

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. Nejpoužívanější 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: fytoKANABINOIDY (na rostlinném základě), SYNTETICKÉ KANABINOIDY (uměle vyrobené kanabinoidy) a ENDOKANABINOIDY (kanabinoidy produkováné tělem a uvnitř těla).

FytoKANABINOIDY

Cannabis obsahuje stovky obsahových látek, které zahrnují fytoKANABINOIDY, 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 fytoKANABINOIDY (11). Ačkoli THC a CBD představují nejznámější fytoKANABINOIDY, mezi další zajímavé látky patří kanabigerol (CBG), kanabichromen (CBC) a Δ^9 -tetrahydrokanabivarin

(THCV). Farmakokinetické studie kanabinoidů se nejčastěji zaměřovaly na THC. Tento fytoKANABINOID 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 sekvestrované 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 fytoKANABINOIDŮ 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 fytoKANABINOIDY 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-arachidonoylglycerylether (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 CB₁.

Celá řada přehledů identifikovala úlohu přenosu signálu neuronálního CB₁R založeného na uvolňování proteinu G_{βγ} 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 spřažen s G proteiny (28). Fosforylace a aktivace signální dráhy ERK 1 a 2 (z anglického