

Molekulární mechanismy a farmakologie kanabinoidů: od teorie k praxi

Marek Lapka

Ústav farmakologie, 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Kanabinoidy, aktivní složky rostliny *Cannabis*, ovlivňují širokou škálu fyziologických procesů prostřednictvím endokanabinoidního systému, který zahrnuje receptory CB₁ a CB₂, endogenní ligandy a regulační enzymy. Tento přehledový článek shrnuje mechanismy působení fyto-kanabinoidů, syntetických kanabinoidů a endokanabinoidů, včetně jejich farmakologických vlastností, terapeutického potenciálu a rizik spojených s jejich použitím. Diskutována je také toxicita syntetických kanabinoidů, jejichž rekreační užívání představuje významnou hrozbu pro veřejné zdraví. Závěrem jsou uvedeny současné aplikace kanabinoidů v klinické praxi, zejména při léčbě bolesti, nevolnosti a neurologických onemocnění.

Klíčová slova: kanabinoidy, endokanabinoidní systém, CB₁ a CB₂ receptory, syntetické kanabinoidy, terapeutické aplikace.

Molecular mechanisms and pharmacology of cannabinoids: from theory to practice

Cannabinoids, active compounds of the *Cannabis* plant, influence a wide range of physiological processes through the endocannabinoid system, comprising CB₁ and CB₂ receptors, endogenous ligands, and regulatory enzymes. This review summarizes the mechanisms of action of phytocannabinoids, synthetic cannabinoids, and endocannabinoids, including their pharmacological properties, therapeutic potential, and associated risks. The article also discusses the toxicity of synthetic cannabinoids, highlighting the public health threat posed by their recreational use. Finally, it explores current clinical applications of cannabinoids, particularly in the treatment of pain, nausea, and neurological disorders.

Key words: cannabinoids, endocannabinoid system, CB₁ and CB₂ receptors, synthetic cannabinoids, therapeutic applications.

Úvod a cíl článku

Kanabinoidy, hlavní účinné látky rostliny *Cannabis*, byly zkoumány již od starověku pro své léčebné i psychoaktivní vlastnosti. V posledních desetiletích byly identifikovány klíčové obsahové látky, jako je Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD), díky nimž se podařilo popsat i endokanabinoidní systém. Tento systém zahrnuje kanabinoidní receptory (CB₁ a CB₂), endogenní ligandy (endokanabinoidy) a enzymy, které regulují jejich syntézu a degradaci. Výzkum těchto mechanismů přinesl

poznatky o jejich roli v regulaci mnoha fyziologických procesech a naznačil potenciál pro jejich léčebné využití.

Botanické studie naznačují, že *Cannabis* byla „známa“ již před 11 400 lety během holocénu ve střední Asii (1), přičemž další důkazy o užívání konopí se datují 10 000 let zpět do konce doby ledové v Japonsku (2) nebo do doby 4 000 let před naším letopočtem do Číny. Konopí, původně pěstované jako flexibilní materiál, potravní a léčivá rostlina, se rozšířilo do celého světa díky lidské činnosti a své dobré adapta-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(4):156-160

<https://doi.org/10.36290/far.2024.024>

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 12. 2024

PharmDr. Marek Lapka, Ph.D.

marek.lapka@lf3.cuni.cz

bilitě na širokou škálu podnebí (3). Konopí nyní představuje po alkoholu a tabáku nejběžněji užívanou psychoaktivní látku na světě (4).

Cílem tohoto přehledového článku bylo shrnout mechanismy působení kanabinoidů, jejich farmakologické vlastnosti a terapeutické aplikace, včetně možných nežádoucích účinků (NÚ) syntetických kanabinoidů.

Autor vycházel z literárních zdrojů, historických údajů o užívání konopí a molekulárních studií, které se zaměřily na identifikaci CB₁ a CB₂R, analýzu účinků THC, CBD a syntetických kanabinoidů na tyto receptory a výzkum enzymů, které regulují endokanabinoidy, jako jsou anandamid a 2-arachidonoylglycerol (2-AG).

