabilon korisniji za većinu stanja. Njegova je primjena u istraživanju potencijalnih terapijskih primjena kanabinoida (Davison i Davison, 2011).

4.3 POTENCIJALNE METE LIJEKOVA I INDIKACIJE

4.3.1 Terapijske mete

Terapijska primjena CB_1 agonista proizlazi iz brojnih primjera ljekovite uporabe kanabisa tijekom stoljeća u narodnoj medicini te iz kontroliranih kliničkih studija. Proteklih dvadesetak godina istraživanja kanabinoida biljaka i endokanabinoidnog sustava omogućilo je dizajn inovativnih terapijskih pristupa (Slika 7), od kojih svaki ima svoje prednosti i nedostatke.



Slika 7. Moguća mjesta djelovanja eksperimentalnih lijekova s djelovanjem na biosintezu, razgradnju i signalizaciju endokanabinoida (prilagođeno prema Rosenberg i sur., 2015). (A) Signalizacija putem presinaptičkog CB_1 receptora. (B) Signalizacija i biosinteza

postsinaptičkih endokanabinoida. NAPE = N-arahidonoil-fosfatidiletanolamin; DAG = 1-acil, 2-arahidonoil-diacilglicerol; VGCC = (engl. voltage-gated calcium channels) o naponu ovisni Ca^{2+} kanali; PEA = palmitoiletanolamid; ACPA = arahidonoil-ciklopropamid; ACEA = arahidonoil-2'-kloretilamid; PMSF = fenil-metil-sulfonil fluorid.

- **Antagonisti CB1 receptora (i inhibitori biosinteze):**

Antagonisti su obično poželjni spojevi za razvitak terapeutika. Najnaprednije kliničke studije do sada provedene su na novom spoju rimonabantu, selektivnom CB_1 antagonistu/inverznom agonistu, koji se testira kao terapija pretilosti i ovisnosti o duhanu.

Druge moguće primjene antagonista CB_1 i inverznih agonista, temeljene na opažanjima provedenim na životinjskim modelima, mogu biti u palijativnoj skrbi u terapiji Parkinsonove i Alzheimerove bolesti i kod spontanog pobačaja. Slično tome, selektivni inhibitori biosinteze endokanabinoida, koji su još uvijek u procesu razvoja, predstavljaju potencijalnu terapiju (Di Marzo i sur., 2004).

- **Inhibitori metabolizma:**

Kako se endokanabinoidi proizvode „na zahtjev“ i ispunjavaju zaštitnu ulogu „kada i gdje je to potrebno“, ova zaštita je nepotpuna zbog brze razgradnje endokanabinoida in vivo. Stoga je jedan od mogućih terapijskih pristupa usporavanje inaktivacije endokanabinoida nastalih u početnim patofiziološkim procesima nekih neuroloških, kardiovaskularnih i intestinalnih poremećaja ili tijekom upalnih stanja. Ovaj pristup, za razliku od sistemske stimulacije kanabinoidnih receptora, bi trebao imati manje nuspojava.

- **Strategije dvostrukog ciljanja:**

Prvi pristup je kroz iskorištavanje sinergističkog analgetskog učinka agonista CB_1 i μ- ili δ- opioidnih receptora, koji kroz istodobnu primjenu (npr. THC i morfij) uzrokuju jaču i dugotrajniju analgeziju od monoterapije opioidom. Drugi pristup se temelji na opažanju da CB_1 agonisti i tvari koje aktiviraju vaniloidni receptor za kapsaicin (TRPV1) pokazuju djelomično preklapajući učinak, što potiče razvoj hibridnih CB_1/TRPV1 agonista, kao što je prototipni arvanil, koji ima obećavajuće analgetske, protuupalne, antispastičke i antiproliferativne učinke (Di Marzo i sur., 2004).

