

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 endozomech 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, chámovodu 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 modulátorů 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 allosterických modulátorů dokonce odhalily nové mechanismy účinku. Translační výzkum na preklinických modelech několika poruch ukázal, že allosteričtí 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 řídicí 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 zvládnání chronické bolesti, většina z nich má nízkou nebo střední kvalitu kvůli malé velikosti vzorku, krátkým obdobím sledování