Kanabinoidy

Studium tzv. posilujících a odměňujících účinků kanabinoidů v preklinických podmínkách zůstává nadále výzvou. Nejpožívanější metodika u myši se opírá o intravenózní nebo perorální autoaplikace Δ^9 -tetrahydrokanabinolu (THC) a CBD, a překvapivě nepřináší jednoznačný závěr (5).

Byly hlášeny intracerebroventrikulární (icv) autoaplikace THC u potkanů (6), stejně jako nitrožilní autoaplikace syntetického kanabinoidu WIN 55 212-2 (7) nicméně posilující účinky THC byly pozorovány pouze u poloviny rozličných druhů opic (8). K hodnocení odměňujících účinků THC byla také použita jiná metodika, jako je například podmíněná preference místa nebo intrakraniální autostimulace, obojí s nekonzistentními výsledky (9, 10). Kanabinoidy lze organizovat celkem do 3 širokých kategorií: fyto-kanabinoidy (na rostlinném základě), syntetické kanabinoidy (uměle vyrobené kanabinoidy) a endokanabinoidy (kanabinoidy produkováné tělem a uvnitř těla).

Fyto-kanabinoidy

Cannabis obsahuje stovky obsahových látek, které zahrnují fyto-kanabinoidy, terpeny a fenolické sloučeniny. K dnešnímu dni bylo v konopí identifikováno více než 560 látek, přičemž přibližně 120 z nich bylo popsáno jako terpenofenolické kanabinoidy nebo fyto-kanabinoidy (11). Ačkoli THC a CBD představují nejznámější fyto-kanabinoidy, mezi další zajímavé látky patří kanabigerol (CBG), kanabichromen (CBC) a Δ^9 -tetrahydrokanabivarin

(THCV). Farmakokinetické studie kanabinoidů se nejčastěji zaměřovaly na THC. Tento fyto-kanabinoid je hydroxylován na psychoaktivní metabolit 11-hydroxy- Δ^9 -THC a poté oxidován na nepsychoaktivní kyselinu Δ^9 T-HC-11-ovou. THC a jeho metabolity zůstávají sekvistrované v buněčných membránách a tukových tkáních a jsou pomalu uvolňovány, proto lze užití konopí detekovat v moči dlouho po užití (12).

Syntetické kanabinoidy

Po objasnění mechanismu fyto-kanabinoidů chemici upravili strukturu THC. Strukturně různorodé sloučeniny, které zahrnují bicyklické kanabinoidy a aminoalkylindoly, sloužily jako důležité nástroje, které přispěly k objevu kanabinoidního receptoru a endokanabinoidů. Mezi syntetické kanabinoidy řadíme i nabilon, který byl schválen pro léčbu nevolnosti a zvracení spojených s chemoterapií (13). Problémem se u syntézy syntetických kanabinoidů stalo jejich odklonění k rekreačnímu užívání a zneužívání. Důležitá je i skutečnost, že tyto sloučeniny vyvolávají ještě větší intoxikační účinky než THC. První generace syntetických kanabinoidů, jako je JWH018, byla prodávána přes internet a v obchodech pod různými názvy jako „Spice“ a „K-2“, nicméně jejich užívání bylo spojeno s fyziologickou toxicitou a psychologickými komplikacemi (14). Nezákoně syntetické kanabinoidy tak představují větší hrozbu pro veřejnost než konopí/THC (15). Toxicita rekreačně používaných syntetických kanabinoidů je pravděpodobně důsledkem jejich vyšší potence na CBR a na jiných nekanabinoidních receptorových místech (16).

Endokanabinoidy

Endokanabinoidní systém souhrnně označuje kanabinoidní receptory CB₁ a CB₂R, na které působí endogenně produkováné kanabinoidní ligandy: endokanabinoidy (a také THC, další fyto-kanabinoidy a syntetické kanabinoidy) a jejich biosyntetické a degradační enzymy (17). Dva nejrozsáhleji studované endogenní ligandy kanabinoidních receptorů jsou arachidonylethanolamin (anandamid nebo AEA) a 2-AG (13). Syntéza a degradace těchto endokanabinoidů jsou enzymaticky regulovány (18) (viz níže). Byly popsány i jiné endogenní kana-

binoidní ligandy, které zahrnují 2-arachidonylethanolglycerylether (noladinether), *N*-arachidonoyl dopamin (NADA) a virodhamin (19).