- **„Meki lijekovi“, pro-lijekovi, djelomični agonisti i drugi:**

Potreba za izbjegavanjem centralnih psihotropnih učinaka rezultirala je, za sad još uvijek eksperimentalnim dizajnom pro-lijekova koji ne mogu prijeći krvno-moždanu barijeru i „mekih“ lijekova koji su farmakološki aktivni i podliježu predvidivom metabolizmu koji se može kontrolirati do netoksičnih i inaktivnih metabolita vrlo brzo nakon ispoljavanja lokalnog učinka, što im povisuje terapijski indeks i sigurnost (Di Marzo i sur., 2004).

- **Ekstrakti kanabisa i ne-psihotropni biljni kanabinoidi:**

Kanabidiol, kao najvažnija ne-psihotropna sastavnica kanabisa, ima zabilježene zanimljive protuupalne, antiemetičke, neuroprotektivne i antitumorske učinke. Širok raspon blagotvornih učinaka kanabidiola i drugih kanabinoida iz kanabisa potaknuo je terapeutsku upotrebu ekstrakata droge Cannabis herba, koju čine osušeni cvjetovi i listovi ove biljke (Di Marzo i sur., 2004).

Tablica 3. Mogućnosti farmakološke manipulacije endokanabinoidnog sustava i terapijska korist (prilagođeno prema Di Marzo i sur., 2004)

Endokanabinoidni sustav – strategija terapije

Strategija	Dostupna	Ispitani put primjene	Prednosti	Nedostaci	Dovršena klinička istraživanja?	Klinički ili preklinički testirane indikacije
Agonisti CB_1	Da	Oralno, supozitorij	Širok raspon primjene	Psihotropni učinak, tolerancija	Da	Mučnina, Touretteov sy., Parkinsonova bolest, bol‡, kaheksija, MS, glaukom, rak, dijareja, moždani udar
Agonisti CB_2	Da	Oralno	Bez psihotropnog učinka	Ograničen raspon primjene	Ne	Bol, gliomi, limfomi, upalni procesi
Parcijalni agonisti	Da	Nema	Tolerancija vjerojatno neće rasti	Ograničena učinkovitost	Ne	Bol
'Meki' agonisti i agonisti koji ne mogu prijeći KMB	Da	Nije istraženo	Bez psihotropnog učinka	Primjena ograničena na 'periferne poremećaje' §	N/A	N/A
Antagonisti CB_1	Da	Oralni	Bez psihotropnog učinka, rijetke nuspojave	Ograničen raspon primjene	Da	Pretilost, ovisnost o nikotinu i alkoholu, ileus
Inhibitori biosinteze	Ne	Nije istraženo	Bez psihotropnog učinka, rijetke nuspojave	Ograničen raspon primjene	N/A	N/A
Inhibitori inaktivacije	Da	Nema	Povišena selektivnost, širok raspon primjene	Trajne nuspojave	Ne	Bol, anksioznost, dijareja, Parkinsonova bolest
Multi-target pripravci i 'hibridni' agonisti	Da	Oralno, miješano	Viša učinkovitost, niska tolerancija	Ograničen raspon primjene	Da	Bol, spazmi u MS
Kanabinoidi koji ne djeluju na kanabinoidne receptore	Da	Oralno	Bez psihotropnog učinka, rijetke nuspojave	Mehanizam djelovanja nepoznat	Da	Bol, povrede glave, reumatoidni artritis
Ekstrakti *Cannabisa*	Da	Sublingvalni sprej	Toksikologija dobro istražena	Inicijalne nuspojave	Da	Bol, spazmi u MS

‡'Bol' se odnosi na kronične, neuropatske, upalne, MS-povezane i postoperativne bolove.

§'Periferni poremećaji' se odnosi na one poremećaje koji se pojavljuju u perifernim organima ili tkivima, za razliku od onih koji nastaju u središnjem živčanom sustavu.

KMB – krvno moždana barijera; N/A – nije dostupno;

MS – multipla skleroza i njezin animalni model (alergijski eksperimentalni encefalomijelitis);

4.3.2 Odobrene indikacije za preparate koji sadrže THC

- **Multipla skleroza:**

Liječenje MS-a je uglavnom simptomatsko i daleko od zadovoljavajućeg. Ublažavanje tegoba kod multiple skleroze primjenom kanabisa ide pretpostavljenim mehanizmom inhibicije mikroglija stanica koje luče proinflamatorne čimbenike progresije multiple skleroze (IL-12 i IL-23) (Lu i Anderson, 2017).

Pušenje kanabisa također pomaže u smanjenju grčeva i kod poremećaja spavanja, što ide ruku pod ruku sa činjenicom da 10-30% pacijenata koristi upravo kanabis za olakšanje simptoma MS-a (Manzanares i sur., 2006).

- **Karcinom:**

CB_1 i CB_2 receptori su otkriveni na stanicama raznih karcinoma, uključujući astrocitom, karcinom dojke, karcinom prostate, karcinom pluća, karcinom debelog crijeva i dr. Kanabinoidi mogu spriječiti ili ublažiti progresiju inhibiranjem rasta tumora indukcijom apoptotskog signala te inhibicijom metastaziranja (Chakravarti i sur., 2014).

Što se tiče boli kao jednog od najčešćih simptoma u pacijenata (oko 40%) oboljelih od raka, ublažavanje neuropatske boli jedan je od glavnih prioriteta. Pretpostavljeni mehanizmi kontrole boli idu putem aktivacije CB_1 receptora u SŽS-u i na periferiji. Klinička istraživanja su obećavajuća, ali i vrlo ograničena legalnim statusom i bioraspoloživošću kanabinoida (Manzanares i sur., 2006).

Palijativni učinci kanabinoida u bolesnika s rakom dobro su poznati i uključuju stimulaciju apetita, inhibiranje mučnine i povraćanja povezanih s kemoterapijom ili radioterapijom, olakšanje boli, povećanje raspoloženja i olakšanje nesanice. Delta-9-THC (dronabinol, marinol) i sintetski derivat nabilon odobreni su od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za kontrolu mučnine i povraćanja kod pacijenata oboljelih od raka na kemoterapiji i radioterapiji (Pacher i sur., 2006).

Sativex, kombinacija THC i kanabidiola 1:1 poboljšava stanje mučnine i povraćanja bolje nego standardna terapija setronima. Aktivacija perifernih CB_1 receptora inhibira aktivaciju 5-HT receptora enterotoksinima i prijenos signala za povraćanje (Lu i Anderson, 2017).

- **AIDS:**

Klinička ispitivanja dronabinola pokazala su poboljšanje apetita kod pacijenata oboljelih od AIDS-a i dronabinol je potom odobren za liječenje anoreksije povezane s AIDS-om budući da povećava apetit u pacijenata (Lutge i sur., 2013).

4.3.3 Potencijalna primjena kod drugih oboljenja

- **Neurodegenerativne bolesti:**

Parkinsonova bolest i Alzheimerova bolest su najčešće neurodegenerativne bolesti, karakterizirane su progresivnom degeneracijom i smrću neurona. Još nije otkrivena terapija kojom bi se uspješno liječile ove bolesti. Manipulacija endokanabinoidnim sustavom pokazala je obećavajuće učinke prema ublažavanju simptoma.

Agonizam CB_2 receptora, antagonizam CB_1 receptora i kanabinoidi koji djeluju antioksidativno mogu poboljšati simptome Parkinsonove bolesti, posebice motorne, ali mogu doprinjeti i smanjenju oksidativnog stresa i aktivacije mikroglije, odnosno temeljem navedenog, učinak kanabinoidnog sustava bio bi neuroprotektivan. Međutim, značenje, kao i promijenjene funkcije tog sustava ovisno o fazi bolesti te terapijski potencijali temelj su daljnjih istraživanja (Vasant More i Cho, 2015).