Kanabinoidní receptory (CBR)

Hlavním impulsem pro výzkum molekulárních cílů kanabinoidů se *de facto* stala identifikace THC jakožto hlavní psychoaktivní složky konopí. Vývoj selektivních antagonistů pro každý z kanabinoidních receptorů (CBR) značně napomohl výzkumu farmakologie CBR a také poskytl vhled do funkce endogenního CB systému. Vytvoření preklinických modelů vedlo k vytvoření nástroje rozlišujícího receptorové cíle CB agonistů a odhalení potenciální funkce endogenního CB systému (20).

CB₁ receptor (CB₁R)

CBR byly původně identifikovány a farmakologicky charakterizovány na základě účinku THC a antinociceptivních analogů zmírnit akumulaci cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) v neuronových buňkách (21). Další pozorování stanovilo, že CB₁R je spřažený s G proteinem (22) a imunoprecipitace odhalila, že CB₁R jsou předem navázány na inhibiční protein G (G_i/G_o) v membráně (23). Zmíněné studie prokázaly, že agonisté podporují disociaci G proteinu z CB₁R, zatímco antagonisté/inverzní agonisté udržují interakci CB₁R- G_i protein ve stabilnější formě. Imunoprecipitační studie ukázaly, že úplní agonisté mohou aktivovat všechny podtypy G_i/G_o zatímco „parciální agonisté“ aktivují pouze určité podtypy G_i a působí jako inverzní agonisté u jiných podtypů (23). Tyto studie na úrovni aktivace G-proteinu naznačují, že agonisté mohou vybírat různé signální dráhy v závislosti na dostupnosti G-proteinu v prostředí receptoru CB₁R.

Celá řada přehledů identifikovala úlohu přenosu signálu neuronálního CB₁R založeného na uvolňování proteinu $G_{\beta\gamma}$ a snížení cAMP zprostředkované G_i v regulaci neurotransmise (24), neurovývoje (25) a synaptické plasticity (26). Po aktivaci a disociaci G_i/G_o mohou být CB₁R fosforylovány G-proteinovými kinázami, což vede k interakcím s β -arrestiny (27). β -arrestiny jsou skeletové proteiny, které internalizují CB₁R z plazmatické membrány a/nebo regulují přenos signálu zprostředkovaný CB₁R, který není spřažený s G proteiny (28). Fosforylace a aktivace signální dráhy ERK 1 a 2 (z anglického

extracellular signal-regulated kinase) může být například regulována uvolňováním Gβγ zprostředkovaným CB₁ se sníženou signalizací cAMP a fosfokinázu A (PKA), následovanou prodlouženou fází zprostředkovanou β-arrestiny (29).

CB₁R v CNS jsou přítomny na presynaptických zakončeních neuronů, aby omezily uvolňování neurotransmiterů, zejména gamma-amino máselné kyseliny (GABA) a glutamátu (30). Jsou však také přítomny napříč všemi složkami plazmatické membrány, ale také intracelulárně v endosomech a mitochondriích (31). Mimo neuronů jsou CB1R exprimovány astrocyty (32), oligodendrocyty a jejich prekursorů a možná i dalšími gliovými podtypy (33). Je nutno poznamenat, že CB₁R může být exprimován ve tkáních mimo CNS včetně srdce, plic, prostaty, jater, dělohy, vaječníků, varlat, chánovodu a kostí. Periferní CB₁R zprostředkovávají fyziologické procesy, jako jsou gastrointestinální motilita, energetická rovnováha, reprodukce a plodnost, bolest a energetický metabolismus kosterního svalstva (34).