Agonizam CB_2 receptora smanjio je aktivaciju beta-amiloidom induciranih mikroglija stanica i njihovog proinflamatornog, neurodegenerativnog učinka. Kako je aktivacija CB_1 štetna za pamćenje i sposobnost učenja, CB_1 antagonizam je prihvatljiva terapijska opcija. Premda je malo kliničkih studija, ipak je pokazano poboljšanje nekih učinaka kao što su agitacija, nesanica i gubitak apetita primjenom dronabinola (Lu i Anderson, 2017).

- **Epilepsija:**

Upotreba kanabinoida za liječenje epilepsije još uvijek je kontroverzna. THC ima psihotropni učinak i može izazvati egzacerbaciju konvulzija. Terapija CBD-om je je službeno od 2014. u kategoriji 'orphan lijekova', indicirana za liječenje specifične vrste epilepsije - Dravetov sindrom. Nekoliko kliničkih studija je trenutno u procesu evaluacije uloge CBD-a i kanabivarina u refraktornoj epilepsiji. Još nema studija o dugoročnoj učinkovitosti i sigurnosti.

Potencijalne uporabe ne-psihotropnog kanabidiola i inhibitora transporta anandamida ili razgradnje zahtjevaju daljnja istraživanja (De Caro i sur., 2017).

- **Migrena:**

Postoje studije koje potvrđuju da je olakšanje boli kanabinoidima kod napadaja migrene usporedivo ili bolje nego što se postiže ergotaminom i aspirinom. Pretklinički dokazi sugeriraju interferenciju s nocicepcijom u području trigeminalne inervacije, s mehanizmom djelovanja triptana te opioidnim sustavom, što otvara mogućnost sinergističkog djelovanja kanabinoida i opioida kod ovih vrsta boli (Baron, 2015).

Najučinkovitiji način primjene je inhalacijom zbog brzog djelovanja. Antiemetička svojstva kanabinoidnih spojeva su dodatne prednosti koje podupiru njegovu upotrebu kao alternativni lijek u migreni koja je otporna na konvencionalnu terapiju (Manzanares i sur., 2006).

- **Bol:**

Brojnim pretkliničkim istraživanjima na modelima akutne i kronične boli pokazano je da endokanabinoidi sudjeluju u modulaciji boli u fiziološkim uvjetima. Pri tome je važno naglasiti da njihovo mjesto interferencije s nocicepcijom uključuje periferiju, spinalnu i supraspinalnu razinu. Farmakološka manipulacija s endokanabinoidnim sustavom činila se zato kao jedna od terapijskih opcija u liječenju bolnih stanja, posebice onih kroničnog trajanja i kompleksne patofiziologije (Guindon i Hohmann, 2009).

Postoje istraživanja i određena razina kliničkih dokaza o učinkovitosti kanabinoidnih agonista kod kroničnih ne-karcinomskih boli (neuropatska, fantomska bol, fibromialgija), karcinomskih boli i glavobolje (Baron, 2015).

Neuropatska bol, često kronična, nastaje kada neuroni u mozgu ili periferni živčani sustav postaju preosjetljivi i stvaraju abnormalne ili produljene impulse uslijed ozljede ili disfunkcije osjetnih neurona. Ovisno o uzorku, razlikujemo dijabetičku neuropatiju, postherpetičku neuralgiju, neuropatsku bol uzrokovanu lijekovima (citostaticima, antiviroticima) ili alkoholom i druge.

Liječenje teške neuropatske boli se pokazalo vrlo izazovnim i klinički dokazi ukazuju da niti jedan od dostupnih lijekova, pri čemu su najučinkovitiji agoinisti opioidnih receptora, ne djeluje na više od 50% pacijenata. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja kanabinoida temelji se na modulaciji osjetljivosti neurona preko aktivacije kanabinoidnih receptora na primarnim aferentnim mijeliniziranim A-delta-vlaknima, čija spontana ekscitacija je jedan od uzroka boli. A-delta-vlakna sadrže manje μ-opioidnih receptora nego kanabinoidnih receptora, što ih čini dobrom metom za terapiju kanabisom (Manzanares i sur., 2006).

5 ZAKLJUČAK

Pretklinička istraživanja endokanabinoidnog sustava rasvijetlila su ulogu tog važnog endogenog sustava u regulaciji/modulaciji brojnih fizioloških procesa. Pri tome se učinci endogenih lipidnih liganada anandamida i 2-arahidonoilglicerola ostvaruju preko dva tipa kanabinoidnih receptora, različito distribuiranih u središnjem živčanom sustavu i na stanicama imunosnog sustava i perifernih tkiva.

Disfunkcija endokanabinoidnog sustava dovodi se u vezu s različitim patološkim stanjima, a brojna istraživanja ukazuju da bi se pametnom farmakološkom manipulacijom s tim sustavom mogli postići bolji/potpuniji terapijski učinci u različitim kliničkim indikacijama.

Stoga se danas razvijaju različiti pristupi u dizajniranju novih molekula koje bi utjecale na funkciju endokanabinoidnog sustava bilo izravnim djelovanjem na receptore (kao agonisti, parcijalni agonisti ili inverzni agonisti/antagonisti), ili utjecajem na funkciju enzima koji sudjeluju u razgradnji endogenih molekula.

Danas je primjena egzogenih molekula biljnog porijekla THC-a i kanabidiola inhaliranjem najčešća terapijska opcija koja uključuje manipulaciju s endokanabinoidnim sustavom, a koristi se u smanjenju nuspojava poput mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom, za smanjenje spasticiteta kod multiple skleroze, za povećanje tjelesne težine kod osoba s kaheksijom, a brojni su pokušaji primjene ovih pripravaka i kod drugih stanja poput karcinoma, boli, neurodegenerativnih bolesti, epilepsije.

Usprkos svim saznanjima o mogućim koristima manipulacije endokanabinoidnim sustavom, možemo zaključiti da smo ipak daleko od cilja. Potrebna su daljnja pretklinička istraživanja kako bismo dobili još bolji uvid u fiziološke i patološke procese koji su pod većim ili manjim utjecajem endokanabinoidnog sustava, ali i dobro dizajnirana klinička ispitivanja kako bi se utvrdio farmakološki profil potencijalnih novih molekula s djelovanjem na endokanabinoidni sustav.

6 LITERATURA

Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discov Today*, 2017 Jan, 22(1), 105-110.

Baron EP. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long, Strange Trip It's Been. *Headache*, 2015, 55(6), 885-916

Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and Pre-Clinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ9-Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*, 2017 Sep 6; doi:10.1038/npp.2017.209

Boyd ST. The Endocannabinoid System. *Pharmacother*, 2006, 26, 218–221

Chan HW, McKirdy NC, Peiris HN, Rice GE, Mitchell MD. The role of endocannabinoids in pregnancy. *Reproduction*, 2013, 146, 101-109

Chakravarti B, Ravi J, Ganju RK. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget*, 2014, 5(15), 5852-5872

Davison SN, Davison JS. Is there a legitimate role for the therapeutic use of cannabinoids for symptom management in chronic kidney disease? *J Pain Symptom Manage*, 2011, 41, 768-778

De Caro C, Leo A, Citraro R, De Sarro C, Russo R, Calignano A, Russo E. The potential role of cannabinoids in epilepsy treatment. *Expert Rev Neurother*, 2017, 4, 1-11

Demuth DG, Molleman A. Cannabinoid signalling. *Life Sci*, 2006, 78, 549-563

Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3, 771-784

Di Marzo V. A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by British scientists. *Trends Pharmacol Sci*, 2006 Mar, 27(3), 134-140

Elmes MW, Kaczocha M, Berger WT, Leung K, Ralph BP, Wang L, Sweeney JM, Miyauchi JT, Tsirka SE, Ojima I, Deutsch DG. Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). *J Biol Chem*, 2015, 290, 8711-8721

Elphick MR, Egertová M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001, 356, 381-408

Fine PG, Rosenfeld MJ. The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain. *Rambam Maimonides Med J*, 2013, 4(4), e0022

Guindon J, Hohmann AG. The Endocannabinoid System and Pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2009, 8(6), 403-421.