CB₁R byl postulován jako terapeutický cíl pro řadu poruch včetně nevolnosti (asociované s chemoterapií), syndromu chřadnutí spojeného s rakovinou a AIDS, bolesti, obezity, neurodegenerativních poruch a poruch souvisejících s užíváním látek (35). Tradičně se terapeutického účinku ovlivněním CB₁R dosahuje hlavně aplikací exogenních sloučenin, které se vážou na ortosterické místo CB₁R, kde se vážou endogenní kanabinoidy, jako je anandamid a 2-AG. Bylo však zjištěno, že agonisté nebo antagonisté zaměřující se na ortosterická místa CB₁R vykazují buď psychotropní, nebo psychiatrické nežádoucí účinky (NÚ) (36). Tyto NÚ způsobily, že ortosterické ligandy CB₁R jsou ve vývoji překonány a nyní jsou sledovány nové ligandy interagující s CB1R prostřednictvím nového mechanismu účinku, nejčastěji tak allosterických modulatorů vzájemných se v jiném místě (37).

Vytvořením odlišných aktivních konformací s CB₁R lze tedy dosáhnout nových mechanismů působení od vazby ligandu po transdukcii cytosolového signálu. Předběžné studie těchto alosterických modulatorů dokonce odhalily nové mechanismy účinku. Translační výzkum na preklinických modelech několika poruch ukázal, že alosteričtí CB₁R agonisté a jejich analoga vykazují zajímavý

příslib zesílení aktivity CB₁R bez vyvolání NÚ, které se typicky vyskytují u ortosterických agonistů CB₁ (38).

CB₂ receptor (CB₂R)

Dalším impulsem vývoje nových syntetických kanabinoidů bylo vytvoření molekul, které si zachovávají terapeutické účinky bez výskytu NÚ. V tomto ohledu nabízí CB₂R velký potenciál (39), jelikož sdílí přibližně 44 % shodné masy jako CB₁R (je zde tzv. homologie aminokyselin). CB₂R je převážně spojen s G_i/G_o proteiny a se signálními kaskádami, které zahrnují adenylylcyklázu a cAMP, mitogenem aktivovanou proteinkinázu (MAPK) a regulaci zahrnující intracelulární vápník. Kromě toho další práce odhalily přesvědčivé důkazy CB₂ agonismu s ohledem na guanosin 5'-O-[gamma-thio]trifosfát (GTPγS), cAMP, β-arrestin, pMAPK a G proteinem řízený draslíkový kanál (GIRK) (40). Celá řada agonistů prokázalo vysokou selektivitu pro CB₂R, který je řídce exprimován v CNS, ale vysoce exprimován v buňkách imunitního systému. Zajímavé je, že i přes tento fakt je řada CB₂ agonistů testována a klinicky hodnocena se zajímavými výsledky v léčbě různých stavů chronické bolesti (41).

Endokanabinoidy a jejich enzymatická regulace

CBR diskutované výše zprostředkovávají většinu psychomimetických účinků konopí. Přesto je evoluční význam CBR větší v tom, že na ně primárně působí endogenní ligandy, tzv. endokanabinoidy, které dohromady tvoří neuromodulační síť.

Několik unikátních vlastností endokanabinoidního systému jej odlišuje od profilu klasického neurotransmiterového systému. Tyto rozdíly převážně zahrnují směr komunikace endokanabinoidů mezi buňkami, biosyntézu endokanabinoidů v místě a selektivitu endokanabinoidní signalizace. Například retrogradní neurotransmise odlišuje endokanabinoidy od klasických neurotransmiterů jejich uvolňováním a místem působení. Endokanabinoidy jsou totiž uvolňovány z postsynaptického neuronu a cestují retrogradně přes synaptickou šterbinu, kde působí na presynaptické CB₁R. Aktivace presynaptických CBR vede k utlumení uvolňování presynaptických neurotrans-

miterů, což v důsledku označuje tento systém jako neuromodulační (42).

Biosyntéza endokanabinoidů se také výrazně liší od klasických neurotransmiterů, kdy probíhá tzv. „na vyžádání“ v reakci na zvýšený intracelulární influx Ca²⁺ nebo aktivaci dráhy fosfolipázy C na úrovni plazmatické membrány (43). Třetí vlastnost, tzv. signalizační specifita je definována jako funkční selektivita endogenních kanabinoidů na CBR. Zároveň anatomická a buněčná distribuce jejich biosyntetických a degradačních enzymů zprostředkují regulaci působení těchto endogenních kanabinoidů.