Häring M, Kaiser N, Monory K, Lutz B. Circuit Specific Functions of Cannabinoid CB1 Receptor in the Balance of Investigatory Drive and Exploration. *PLoS One*, 2011, 6(11): e26617

Kaczocha M, Rebecchi MJ, Ralph BP, Teng YH, Berger WT, Galbavy W, Elmes MW, Glaser ST, Wang L, Rizzo RC, Deutsch DG, Ojima I. Inhibition of fatty acid binding proteins elevates brain anandamide levels and produces analgesia. *PLoS One*, 2014, 9(4), e94200.

Kreitzer AC, Regehr WG. Cerebellar Depolarization-Induced Suppression of Inhibition Is Mediated by Endogenous Cannabinoids. *J Neurosci*, 2001, 21, RC174 (1–5).

Lombard C, Nagarkatti M, Nagarkatti P. CB2 cannabinoid receptor agonist, JWH-015 triggers apoptosis in immune cells: Potential role for CB2 selective ligands as immunosuppressive agents. *Clin Immunol*, 2007, 122(3), 259–270

Lu Y, Anderson HD. Cannabinoid signaling in health and disease. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(4), 311-327

Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of canabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, 30(4), CD005175

Manzanares J, Julian MD, Carrascosa A. Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. *Curr Neuropharmacol*, 2006, 4, 239-257

McLaughlin PJ, Delevan CE, Carnicom S, Robinson JK, Brener J. Fine motor control in rats is disrupted by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav*, 2000, 66(4), 803-809

Mizrachi Zer-Aviv T, Segev A, Akirav I. Cannabinoids and post-traumatic stress disorder: clinical and preclinical evidence for treatment and prevention. *Behav Pharmacol*, 2016, 27(7), 561-569

Oddi S, Fezza F, Pasquariello N, D'Agostino A, Catanzaro G, De Simone C, Rapino C, Finazzi-Agró A, Maccarrone M. Molecular Identification of Albumin and Hsp70 as Cytosolic Anandamide-Binding Proteins. *Chem Biol*, 2009, 16(6), 624-632

Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3), 389-462

Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*, 2006, 27(1), 73-100

Patel S, Cone RD. Neuroscience: a cellular basis for the munchies. *Nature*, 2015, 519(7541), 38-40.

Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(2), 199-215.

Pertwee RG, The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int J Obesity*, 2006, 30, 13-18

Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*, 2005, 40(2), 159–160

Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2015, 12(4), 747-768.

Vasant More S, Cho DK. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Mol Neurodegener,* 2015, 10, 17-54

Wright KL, Duncan M, Sharkey KA. Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. *Br J Pharmacol,* 2008, 153(2), 263–270

7 SAŽETAK / SUMMARY

Sažetak

Endogeni kanabinoidni sustav čini skupina receptora u organizmu sisavaca, njihovih liganada, enzima koji sudjeluju u stvaranju endogenih kanabinoida, kao i njihovoj razgradnji. Endokanabinoidni sustav posreduje brojne fiziološke učinke te igra važnu ulogu u različitim patološkim procesima. U ovom radu opisana je fiziološka funkcija endokanabinoidnog sustava, posebnosti endokanabinoidnih receptora i njihovih liganada, njihova uloga u različitim patofiziološkim procesima, farmakološke mogućnosti manipulacije tim sustavom te potencijalne terapijske indikacije.

Danas znamo da je endokanabinoidni sustav uključen u modulaciju nocicepcije, upalnih procesa, apetita, sna, termogeneze, imunosnog odgovora, kognitivnih funkcija, a vjerojatno i drugih fizioloških funkcija i patoloških stanja. To govori da je proces otkrivanja raznih staničnih, fizioloških i farmakoloških procesa uzrokovanih agonizmom ili antagonizmom kanabinoidnih receptora još uvijek aktualan i istraživačima zanimljiv.

Distribucija receptora u organizmu ostavlja puno mogućnosti za farmakološku manipulaciju. Raznolikost liganada za kanabinoidne receptore, od endogenih do egzogenih, biljnih i sintetskih kanabinoida (tetrahidrokanabinol, kanabidiol, kanabivarin; nabilon, dronabinol i mnogi drugi) također proširuje spektar potencijalnih terapijskih pristupa za razne indikacije; od kojih su neke već utvrđene i odobrene (mučnina i povraćanje kod kemoterapije i radioterapije, gubitak apetita i tjelesne mase kod AIDS-a), dok su druge još uvijek nedovoljno istražene.

Usprkos svim saznanjima o mogućim koristima manipulacije endokanabinoidnim sustavom, možemo zaključiti da smo ipak daleko od cilja. Potrebna su daljnja pretklinička istraživanja kako bismo dobili još bolji uvid u fiziološke i patološke procese koji su pod većim ili manjim utjecajem endokanabinoidnog sustava, ali i dobro dizajnirana klinička ispitivanja kako bi se utvrdio farmakološki profil potencijalnih novih molekula s djelovanjem na endokanabinoidni sustav.

Summary

Endogenous cannabinoid system is comprised of a number of receptors, their ligands, and enzymes with a function in synthesis and degradation of endogenous cannabinoids. Endocannabinoid system is a part of many physiological mechanisms and plays a role in various pathological processes. This paper describes the physiological function of endocannabinoid systems, intricacies of endocannabinoid receptors and their ligands, their role in various pathophysiological processes, pharmacological options in manipulation of the system and potential indications for therapy.

Nowadays we know that the endocannabinoid system is a part of nociception modulation, inflammation processes, appetite, sleep, thermogenesis, immune responses, cognitive functions and probably a slew of other physiological functions and pathological conditions. This goes to show that the discovery process of various cellular, physiological and pharmacological mechanisms is very much alive and of great interest to scientists.

Distribution of cannabinoid receptors in the human body provides a lot of possibilities for pharmacological manipulation. A variety of cannabinoid receptor ligands, from endogenous to exogenous, natural and synthetic cannabinoids (tetrahydrocannabinol, cannabidiol, cannabivarin; nabilon, dronabinol and many others) also increases the spectrum of possible therapeutic approaches for various indications, some of which are already established and approved (nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy or radiotherapy, loss of appetite and body mass in AIDS patients), while others are still insufficiently researched.

Despite all findings of possible benefits of the endocannabinoid system, we can conclude we are far from the goal. Further pre-clinical trials are necessary to get a better picture of physiological and pathological processes that are more or less influenced by the endocannabinoid system, as well as well-designed clinical trials to determine the pharmacological profiles of potential new molecules that influence the endocannabinoid system.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

ENDOKANABINOIDNI SUSTAV U ZDRAVLJU I BOLESTI

Frane Drača

SAŽETAK

Endogeni kanabinoidni sustav čini skupina receptora u organizmu sisavaca, njihovih liganada, enzima koji sudjeluju u stvaranju endogenih kanabinoida, kao i njihovoj razgradnji. Endokanabinoidni sustav posreduje brojne fiziološke učinke te igra važnu ulogu u različitim patološkim procesima. U ovom radu opisana je fiziološka funkcija endokanabinoidnog sustava, posebnosti endokanabinoidnih receptora i njihovih liganada, njihova uloga u različitim patofiziološkim procesima, farmakološke mogućnosti manipulacije tim sustavom te potencijalne terapijske indikacije.