Konopí a kanabinoidy v klinickém prostředí

Dosavadní zkušenosti ukazují, že systém regulovaného konopí je bezpečnější a předvídatelnější. V mnoha studiích bylo zjištěno, že neregulované konopí je kontaminováno škodlivými pesticidy, těžkými kovy, plísněmi, mikroby nebo mykotoxiny, a přináší další problémy (44–47). Dostupné léčebné konopí může mít různé koncentrace a poměry kanabinoidů a formulace se obvykle vyznačují poměrem THC a kanabidiolu CBD. Například americký Národní institut zdraví určil, že „standardní jednotkou“ THC je 5 mg, zejména pro účely hlášení dat spojených s výzkumem (48).

Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) dosud schválil několik léků na bázi kanabinoidů, přičemž schválil:

- (i) CBD v indikaci několika dětských záchvatovitých onemocnění,
- (ii) dronabinol u anorexie spojené se syndromem získané imunodeficiency a nauzeou a zvracením vyvolaným chemoterapií a
- (iii) nabilon v léčbě nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií.

Existují i různé formy léčebného konopí, které je už i k dispozici v České republice, byť s určitým omezením.

Chronická bolest je zřejmě nejlépe prozkoumanou indikací pro užívání léčebného konopí (49, 50) a nejčastějším stavem, pro který jsou pacienti indikováni k léčebnému konopí (51, 52). Zatímco existuje mnoho studií zkoumajících užitečnost léčebného konopí pro zvládnutí chronické bolesti, většina z nich má nízkou nebo střední kvalitu kvůli malé velikosti vzorku, krátkým obdobím sledování

a nezaslepenému nebo nerandomizovanému designu studie (49, 50). Problém je, že žádné studie nepoužívají standardizovanou dávku nebo způsob podávání a studované populace se liší podle etiologie bolesti.

Publikované studie hodnotící konopí nebo kanabinoidy pro léčbu posttraumatické stresové poruchy (PTSD) se zaměřily na různé specifické populace (veterány, nápravné populace, ambulantní pacienti s PTSD) s použitím THC v dávkě 3 až 5 mg. Studie zjistily zlepšení nočních můr a některé prokázaly zlepšení globálních výsledků PTSD, a symptomů onemocnění (53–55).

Syntetická THC (dronabinol, nabilon) jsou schválena americkým FDA v léčbě nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií a používá se k tomuto účelu již desítky let. CBD byl schválen k léčbě vzácných forem dětské epilepsie, jako je syndrom Dravetové a Lennox-Gastautův syndrom (56, 57).

Konopí mohou užívat jednotlivci, kteří hledají paliativní léčbu. Mezi jejich příznaky často patří bolest, nevolnost, nespavost, neklid nebo noční pocení. Dostupné studie jsou však omezené, používají řadu produktů a uvádějí různé výsledky (56). V jednom

doporučení se léčebné konopí v prostředí paliativní péče doporučuje pouze v případě, že jiné možnosti léčby založené na důkazech jsou neúčinné nebo nedostupné (57).

Existují jen malé nebo žádné důkazy na podporu užívání konopí pro zvládání kachexie. Klinicky se konopí používá především u syndromu chřadnutí u AIDS nebo kachexie spojené s rakovinou, ale důkazy k tomuto použití neexistují. V metaanalýze účinnosti konopí u kachexie nebyla při léčbě konopím pozorována žádná změna chuti k jídlu, kvality života ani nárůstu hmotnosti (58).

LITERATURA

- Clarke RC, Merlin MD. Cannabis: Evolution and Ethnobotany [Internet]. 1st ed. University of California Press; 2013 cit. 25-11-2024. Available from: <https://www.jstor.org/stable/10.1525/j.ctt3fh2f8>.
- Okazaki H, Kobayashi M, Momohara A, et al. Early Holocene coastal environment change inferred from deposits at Okinoshima archeological site, Boso Peninsula, central Japan. *Quaternary International*. 2011;230(1):87-94.
- Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8342-8351.
- WHO review of cannabis and cannabis-related substances [Internet]. cit. 25-11-2024. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/controlled-substances/who-review-of-cannabis-and-cannabis-related-substances>.
- Wakeford AGP, Wetzell BB, Pomfrey RL, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) self-administration in male and female Long-Evans rats. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2017;25(4):242-248.
- Zangen A, Solinas M, Ikemoto S, Goldberg SR, Wise RA. Two Brain Sites for Cannabinoid Reward. *J Neurosci*. 2006;26(18):4901-4907.
- Mendizábal V, Zimmer A, Maldonado R. Involvement of kappa/dynorphin system in WIN 55,212-2 self-administration in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):1957-1966.
- John WS, Martin TJ, Nader MA. Behavioral Determinants of Cannabinoid Self-Administration in Old World Monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(7):1522-1530.
- Hempel BJ, Wakeford AGP, Clasen MM, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) history fails to affect THC's ability to induce place preferences in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2016;144:1-6.
- Tanda G. Preclinical studies on the reinforcing effects of cannabinoids. A tribute to the scientific research of Dr. Steve Goldberg. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(10):1845-1866.
- ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L. In: Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, editors. *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. cit. 25-11-2024. p. 1-36. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1.
- Flores-Sanchez LJ, Verpoorte R. Secondary metabolism in cannabis. *Phytochem Rev*. 2008;7(3):615-639.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, et al. 2-Arachidonoylglycerol: A Possible Endogenous Cannabinoid Receptor Ligand in Brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1995;215(1):89-97.
- Wiley JL, Marusich JA, Thomas BF. Combination Chemistry: Structure-Activity Relationships of Novel Psychoactive Cannabinoids. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;32:231-248.
- Gerostamoulos D, Drummer OH, Woodford NW. Deaths linked to synthetic cannabinoids. *Forensic Sci Med Pathol*. 2015;11(3):478-478.
- Grim TW, Morales AJ, Gonek MM, et al. Stratification of Cannabinoid 1 Receptor (CB1R) Agonist Efficacy: Manipulation of CB1R Density through Use of Transgenic Mice Reveals Congruence between In Vivo and In Vitro Assays. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;359(2):329-339.
- Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem Biol*. 2007;14(12):1347-1356.
- Schurman LD, Lu D, Kendall DA, et al. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;258:323-353.
- Pertwee RG. Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;231:1-37.
- Buckley NE, McCoy KL, Mezey E, et al. Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB(2) receptor. *Eur J Pharmacol*. 2000;396(2-3):141-149.
- Howlett AC, Johnson MR, Melvin LS, et al. Nonclassical cannabinoid analgesics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Mol Pharmacol*. 1988;33(3):297-302.
- Houston DB, Howlett AC. Solubilization of the cannabinoid receptor from rat brain and its functional interaction with guanine nucleotide-binding proteins. *Mol Pharmacol*. 1993;43(1):17-22.
- Mukhopadhyay S, Howlett AC. Chemically distinct ligands promote differential CB1 cannabinoid receptor-Gi protein interactions. *Mol Pharmacol*. 2005;67(6):2016-2024.
- Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):516-525.
- Maccarrone M, Guzmán M, Mackie K, et al. Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(12):786-801.
- Araque A, Castillo PE, Manzoni OJ, et al. Synaptic functions of endocannabinoid signaling in health and disease. *Neuropharmacology*. 2017;124:13-24.
- Chen X, Zheng C, Qian J, et al. Involvement of β -arrestin-2 and clathrin in agonist-mediated internalization of the human cannabinoid CB2 receptor. *Curr Mol Pharmacol*. 2014;7(1):67-80.
- Nogueras-Ortiz C, Yudowski GA. The Multiple Waves of Cannabinoid 1 Receptor Signaling. *Mol Pharmacol*. 2016;90(5):620-626.
- Mahavadi S, Sriwai W, Huang J, et al. Inhibitory signaling by CB1 receptors in smooth muscle mediated by GRK5/ β -arrestin activation of ERK1/2 and Src kinase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306(6):G535-545.
- Puighearnal E, Marsicano G, Busquets-García A, et al. Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nat Neurosci*. 2009;12(9):1152-1158.
- Bénard G, Massa F, Puente N, et al. Mitochondrial CB₁ receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat Neurosci*. 2012;15(4):558-564.
- Oliveira da Cruz JF, Robin LM, Drago F, et al. Astroglial type-1 cannabinoid receptor (CB1): A new player in the tripartite synapse. *Neuroscience*. 2016;323:35-42.
- Ilyasov AA, Milligan CE, Pharr EP, et al. The Endocannabinoid System and Oligodendrocytes in Health and Disease. *Front Neurosci*. 2018;12:733.
- Galiègue S, Mary S, Marchand J, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem*. 1995;232(1):54-61.
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):389-462.
- Cridge BJ, Rosengren RJ. Critical appraisal of the potential use of cannabinoids in cancer management. *Cancer Manag Res*. 2013;5:301-313.
- Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015;172(20):4790-4805.
- Slivicki RA, Xu Z, Kulkarni PM, et al. Positive Allosteric Modulation of Cannabinoid Receptor Type 1 Suppresses Pathological Pain Without Producing Tolerance or Dependence. *Biol Psychiatry*. 2018;84(10):722-733.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61-65.
- Soethoudt M, Grether U, Fingerle J, et al. Cannabinoid CB2 receptor ligand profiling reveals biased signalling and off-target activity. *Nat Commun*. 2017;8:13958.
- Aghazadeh Tabrizi M, Baraldi PG, Borea PA, et al. Medicinal Chemistry, Pharmacology, and Potential Therapeutic Benefits of Cannabinoid CB2 Receptor Agonists. *Chem Rev*. 2016;116(2):519-560.
- Mackie K. Mechanisms of CB1 receptor signaling: endocannabinoid modulation of synaptic strength. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30 Suppl 1:S19-23.
- Kondo S, Kondo H, Nakane S, et al. 2-Arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor agonist: identification as one of the major species of monoacylglycerols in various rat tissues, and evidence for its generation through CA2+-dependent and -independent mechanisms. *FEBS Lett*. 1998;429(2):152-156.
- Vujanovic V, Korber DR, Vujanovic S, et al. Scientific Prospects for Cannabis-Microbiome Research to Ensure Quality and Safety of Products. *Microorganisms*. 2020;8(2):290.
- Dryburgh LM, Bolan NS, Grof CPL, et al. Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and phar-

macologic effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2468-2476.

46. Amendola G, Bocca B, Picardo V, et al. Toxicological aspects of cannabinoid, pesticide and metal levels detected in light Cannabis inflorescences grown in Italy. *Food Chem Toxicol*. 2021;156:112447.

47. Taylor A, Birkett JW. Pesticides in cannabis: A review of analytical and toxicological considerations. *Drug Test Anal*. 2020;12(2):180-190.

48. Volkow ND, Weiss SRB. Importance of a standard unit dose for cannabis research. *Addiction*. 2020;115(7): 1219-1221.

49. McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, et al. Cannabis-Based Products for Chronic Pain : A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2022;175(8):1143-1153.

50. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-2473.

51. Boehnke KF, Gangopadhyay S, Clauw DJ, et al. Qualifying Conditions Of Medical Cannabis License Holders In The United States. *Health Aff (Millwood)*. 2019;38(2):295-302.

52. Slawek DE, Curtis SA, Arnsten JH, et al. Clinical Approaches to Cannabis: A Narrative Review. *Med Clin North Am*. 2022;106(1):131-152.

53. Fraser GA. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(1):84-88.

54. Jetly R, Heber A, Fraser G, et al. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:585-588.

55. Cameron C, Watson D, Robinson J. Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress

disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: a retrospective evaluation. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(5):559-564.

56. Doppert M, Kung S, Majers I, et al. Cannabis in Palliative Care: A Systematic Review of Current Evidence. *J Pain Symptom Manage*. 2022;64(5):e260-284.

57. MacDonald E, Farrah K. Medical Cannabis Use in Palliative Care: Review of Clinical Effectiveness and Guidelines – An Update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. cit. 29-11-2024. (CADTH Rapid Response Reports). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551867/>.

58. Hammond S, Erridge S, Mangal N, et al. The Effect of Cannabis-Based Medicine in the Treatment of Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021;6(6):474-487.