Danas znamo da je endokanabinoidni sustav uključen u modulaciju nocicepcije, upalnih procesa, apetita, sna, termogeneze, imunosnog odgovora, kognitivnih funkcija, a vjerojatno i drugih fizioloških funkcija i patoloških stanja. To govori da je proces otkrivanja raznih staničnih, fizioloških i farmakoloških procesa uzrokovanih agonizmom ili antagonizmom kanabinoidnih receptora još uvijek aktualan i istraživačima zanimljiv.

Distribucija receptora u organizmu ostavlja puno mogućnosti za farmakološku manipulaciju. Raznolikost liganada za kanabinoidne receptore, od endogenih do egzogenih, biljnih i sintetskih kanabinoida (tetrahidrokanabinol, kanabidiol, kanabivarin; nabilon, dronabinol i mnogi drugi) također proširuje spektar potencijalnih terapijskih pristupa za razne indikacije; od kojih su neke već utvrđene i odobrene (mučnina i povraćanje kod kemoterapije i radioterapije, gubitak apetita i tjelesne mase kod AIDS-a), dok su druge još uvijek nedovoljno istražene.

Usprkos svim saznanjima o mogućim koristima manipulacije endokanabinoidnim sustavom, možemo zaključiti da smo ipak daleko od cilja. Potrebna su daljnja pretklinička istraživanja kako bismo dobili još bolji uvid u fiziološke i patološke procese koji su pod većim ili manjim utjecajem endokanabinoidnog sustava, ali i dobro dizajnirana klinička ispitivanja kako bi se utvrdio farmakološki profil potencijalnih novih molekula s djelovanjem na endokanabinoidni sustav.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 41 stranica, 7 grafičkih prikaza, 3 tablice i 35 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *endocannabinoid system, anandamide, 2-AG, CB receptor, cannabis, medical cannabis, dronabilon* i *THC*

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Višnja Drinovac Vlah, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Živka Juričić, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: listopad 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmacology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

ENDOCANNABINOID SYSTEM IN HEALTH AND SICKNESS

Frane Drača

SUMMARY

Endogenous cannabinoid system is comprised of a number of receptors, their ligands, and enzymes with a function in synthesis and degradation of endogenous cannabinoids. Endocannabinoid system is a part of many physiological mechanisms and plays a role in various pathological processes. This paper describes the physiological function of endocannabinoid systems, intricacies of endocannabinoid receptors and their ligands, their role in various pathophysiological processes, pharmacological options in manipulation of the system and potential indications for therapy.

Nowadays we know that the endocannabinoid system is a part of nociception modulation, inflammation processes, appetite, sleep, thermogenesis, immune responses, cognitive functions and probably a slew of other physiological functions and pathological conditions. This goes to show that the discovery process of various cellular, physiological and pharmacological mechanisms is very much alive and of great interest to scientists.

Distribution of cannabinoid receptors in the human body provides a lot of possibilities for pharmacological manipulation. A variety of cannabinoid receptor ligands, from endogenous to exogenous, natural and synthetic cannabinoids (tetrahydrocannabinol, cannabidiol, cannabivarin; nabilon, dronabinol and many others) also increases the spectrum of possible therapeutic approaches for various indications, some of which are already established and approved (nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy or radiotherapy, loss of appetite and body mass in AIDS patients), while others are still insufficiently researched.

Despite all findings of possible benefits of the endocannabinoid system, we can conclude we are far from the goal. Further pre-clinical trials are necessary to get a better picture of physiological and pathological processes that are more or less influenced by the endocannabinoid system, as well as well-designed clinical trials to determine the pharmacological profiles of potential new molecules that influence the endocannabinoid system.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 41 pages, 7 figures, 3 tables and 35 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *endocannabinoid system, anandamide, 2-AG, CB receptor, cannabis, medical cannabis, dronabilon* and *THC*

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Višnja Drinovac Vlah, **Ph.D.** *Research Assistant,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry