

ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ 24: 73-89 (2006)
©ΦΑΡΜΑΚΟΝ-Τύπος

Ενδογενές Σύστημα Κανναβινοειδών: Νέοι Ορίζοντες στη Θεραπευτική

Γεώργιος Παναγής και Ανδρέας Καστελλάκης

Εργαστήριο Νευροεπιστημών και Συμπεριφοράς, Τμήμα Ψυχολογίας, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Πανεπιστημιούπολη Γάλλου, 74100 Ρέθυμνο, Κρήτη, Ελλάδα

Λέξεις κλειδιά: Δ⁹-THC, CB₁ - CB₂ υποδοχείς κανναβινοειδών, ενδογενή κανναβινοειδή
Key Words: Δ⁹-THC, CB₁ - CB₂ cannabinoid receptors, endogenous cannabinoids

Δεκτή για δημοσίευση: 15 Ιανουαρίου 2006

Π ε ρ ί λ η ψ η. Οι πιθανές θεραπευτικές χρήσεις της Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλης (Δ⁹-THC), του κύριου δραστικού συστατικού της κάνναβης, έχουν προκαλέσει έντονες συζητήσεις. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η Δ⁹-THC ασκεί τις περισσότερες από τις φαρμακολογικές της δράσεις διεγείροντας συγκεκριμένους μεμβρανικούς υποδοχείς που καλούνται CB₁ και CB₂ υποδοχείς κανναβινοειδών. Οι πρόοδοι σε αυτόν τον τομέα οδήγησαν στο σχεδιασμό συνθετικών αγωνιστών και ανταγωνιστών των κανναβινοειδών με πιο εκλεκτική δράση και μεγάλες θεραπευτικές δυνατότητες. Η επακόλουθη ανακάλυψη των ενδογενών κανναβινοειδών, δηλαδή ενδογενών ουσιών που δεσμεύονται και ενεργοποιούν τους υποδοχείς των κανναβινοειδών και η κατανόηση των μοριακών φαρμακολογικών μηχανισμών που οδηγούν στη βιοσύνθεση και την απενεργοποίησή τους, άνοιξε τα τελευταία χρόνια νέα περίοδο στην έρευνα για τις φαρμακολογικές εφαρμογές των ρυθμιστών των ενδογενών κανναβινοειδών. Φαρμακολογικοί χειρισμοί σε επίπεδο υποδοχέων ή στα επίπεδα των ενδογενών κανναβινοειδών έχουν ερμηνεύσει μερικές από τις θεραπευτικές ιδιότητες των κανναβινοειδών, για τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν παγκοσμίως εδώ και χιλιάδες χρόνια. Προκλινικές αλλά και κλινικές

μελέτες που είναι σε εξέλιξη υποδεικνύουν τις ευρείες θεραπευτικές εφαρμογές των κανναβινοειδών στην ιατρική πράξη και συγκεκριμένα στον πόνο, τη σπαστικότητα στην πολλαπλή σκλήρυνση, τη ναυτία και τον έμετο, τη λήψη τροφής, τη νευροτοξικότητα και στον εθισμό σε ουσίες. Η παρούσα ανασκόπηση επιχειρεί να συνδέσει τις μέχρι σήμερα γνώσεις μας για τη βασική Φυσιολογία και Φαρμακολογία του συστήματος των ενδογενών κανναβινοειδών με καινοτόμες θεραπευτικές εφαρμογές.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ινδική κάνναβη (*Cannabis sativa*) είναι από τα παλαιότερα φυτά που έχει καλλιεργήσει ο άνθρωπος. Στην Κίνα ήταν γνωστή εδώ και περίπου 5000 χρόνια, όπου καλλιεργήθηκε κυρίως ως πρώτη ύλη, λόγω της ανθεκτικότητας των ινών της, για τη δημιουργία υφασμάτων και σχοινιών. Με τη διάδοσή της δυτικότερα στις Ινδίες, χρησιμοποιήθηκε περίπου 4000 χρόνια σε τελετουργίες, ενώ παράλληλα αρχίζουν να αναγνωρίζονται και ορισμένες από τις θεραπευτικές της ιδιότητες (1-3). Η ψυχαγωγική της χρήση καταγράφεται ήδη κατά την αρχαιότητα από τον Ηρόδοτο και τον Πλούταρχο (4-5). Ορισμένες από τις ιδιότητες της κάνναβης την έχουν καταστήσει ως ευφραντική ουσία, ιδιαίτερα δημοφιλής παγκοσμίως διαχρονικά, με τον αριθμό των ατόμων που κάνουν χρήση της για μη θεραπευτικούς

Send reprint requests to: Drs George Panagis and Andreas Kastellakis, Laboratory of Behavioral Neuroscience, Department of Psychology, School of Social Sciences, University of Crete, University Campus at Gallos, 74100 Rethymno, Crete, Greece, e-mail: panagis@psy.soc.uoc.gr & kastellakis@psy.soc.uoc.gr

σκοπούς να αυξάνεται σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Σε μικρές δόσεις η κάνναβη προκαλεί ήπια ευφορία, αίσθημα χαλάρωσης, μεταβολές στην αισθητηριακή αντίληψη, μειωμένη ικανότητα επίλυσης προβλημάτων, διαταραχές στη βραχυπρόθεσμη μνήμη και στην ψυχοκινητική δραστηριότητα, μειωμένη αίσθηση πόνου, λογόρροια, αύξηση της όρεξης και ταχυκαρδία. Σε μεγαλύτερες δόσεις μπορεί να παρουσιαστούν δυσφορία, αλλαγές στην προσωπικότητα και ψευδαισθήσεις.

Εκτός από τη χρήση για ευφραντικούς σκοπούς, το φυτό της κάνναβης έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και χιλιάδες χρόνια και στην ιατρική πράξη από Ινδούς και Κινέζους, για την αντιμετώπιση διαφόρων νόσων, όπως η ελονοσία, η επιληψία, η δυσκοιλιότητα και τα νοσήματα του συνδεδειγμένου. Επίσης, είχε χρησιμοποιηθεί αναμειγμένη με οινόπνευμα ως αναλγητικό σε χειρουργικές επεμβάσεις (2). Παρόλα αυτά, στο δυτικό πολιτισμό οι θεραπευτικές δράσεις της κάνναβης δεν έτυχαν ανάλογης προσοχής μέχρι τα μέσα του 19^{ου} αιώνα. Εκείνη την περίοδο το ενδιαφέρον των ιατρών τραβούν οι αναλγητικές, αντισπασμωδικές και αντιεπιληπτικές δράσεις της. Στις αρχές του 1920 η κάνναβη εθεωρήθη επικίνδυνη ουσία και συσχετίστηκε με τη δραστηριότητα του υπόκοσμου και την εγκληματικότητα. Αυτό οδήγησε στην ψήφιση νόμων που καθιστούσαν τη χρήση της παράνομη. Το 1940 ο κόσμος είχε πειστεί ότι η μαριχουάνα ωθούσε τους ανθρώπους στη διάπραξη βίαιων εγκλημάτων, οδηγούσε σε εθισμό από ηρωίνη και επομένως ήταν καταστρεπτική και επικίνδυνη για την κοινωνία.

Σήμερα ολίγοι πιστεύουν τις δοξασίες που είχαν ευρύτατα διαδοθεί τη δεκαετία του 1930 κατά την καμπάνια εναντίον της *μαριχουάνας*. Παρόλα αυτά, αυτή παραμένει ακόμη και σήμερα ιδιαίτερα αμφιλεγόμενη ουσία, καθώς θεωρείται από ορισμένους ως ο προθάλαμος των σκληρών εξαρτησιογόνων ουσιών και από άλλους φάρμακο με ενδιαφέρουσες θεραπευτικές εφαρμογές. Από το 1996 σε διάφορες πολιτείες της Αμερικής οι πολίτες με την ψήφο τους ενέκριναν πρωτοβουλίες προκειμένου να επιτραπεί η ιατρική χρήση της μαριχουάνας, όπως για παράδειγμα, στην πολιτεία της Καλιφόρνιας, όπου επιτρέπεται η καλλιέργεια και η χρήση της για ιατρικούς λόγους, εφόσον υπάρχει γραπτή γνωμάτευση του

ιατρού του πάσχοντα. Παρόμοιο καθεστώς ισχύει και στην Ιταλία και στην Αυστραλία (2). Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση των κύριων πτυχών του ενδογενούς συστήματος κανναβινοειδών στον εγκέφαλο, παρουσιάζοντας επίσης ορισμένες από τις πιο σημαντικές φαρμακολογικές προόδους στην ανάπτυξη φαρμάκων που επηρεάζουν το σύστημα αυτό και τις πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές τους.

ΕΞΩΓΕΝΗ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ

Το κύριο δραστικό συστατικό του φυτού της κάνναβης απομονώθηκε το 1964 και είναι η Δ^9 -τετραυδροκανναβινόλη (Δ^9 -tetrahydrocannabinol - Δ^9 -THC) (6). Εκτός από την Δ^9 -THC περιέχει και ορισμένες ολιγότερο δραστικές ουσίες, όπως τα ψυχοδραστικά Δ^8 -τετραυδροκανναβινόλη (Δ^8 -tetrahydrocannabinol- Δ^8 -THC) και κανναβινόλη και το μη ψυχοδραστικό κανναβιδιόλη (7). Όταν καπνίζεται η μαριχουάνα, κατά την πυρόλυση παράγονται εκατοντάδες μόρια, τα οποία ενδέχεται μαζί με τα άλλα κανναβινοειδή να αλληλεπιδρούν με την Δ^9 -THC και να επηρεάζουν τη δράση της. Η απομόνωση της Δ^9 -THC έδωσε τη δυνατότητα για την ανάπτυξη συνθετικών κανναβινοειδών, ορισμένα από τα οποία είναι πολύ πιο ισχυρά από αυτά που απομονώθηκαν από το φυτό της κάνναβης. Οι ουσίες αυτές δρουν ως αγωνιστές στους CB_1 υποδοχείς των κανναβινοειδών (8).

ΤΟ ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ

Η έρευνα για το σύστημα των κανναβινοειδών εμφανίζει πολλές ομοιότητες με αυτή του συστήματος των οπιοειδών. Και στις δύο περιπτώσεις η απομόνωση και η μελέτη των δραστικών συστατικών των φυτών οδήγησε στην ανακάλυψη ενός ενδογενούς συστήματος με ιδιαίτερα σημαντικό νευροβιολογικό ρόλο.

Τα κανναβινοειδή είναι μόρια με ιδιαίτερα λιπόφιλο χαρακτήρα. Για το λόγο αυτό αρχικά είχε υποστηριχθεί ότι απλά διαχέονταν μέσω των κυτταρικών μεμβρανών και ότι οι δράσεις τους σχετιζόνταν με αλλαγές στη ρευστότητα της κυτταρικής μεμβράνης (9). Παρόλα αυτά, ορισμένες φαρμακολογικές μελέτες είχαν δείξει συγκεκριμένη σχέση δομής-δράσης (structure-activity relationship) για τα κανναβινοειδή, υποδεικνύοντας τη μεσολάβηση κάποιου υποδοχέα τους (10). Ο πρώτος υποδοχέας στον οποίο δρουν τα καννα-

βινοειδή (CB₁) ταυτοποιήθηκε με κλασική μελέτη δέσμευσης το 1988 (11). Το 1990 ερευνητές προχώρησαν στη χαρτογράφηση της κατανομής του στον εγκέφαλο (12) και στην κλωνοποίησή του (8). Το 1993 κατέστη δυνατή η κλωνοποίηση ενός δεύτερου περιφερικού υποδοχέα (CB₂) από κύτταρα σπληνός (13). Και οι δύο τύποι υποδοχέων κανναβινοειδών ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων που συζεύγνυνται με πρωτεΐνες G και διαθέτουν επτά διαμεμβρανικές περιοχές, ενώ η ενεργοποίησή τους αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση (14).

Οι CB₁ υποδοχείς εντοπίζονται κυρίως στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και στο περιφερικό νευρικό σύστημα, αν και εκφράζονται σε κάποιο βαθμό και σε ορισμένα περιφερικά όργανα, όπως οι ενδοκρινείς αδένες, ο σπλήνας, η καρδιά, τα όργανα αναπαραγωγής και τα λευκά αιμοσφαίρια. Στο ΚΝΣ μεγάλος αριθμός υποδοχέων εντοπίζεται στα βασικά γάγγλια, την παρεγκεφαλίδα, τον ιππόκαμπο, το μετωπιαίο φλοιό και στις ραχιαίες ρίζες του νωτιαίου μυελού (12,15-16). Αυτό ερμηνεύει για ποιο λόγο τα κανναβινοειδή επηρεάζουν την κινητική λειτουργία, τη μνήμη, τον πόνο ή γιατί αλλοιώνουν την αισθητηριακή αντίληψη. Η παντελής απουσία CB₁ υποδοχέων από το εγκεφαλικό στέλεχος μαρτυρεί το λόγο για τον οποίο η μαριχουάνα δεν επηρεάζει βασικές ζωτικές λειτουργίες, όπως την αναπνοή, και δεν είναι θανατηφόρα σε υπερδοσολογία (17-18). Οι CB₂ υποδοχείς ανευρίσκονται κυρίως στο λεμφικό σύστημα (λευκά αιμοσφαίρια, σπλήνας, αμυγδαλές), γεγονός που έχει σχετιστεί με την ανοσοκατασταλτική δράση της μαριχουάνας (19). Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για την ύπαρξη επιπρόσθετων υποδοχέων για τα κανναβινοειδή, οι οποίοι ωστόσο δεν έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα (20-21). Σε ό,τι αφορά στους CB₁ υποδοχείς, γνωρίζουμε ότι εκφράζονται προσυναπτικά στους νευρώνες, με αποτέλεσμα η διέγερσή τους να αναστέλλει την απελευθέρωση άλλων νευροδιαβιβαστών από τις προσυναπτικές απολήξεις των νευρώνων (22-23).

Η Δ⁹-THC δεσμεύεται και ενεργοποιεί και τους δύο τύπους υποδοχέων. Σήμερα έχουν σχεδιαστεί και συντεθεί διάφορα ανάλογα των κανναβινοειδών, τα οποία έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με τους υποδοχείς τους σε σύγκριση με την Δ⁹-THC, ενώ είναι επίσης πιο ισχυρά και περισσότερο υδατοδιαλυτά από την Δ⁹-THC (24-26).

Η ανακάλυψη ειδικών μεμβρανικών υποδοχέων για την Δ⁹-THC, όπως ήταν λογικό, έστρεψε το ενδιαφέρον των ερευνητών προς την αναζήτηση ενδογενών ουσιών, οι οποίες θα δεσμεύονταν στους υποδοχείς κανναβινοειδών. Πράγματι μέχρι σήμερα έχουν προσδιοριστεί πέντε ενδογενή λιποδιαλυτά μόρια που προσδένονται στους υποδοχείς κανναβινοειδών και καλούνται ενδογενή κανναβινοειδή. Το πρώτο που απομονώθηκε ήταν το ανανταμίδιο (27) και ακολούθως η 2-αραχιδονυλογλυκερόλη (2-arachidonyl-glycerol-2-AG) (28). Το ανανταμίδιο συμπεριφέρεται ως μερικός αγωνιστής τόσο στους CB₁ όσο και στους CB₂ υποδοχείς, αλλά έχει μεγαλύτερη συγγένεια για τους CB₁ υποδοχείς (29). Αντίθετα, η 2-AG είναι πλήρης αγωνιστής τόσο στους CB₁ όσο και στους CB₂ υποδοχείς και έχει μικρότερη συγγένεια από ό,τι το ανανταμίδιο και για τους δύο τύπους υποδοχέων (29). Τελευταία έχουν ευρεθεί επίσης στο ΚΝΣ ο νολαδιναιθέρας, η Ν-αραχιδονυλτοπαμίνη (N-arachidonyl-dopamine, NADA) και η βιροδαμίνη (η οποία μπορεί να δρα ως ενδογενής ανταγωνιστής των CB₁ υποδοχέων). Όλα αυτά τα μόρια προσδένονται στους υποδοχείς κανναβινοειδών, αλλά ο ακριβής φυσιολογικός ρόλος που διαδραματίζουν δεν έχει αποσαφηνιστεί μέχρι σήμερα (30). Οι φαρμακολογικές τους ιδιότητες έχει δείξει ότι είναι πολύ όμοιες με αυτές των συνθετικών κανναβινοειδών. Σε γενικές γραμμές, πάντως, το σύστημα αυτό αποδεικνύεται ότι ρυθμίζει διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες όχι μόνο στο ΚΝΣ, αλλά και στο ΑΝΣ, το ενδοκρινικό, το ανοσοποιητικό, το αναπαραγωγικό, το καρδιαγγειακό και το γαστρεντερικό (31).

Από τα ενδογενή κανναβινοειδή περισσότερο έχουν μελετηθεί το ανανταμίδιο και η 2-AG. Πρόκειται για ουσίες αρκετά λιποδιαλυτές που δεν αποθηκεύονται σε κυστίδια, όπως οι κλασικοί νευροδιαβιβαστές, συντίθενται ταχύτατα από τους νευρώνες ως απόκριση σε εκπόλωση και επακόλουθη αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου και απελευθερώνονται, όταν απαιτείται στην συναπτική σχισμή μέσω διάχυσης, από την κυτταροπλασματική μεμβράνη του προσυναπτικού κυττάρου (32). Μετά την απελευθέρωσή τους, απενεργοποιούνται ταχύτατα με συνδυασμό επανπρόσληψης και μεταβολισμού. Ο μεταβολισμός του ανανταμιδίου και της 2-AG πραγματοποιείται με υδρόλυση από το ένζυμο υδρολάση του αμι-

δίου των λιπαρών οξέων (fatty-acid amide hydrolase - FAAH) (33).

Αναλογιζόμενοι το γεγονός ότι οι υποδοχείς των κανναβινοειδών εντοπίζονται προσυναπτικά, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι τα ενδογενή κανναβινοειδή πιθανόν να απελευθερώνονται από μετασυναπτικά κύτταρα για να δράσουν σε γειτονικές νευρικές απολήξεις. Πράγματι, στον ιππόκαμπο και στην παρεγκεφαλίδα έχει δεχτεί ότι τα κανναβινοειδή δρουν ως οπισθόδρομα μηνυματοφόρα μόρια (23,34), ενώ ενδέχεται μελλοντικά να ανακαλυφθούν και άλλες περιπτώσεις, όπου τα ενδογενή κανναβινοειδή δρουν με τον ίδιο τρόπο.

Το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών έχει δείχτει ότι είναι τονικά ενεργό (απελευθερώνει με σταθερό ρυθμό ενδογενή κανναβινοειδή) σε διάφορες περιπτώσεις. Τα επίπεδα των ενδογενών κανναβινοειδών έχουν βρεθεί αυξημένα στην περιϋδραγωγό φαιά ουσία, μια κομβική περιοχή στο νευρωνικό κύκλωμα που είναι υπεύθυνο για τον πόνο και την αναλγησία (35). Τονικός έλεγχος της σπαστικότητας από το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών έχει επίσης παρατηρηθεί σε ζωικό πρότυπο πολλαπλής σκλήρυνσης (36). Σε ζωικό πρότυπο χρόνιου νευροπαθητικού πόνου έχει παρατηρηθεί αύξηση υποδοχέων των κανναβινοειδών (37). Τονική δραστηριότητα έχει, τέλος, παρατηρηθεί και στην περίπτωση της πρόσληψης τροφής (38). Οι περιπτώσεις τονικής δραστηριότητας των ενδογενών κανναβινοειδών στις ανωτέρω περιπτώσεις αναμφίβολα στηρίζουν την άποψη για θεραπευτικές δράσεις αναλόγων των κανναβινοειδών.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΕΣ ΣΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ

Καθώς τα ενδογενή κανναβινοειδή αλληλεπιδρούν με άλλα νευροδιαβιβαστικά συστήματα εμπλεκόμενα στην παθοφυσιολογία συγκεκριμένων διαταραχών, εύλογο είναι ότι η τροποποίηση της λειτουργίας του συστήματος των ενδογενών κανναβινοειδών μέσω διάφορων προσεγγίσεων ενδέχεται να έχει αξιόλογες θεραπευτικές εφαρμογές. Για παράδειγμα, είναι γνωστό ότι στα βασικά γάγγλια, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της κίνησης, υπάρχει μεγάλος αριθμός CB₁ υποδοχέων. Αρκετά δεδομένα υπο-

στηρίζουν την εμπλοκή του συστήματος των ενδογενών κανναβινοειδών σε νόσους των βασικών γαγγλίων. Στη χορεία Huntington διεπιστώθει πλήρης απώλεια των CB₁ υποδοχέων στη μέλαινα ουσία, στην ωχρά σφαίρα και σε μικρότερο βαθμό στο κέλυφος (39). Ύστερα από πειραματική πρόκληση της νόσου σε ζώα του εργαστηρίου έχουν επίσης βρεθεί μειωμένα επίπεδα ανανταμιδίου και 2-AG στο ραβδωτό, εύρημα που συμφωνεί με τη μειωμένη πυκνότητα των CB₁ υποδοχέων (40). Αυτή η υπολειτουργία στο σύστημα των ενδογενών κανναβινοειδών στη χορεία Huntington, ενδέχεται να συμβάλει σε συμπεριφορικό επίπεδο στην υπερκινησία που παρατηρείται στους πάσχοντες από τη νόσο. Έτσι, σε θεραπευτικό επίπεδο, αγωνιστές των CB₁ υποδοχέων ή ουσίες που εμποδίζουν την επαναπρόσληψη ή/και απενεργοποίηση των ενδογενών κανναβινοειδών αντισταθμίζουν την παρατηρούμενη υπολειτουργία, αντιμετωπίζοντας τα υπερκινητικά συμπτώματα της νόσου. Σε αυτή την κατεύθυνση, σε ζωικό πρότυπο νόσου Huntington, ο αναστολέας επαναπρόσληψης του ανανταμιδίου AM-404 μείωσε την υπερκινητικότητα (41).

Μελέτες έχουν δείξει ότι στο σύστημα των βασικών γαγγλίων τα ενδογενή κανναβινοειδή αλληλεπιδρούν με τη ντοπαμίνη. Ενδιαφέρον είναι ότι η διέγερση των D₂ υποδοχέων της ντοπαμίνης προκαλεί απελευθέρωση ανανταμιδίου (42). Επίσης, ο ανταγωνιστής των CB₁ υποδοχέων SR141716A, ο οποίος δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την κινητική δραστηριότητα, ενισχύει την υπερκινητικότητα που προκαλεί ο αγωνιστής των D₂ υποδοχέων κουινπιρόλη (quinpirole) (42). Ενδέχεται λοιπόν το ανανταμίδιο να τροποποιεί την από την ντοπαμίνη επαγόμενη υπερκινητικότητα. Κάτι τέτοιο μπορεί να βρει επίσης θεραπευτική εφαρμογή σε νόσους στις οποίες εμπλέκονται τα βασικά γάγγλια, όπως η νόσος Parkinson, η χορεία Huntington, οι δυσκινησίες, και το σύνδρομο Tourette (26). Προς αυτή την κατεύθυνση έχει δείχτει ότι η ναβιλόνη αναστέλλει τις δυσκινησίες που προκαλεί η L-dopa στους ασθενείς με Parkinson (43).

Η τροποποίηση της λειτουργίας του συστήματος των ενδογενών κανναβινοειδών ασκείται πιθανώς μέσω της διέγερσης των CB₁ υποδοχέων. Οι αγωνιστές των CB₁ υποδοχέων μπορεί να χρησιμοποιηθούν με σκοπό να μιμηθούν τις

δράσεις του ανανταμιδίου και της 2-AG, ειδικά σε παθολογικές καταστάσεις όπου μπορεί να αποδειχτεί ευεργετική η διέγερση των υποδοχέων των κανναβινοειδών. Τα τελευταία 30 χρόνια έχουν αναπτυχθεί φάρμακα όπως το WIN55212-2, το CP-55940 και το HU-210 (44). Η Bayer έχει αναπτύξει το BAY-387271, αγωνιστή των CB₁ υποδοχέων στο ΚΝΣ, ο οποίος είναι στη φάση II των κλινικών δοκιμών για την αντιμετώπιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (44). Αυτή η ουσία μπορεί να αποδειχτεί κλινικά χρήσιμη όχι μόνο σε περιπτώσεις ισχαιμίας, αλλά και σε διάφορες νευροεκφυλιστικές διαταραχές του εγκεφάλου. Αξίζει να αναφερθεί εδώ, ότι οι δοσοεξαρτώμενες ψυχοτρόποι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τους άμεσους αγωνιστές των CB₁ υποδοχέων, έχουν προκαλέσει τα τελευταία χρόνια επιφυλακτικότητα στους επιστήμονες τόσο στην ανάπτυξη τέτοιων ουσιών όσο και στη μελέτη των κλινικών εφαρμογών τους. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι μπορεί να αποδειχτεί περισσότερο βιώσιμη η χρήση μερικών αγωνιστών για τους CB₁ υποδοχείς. Σε αυτή την προσέγγιση βοηθά και ο εξαιρετικά μεγάλος αριθμός CB₁ υποδοχέων που διαθέτει ο εγκέφαλος. Επιπλέον, οι μερικοί αγωνιστές έχουν το πλεονέκτημα να προκαλούν μικρότερη μείωση (down-regulation) των υποδοχέων, γεγονός που ελαχιστοποιεί τις πιθανότητες ανάπτυξης ανοχής από τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Προς το παρόν δεν διαθέτουμε άμεσους μερικούς αγωνιστές που θα μπορούσαν να μελετηθούν για τα κλινικά τους οφέλη.

Άλλη δυνατότητα είναι η χρήση ανταγωνιστών των CB₁ υποδοχέων. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να αποδειχτεί χρήσιμη σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένη δραστηριότητα στο σύστημα των κανναβινοειδών. Επειδή μάλιστα φαίνεται να υπάρχει τονική δραστηριότητα των υποδοχέων των κανναβινοειδών απουσία κάποιου αγωνιστή, θεραπευτική δράση θα μπορούσαν να έχουν, εκτός από τους ουδέτερους ανταγωνιστές και αντίστροφοι αγωνιστές (45). Ήδη ο εκλεκτικός ανταγωνιστής των CB₁ υποδοχέων ριμοναμπάντη (SR141716A) έχει δείχθει ότι βοηθά στη διακοπή του καπνίσματος και στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, έχει ολοκληρώσει με επιτυχία και την τρίτη φάση κλινικών δοκιμών και σύντομα αναμένεται να κυκλοφορήσει στην αγορά (44,46). Παρόμοιες ουσίες που έχουν

αναπτυχθεί είναι η SLV-326 (φαρμακευτική εταιρεία Solvay) και η LY320135 (φαρμακευτική εταιρεία Lilly). Πρέπει να σημειωθεί ότι όλες αυτές δρουν ως αντίστροφοι αγωνιστές, ενώ τελευταία έχουν συντεθεί και ορισμένοι ουδέτεροι ανταγωνιστές, που όμως δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς (44).

Άλλος τρόπος για να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που διαθέτουν οι αγωνιστές των CB₁ υποδοχέων, είναι η χορήγηση φαρμάκων που διεγείρουν τους περιφερικούς CB₂ υποδοχείς. Φάρμακα αυτής της κατηγορίας, όπως το AM1241 και το HU-308, εμφανίζουν αναλγητική-αντιφλεγμονώδη δράση και για αυτό δικαιολογμένα έχουν συγκεντρώσει το ενδιαφέρον των φαρμακολόγων (44).

Τα δεδομένα που έχουν συλλεγεί τα τελευταία χρόνια σχετικά με την απελευθέρωση, την επαναπρόσληψη και την αποδόμηση των ενδογενών κανναβινοειδών, ανοίγουν νέους ορίζοντες στη θεραπευτική. Φάρμακα που εμποδίζουν τη σύνθεση ή την απενεργοποίηση των ενδογενών κανναβινοειδών μπορεί να συμβάλουν στον προσδιορισμό το φυσιολογικού ρόλου που διαδραματίζουν τα μόρια αυτά στον οργανισμό. Επίσης φάρμακα που αυξάνουν ή μειώνουν τα επίπεδα των ενδογενών κανναβινοειδών μπορεί να αποδειχτούν ιδιαίτερα χρήσιμα για την αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων όπου είναι επιθυμητή η τροποποίηση των επιπέδων των ενδογενών κανναβινοειδών, χωρίς να εμφανίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ουσιών που δεσμεύονται και επηρεάζουν άμεσα τους υποδοχείς, όπως η Δ⁹-THC και διάφορα ανάλογά της (25,33,47-48).

Όντως τα τελευταία χρόνια έχουν ανακαλυφθεί παράγοντες που επηρεάζουν την απενεργοποίηση των ενδογενών κανναβινοειδών. Η επαναπρόσληψη του ανανταμιδίου αναστέλλεται από τις ουσίες AM-404 και OMDM-2. Για παράδειγμα, το AM-404 ενισχύει διάφορες δράσεις που προκαλούνται από εξωγενώς χορηγούμενο ανανταμίδιο και αλληλεπιδρά ελάχιστα με τους CB₁ υποδοχείς (49). Οι ουσίες PMSF και URB-597 αναστέλλουν το ένζυμο FAAH, το οποίο, όπως προαναφέρθηκε, μεταβολίζει το ανανταμίδιο. Οι ουσίες που εμποδίζουν την απενεργοποίηση των ενδογενών κανναβινοειδών αναμένεται να ενισχύουν τη λειτουργία των ενδογενών κανναβινοειδών κατά τον ίδιο τρόπο που οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή

οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης ενισχύουν τη δράση των βιογενών αμινών επηρεάζοντας τη διάθεση. Πρόκειται για σύγχρονες προσεγγίσεις, που στοχεύουν στην ενίσχυση των τονικών δράσεων των κανναβινοειδών. Η επιτυχής αξιοποίησή τους προϋποθέτει την κατανόηση της λειτουργικής κατάστασης του συστήματος των ενδογενών κανναβινοειδών σε συγκεκριμένες καταστάσεις-διαταραχές. Έτσι, το έλλειμμα ενός ενδογενούς κανναβινοειδούς σε παθολογικές διαταραχές, θα μπορούσε να αντισταθμιστεί με την αναστολή της επαναπρόσληψης ή της απενεργοποίησής του. Προκαταρκτικές μελέτες σε ζώα του εργαστηρίου στηρίζουν μια τέτοια προσέγγιση σε καταστάσεις άγχους (50).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ

Εδώ και εκατοντάδες χρόνια υπάρχουν ανέκδοτοι ισχυρισμοί ασθενών σχετικά με τα θεραπευτικά οφέλη της κάνναβης σε διάφορες διαταραχές. Όμως, η σε βάθος κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών που σχετίζονται με αυτά τα θέματα άρχισε σχετικά πρόσφατα. Η αδυναμία δημιουργίας έγκυρων και αξιόπιστων ζωικών προτύπων για ορισμένες ασθένειες του ανθρώπου, με δεδομένη και την πολυπλοκότητα και πλαστικότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου, δυσχεραίνει ακόμη περισσότερο τη μελέτη των ουσιών που περιλαμβάνονται στα κανναβινοειδή. Αυτό εξηγεί, γιατί σε μεγάλο βαθμό μέχρι σήμερα οι περισσότερες σχετικές μελέτες περιορίστηκαν στη μελέτη φυσιολογικών δράσεων των κανναβινοειδών. Με βάση τις αναφορές ασθενών, αλλά και ορισμένες προκλινικές καθώς και κλινικές μελέτες, η κάνναβη μπορεί να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση διαφόρων συμπτωμάτων, όπως, π.χ., στον πόνο και τη σπαστικότητα στην πολλαπλή σκλήρυνση, στη ναυτία ασθενών που ακολουθούν χημειοθεραπεία, στην καχεξία καρκινοπαθών και ασθενών με AIDS, στον εθισμό από ουσίες και στην απεξάρτηση, ή ακόμη και να έχει νευροπροστατευτική δράση (25,51-52).

Συνθετικά ανάλογα των φυσικών κανναβινοειδών της ινδικής κάνναβης και άλλα φάρμακα δρώντα στους υποδοχείς των κανναβινοειδών ή επηρεάζοντα τα ενδογενή κανναβινοειδή μπορεί να έχουν μεγαλύτερα θεραπευτικά οφέλη και από την ίδια την κάνναβη, χωρίς τις βλαβερές συνέπειες που αναμφίβολα συνδέονται με το κά-

πνισμα μαριχουάνας. Ακολουθεί επικέντρωση σε αυτά τα θέματα για την ανάδειξη των δυναμικών θεραπευτικών χρήσεων κανναβινοειδών

Πόνος και σπαστικότητα

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το σύστημα των ενδογενών κανναβινοειδών παίζει ουσιαστικό ρόλο στη ρύθμιση του πόνου (35,53-55). Για παράδειγμα, πειράματα με την τεχνική της *in vivo* εγκεφαλικά μικροδιαπίδυσης έχουν δείξει ότι περιφερικές ενέσεις του ερεθιστικού παράγοντα φορμαλίνη ακολουθούνται από αυξημένη απελευθέρωση ανταναιμιδίου στην περιοχή της περιϋδραγωγού φαιάς ουσίας (35). Αυτό συμφωνεί με το γεγονός ότι τόσο τα ενδογενή κανναβινοειδή όσο και οι υποδοχείς τους ανευρίσκονται σε διάφορα στοιχεία του ενδογενούς συστήματος που είναι υπεύθυνο για τον πόνο, από τις ελεύθερες νευρικές απολήξεις μέχρι το νωτιαίο μυελό και τα υπερωτιαία κέντρα.

Η έρευνα σε επίπεδο ζώων του εργαστηρίου έχει δείξει ότι τα κανναβινοειδή είναι αποτελεσματικά σε αρκετά ζωικά πρότυπα τόσο για τον οξύ πόνο (π.χ. μηχανική πίεση, χημικός ερεθισμός, βλαβερά θερμικά ερεθίσματα) όσο και για τον χρόνιο πόνο (π.χ. πόνος φλεγμονώδους προέλευσης, νευροπαθητικός πόνος) (53-56). Σε όλες τις περιπτώσεις οι αναλγητικές δράσεις των κανναβινοειδών εμποδίζονται από τη συγχρόνηση του ανταγωνιστή των CB₁ υποδοχέων SR141716A, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι CB₁ υποδοχείς παίζουν καθοριστικό ρόλο. Παρόλα αυτά, το γεγονός ότι τόσο ενδογενή κανναβινοειδή, όσο και η Δ⁹-THC συνεχίζουν να εμφανίζουν αναλγητικές δράσεις σε γενετικά τροποποιημένα ζώα που δεν εκφράζουν CB₁ υποδοχείς, υποδεικνύει ότι ίσως κάποιος άλλος τύπος υποδοχέα των κανναβινοειδών, που δεν έχει χαρακτηριστεί μέχρι σήμερα, διαδραματίζει επίσης κάποιο ρόλο (57-58). Σε αυτά τα ζωικά πρότυπα του πόνου η Δ⁹-THC, καθώς και άλλα συνθετικά κανναβινοειδή, έχει βρεθεί ότι έχουν την ίδια ισχύ και αποτελεσματικότητα με τη μορφίνη (35). Το σύστημα των κανναβινοειδών φαίνεται να αλληλεπιδρά με αυτό των ενδογενών οπιοειδών (35, 59-61). Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η Δ⁹-THC και η μορφίνη δρουν συνεργικά, η μια ενισχύοντας τις αναλγητικές δράσεις της άλλης (62-63). Αυτή η ενίσχυση μπορεί να ανασταλεί είτε

με τη χορήγηση του ανταγωνιστή των CB₁ υποδοχέων SR141716A ή με τη χορήγηση του ανταγωνιστή των υποδοχέων των οπιοειδών ναλοξόνη, γεγονός που εμπλέκει τόσο τους CB₁ υποδοχείς όσο και τους υποδοχείς οπιοειδών (64). Ερευνητές εξέτασαν σε ζώα του εργαστηρίου τις αλλαγές σε επίπεδο υποδοχέων των οπιοειδών μετά από βραχύχρονη έκθεση σε Δ⁹-THC ή μορφίνη ή στη συγχορήγηση Δ⁹-THC με μορφίνη. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης αυτής (65) οι υποδοχείς των οπιοειδών μειώθηκαν σημαντικά στα ζώα του εργαστηρίου που είχαν αναπτύξει ανοχή στη μορφίνη, ενώ δεν παρατηρήθηκε η ίδια μείωση στους υποδοχείς οπιοειδών στα ζώα του εργαστηρίου που δέχτηκαν τη συγχορήγηση Δ⁹-THC και μορφίνης. Τα δεδομένα αυτά αφήνουν ανοικτό το ενδεχόμενο η συγχορήγηση κανναβινοειδών με οπιοειδή για τον έλεγχο του πόνου να επιφέρει ισχυρή αναλγητική δράση, χωρίς να προκαλούνται νευροπροσαρμοστικές αλλαγές σε επίπεδο υποδοχέων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ανοχής.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι τα κανναβινοειδή είναι αποτελεσματικά ως αναλγητικά σε ζωικά μοντέλα χρόνιου πόνου (π.χ. πόνος που σχετίζεται με βλάβη σε περιφερικά νεύρα ή στο νωτιαίο μυελό), ο οποίος, ως γνωστόν, δεν αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά ούτε με τα υπάρχοντα σήμερα οπιοειδή αναλγητικά (66). Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα κανναβινοειδή είναι αποτελεσματικά και στην αντιμετώπιση της ημικρανίας (67-69). Η κάνναβη έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και αιώνες για την αντιμετώπιση της ημικρανίας ή ως μέσο προφύλαξης. Βέβαια για την αντιμετώπιση της ημικρανίας υπάρχουν άλλα φάρμακα χωρίς ιδιαίτερα σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτό ίσως δικαιολογεί και γιατί δεν έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες για τις δράσεις κανναβινοειδών στην ημικρανία. Αναμφίβολα προς την κατεύθυνση αυτή χρειάζονται, εκτός από τους ανέκδοτους ισχυρισμούς ασθενών και ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Επιπλέον, οι περιφερικοί CB₁ και οι CB₂ υποδοχείς φαίνεται να εμπλέκονται στη ρύθμιση του πόνου, στο σημείο της βλάβης, αναστέλλοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση (70-71). Επομένως, η τοπική χορήγηση κανναβινοειδών μπορεί να έχει ευεργετική δράση, χωρίς τα γνωστά προβλήματα των ανεπιθύμητων ψυχοτρόπων ενεργειών. Το γεγονός ότι οι CB₂ υποδοχείς δεν εντοπίζονται

στο ΚΝΣ, τους έχει καταστήσει ενδιαφέροντα στόχο ανάπτυξης αναλγητικών φαρμάκων. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι αγωνιστές των CB₂ υποδοχέων έχουν αναλγητική δράση σε πρότυπα νευροπαθητικού πόνου και πόνου φλεγμονώδους προέλευσης (72-75).

Το γεγονός ότι η ένεση φορμαλίνης εντός του πέλματος, που ως γνωστόν προκαλεί πόνο, αυξάνει την απελευθέρωση ανανταμιδίου στην περιοχή της περιϋδραγωγού φαίας ουσίας (35), αφήνει ανοικτό το ενδεχόμενο ουσίες που εμποδίζουν την επαναπρόσληψη ή το μεταβολισμό του ανανταμιδίου να έχουν αναλγητική δράση. Μια τέτοια προσέγγιση αναμένεται επίσης να μην συνοδεύεται από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς οι ουσίες αυτές δε δεσμεύονται άμεσα στους CB₁ υποδοχείς. Πράγματι, προκαταρκτικές μελέτες έχουν δείξει ότι αναστολείς του ενζύμου FAAH, το οποίο αποδομεί το ανανταμιδίδιο, έχουν αναλγητική δράση σε ζωικά πρότυπα (76).

Τα ανωτέρω αναμφισβήτητα υποδεικνύουν ότι τα κανναβινοειδή δίδουν διάφορες δυνατότητες στην αντιμετώπιση πόνου ποικίλης προέλευσης και αιτιολογίας. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σύμφωνα με ανασκόπηση 20 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, η αναλγητική δράση των κανναβινοειδών είναι εξίσου αποτελεσματική με 50-120mg κωδεΐνης (77). Αυτό δικαιολογεί αναμφισβήτητα και την ιδιαίτερα αυξητική τάση των τελευταίων 10 ετών στην ανάπτυξη κανναβινοειδών (καταλαμβάνουν το 40% περίπου των κανναβινοειδών που βρίσκονται σε ανάπτυξη για διάφορες κλινικές εφαρμογές) για την κλινική αντιμετώπιση του πόνου (78). Ήδη δύο τέτοια σκευάσματα (SIMM18 και Bedrocan[®]) παρουσιάστηκαν τον προηγούμενο χρόνο στην Ολλανδία, όπου η χρήση κάνναβης έχει αποποινικοποιηθεί υπό συγκεκριμένες συνθήκες και χρησιμοποιούνται κυρίως στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης και ως αναλγητικά (78). Σε φάση III κλινικών δοκιμών για την αντιμετώπιση καρκινικού πόνου είναι και ένα υπογλώσσιας χορήγησης σκεύασμα κανναβινοειδών, ενώ σε φάση II κανναβινοειδές τοπικής χορήγησης για την αντιμετώπιση μεθερπητικού πόνου (78).

Ένας από τους κυριότερους ανέκδοτους ισχυρισμούς ασθενών για την κάνναβη είναι η ανακούφιση που προκαλεί από τους επώδυνους σπασμούς και τη σπαστικότητα που συνοδεύουν τη πολλαπλή σκλήρυνση (79-84). Υπολογίζεται

ότι περίπου το 15% των ασθενών αυτών χρησιμοποιούν την κάνναβη για να ανακουφιστούν από τα συμπτώματα της ασθένειας (83). Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζονται και από ευρήματα σε πειραματικό μοντέλο ζώων για την πολλαπλή σκλήρυνση (85). Οι δράσεις αυτές των κανναβινοειδών επιτελούνται μέσω των CB₁ υποδοχέων. Επιπλέον, η αναστολή της απενεργοποίησης των ενδογενών κανναβινοειδών έχει ισχυρή αντισπασμωδική δράση, ανάλογη με αυτή των αγωνιστών των CB₁ υποδοχέων (86). Ερευνητές υποστηρίζουν ότι τα κανναβινοειδή, εκτός από την ανακούφιση των συμπτωμάτων στην πολλαπλή σκλήρυνση, ενδέχεται να μειώνουν και τη νευρωνική βλάβη, να καθυστερούν τη νευροεκφυλιστική πορεία της ασθένειας και να δρουν νευροπροστατευτικά. Σήμερα το 17% των κανναβινοειδών που μελετώνται έχουν αναπτυχθεί με σκοπό την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης (78). Το πιο ελπιδοφόρο από αυτά είναι το Sativex[®], το οποίο σύμφωνα με τα ευρήματα της φάσης III των κλινικών δοκιμών, είναι εξίσου ή αποτελεσματικότερο από τις υπάρχουσες σήμερα φαρμακευτικές αγωγές (78). Η έγκρισή του για αυτό το σκοπό στο Ηνωμένο Βασίλειο αναμένεται μέσα στο 2005, ενώ ήδη έχει εγκριθεί η χρήση του υπό προϋποθέσεις στον Καναδά.

Πρόσληψη τροφής – Ρύθμιση της όρεξης

Αξιοσημείωτη δράση της κάνναβης είναι και η διέγερση της όρεξης. Καθώς οι περισσότερες αναφορές για αυτή τη δράση αφορούσαν ισχυρισμούς ασθενών, το ενδιαφέρον των ερευνητών γρήγορα εστράφη στη διαλεύκανση του ρόλου που διαδραματίζει το σύστημα των κανναβινοειδών στη ρύθμιση της όρεξης. Η ορεξιογόνος δράση των κανναβινοειδών έχει αποδειχτεί και σε εργαστηριακές συνθήκες (87). Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η δροναβινόλη, συνθετική μορφή της Δ⁹-THC (Marinol[®]), έχει ευεργετική δράση στην αύξηση της όρεξης και του βάρους σε ασθενείς με σύνδρομο AIDS, μια από τις περιπτώσεις για τις οποίες επιτρέπεται η χρήση της στις ΗΠΑ και σε ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες (88). Ανάλογα δεδομένα έχουν προκύψει και από ανοικτές κλινικές δοκιμές με καρκινοπαθείς, στους οποίους επίσης παρατηρήθηκε αύξηση της όρεξης και του σωματικού βάρους

(2). Ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα ενδογενή κανναβινοειδή συμμετέχουν στο πολύπλοκο κύκλωμα του εγκεφάλου που ελέγχει πότε και πόσο τρώμε (38). Συγκεκριμένα, το αντανταμίδιο διεγείρει τη λήψη τροφής, ενώ η δράση αυτή αναστέλλεται με τη χορήγηση του εκλεκτικού ανταγωνιστή των CB₁ υποδοχέων SR141716A (89-90). Από μόνο του το SR141716A καταστέλλει την όρεξη και προκαλεί μείωση βάρους (91). Όπως προαναφέρθη, η ουσία αυτή σύντομα αναμένεται να κυκλοφορήσει στο εμπόριο για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας.

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι ανταγωνιστές των CB₁ υποδοχέων, όπως το SR141716A, ελέγχουν το σωματικό βάρος δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Έχουν δοθεί δύο πιθανές ερμηνείες: πρώτον ότι προκαλούν απώλεια της όρεξης. Αυτό υποστηρίζεται και από το εύρημα ότι μύες που δεν εκφράζουν τους CB₁ υποδοχείς τρώνε λιγότερο από τους μύες του φυσικού πληθυσμού που εκφράζουν τους CB₁ υποδοχείς. Σύμφωνα με τη δεύτερη ερμηνεία υπάρχει αύξηση του μεταβολισμού και απώλεια λιπώδους ιστού. Από τα ανωτέρω γίνεται σαφές ότι η τροποποίηση της λειτουργίας του ενδογενούς συστήματος των κανναβινοειδών δίδει τη δυνατότητα τόσο για την αύξηση όσο και για τη μείωση της λήψης τροφής (33,92-93).

Ναυτία και έμετος

Από τα πρώτα και σχετικά καλά μελετημένα οφέλη των κανναβινοειδών είναι η αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου, που συνιστούν ίσως τις πλέον ανυπόφορες ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας σε καρκινοπαθείς (94). Πολλοί καρκινοπαθείς που ήταν σε χημειοθεραπεία και κάπνιζαν μαριχουάνα για ψυχαγωγικούς λόγους ανέφεραν στους ιατρούς ότι αισθάνονταν ανακούφιση από τη ναυτία της χημειοθεραπείας (2,95-96). Πειραματικές μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η δράση αυτή των κανναβινοειδών διαμεσολαβείται από τους CB₁ υποδοχείς (97), ενώ ο ίδιος ο ανταγωνιστής των CB₁ υποδοχέων σε ορισμένα είδη προκαλεί έμετο, δράση η οποία αναστέλλεται με τη χορήγηση κανναβινοειδών (98). Για το σκοπό αυτό σε ορισμένες χώρες έχει εγκριθεί η χρήση της δροναβινόλης και της ναβιλόνης, ενός αναλόγου της Δ⁹-THC (Cesamet[®]). Ορισμένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η δρονα-

βινόλη ή η ναβιλόνη είτε μόνες τους είτε σε συγχορήγηση με προχλωροπεραζίνη είχαν καλύτερα αποτελέσματα από το εικονικό φάρμακο ή από παραδοσιακά αντιεμετικά (2,99-100).

Όμως, το μικρό εύρος μεταξύ της δόση που έχει αντιεμετική δράση και της δόση που προκαλεί ανεπιθύμητες ψυχοτρόπους ενέργειες, έχει καταστήσει τη χρήση αυτών των σκευασμάτων προβληματική. Αυτό, σε συνδυασμό με την εισαγωγή στην κλινική νέων ισχυρών αντιεμετικών που δρουν ως ανταγωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων της σεροτονίνης και δεν έχουν αντίστοιχες ανεπιθύμητες ενέργειες, έχει περιορίσει τη χρήση των κανναβινοειδών για το σκοπό αυτό. Παρόλα αυτά, πολλοί Αμερικανοί ογκολόγοι ενθαρρύνουν ασθενείς τους που έχουν πρόβλημα ναυτίας-εμέτου από τη χημειοθεραπεία να δοκιμάσουν κάποιο κανναβινοειδές (99,101). Πρέπει να σημειωθεί ότι θετικά αποτελέσματα έχουν καταγραφεί και σε παιδιά που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, ίσως μάλιστα με ολιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τους ενήλικες (102). Σε αυτό το σημείο, όμως, αναμφίβολα χρειάζονται περισσότερες μελέτες, οι οποίες να το τεκμηριώνουν.

Νευροπροστασία

Μολονότι η σημερινή κλινική χρήση των κανναβινοειδών επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων συγκεκριμένων διαταραχών, πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ουσίες που ρυθμίζουν τη λειτουργία του συστήματος των ενδογενών κανναβινοειδών μπορεί να έχουν χρήσιμες νευροπροστατευτικές δράσεις και να εύρουν εφαρμογή στην αντιμετώπιση νευροεκφυλιστικών διαταραχών, επιβραδύνοντας την εξέλιξή τους (103-105).

Η εκδήλωση των πρώτων συμπτωμάτων της χορείας Huntington έχει σχετισθεί με επιλεκτική απώλεια CB₁ υποδοχέων στην ωχρά σφαίρα, το ραβδωτό σώμα και στη μέλαινα ουσία, πριν παρατηρηθεί σημαντική απώλεια νευραξόνων (39, 106-107). Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι πιθανότατα λαμβάνουν χώρα κάποιες αλλαγές στο ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών, πριν αναπτυχθεί σημαντική παθολογία στη χορεία Huntington. Η εκφύλιση νευρικών κυττάρων αποτελεί την κύρια αιτία στην παθογένεια νευρολογικών διαταραχών, που, εκτός από τη χορεία Huntington, περιλαμβάνουν τη νόσο Parkinson, τη νόσο

Alzheimer, τις νόσους κινητικών νευρώνων και τα εγκεφαλικά επεισόδια. Μολονότι ο κυτταρικός θάνατος σε όλες τις προαναφερθείσες καταστάσεις μπορεί να ακολουθεί διαφορετική πορεία, ενδέχεται να υπάρχουν ορισμένες ομοιότητες, όπως αυξημένη παραγωγή γλουταμινικού ή άλλων παραγόντων με νευροτοξική δράση ή παραγωγή ελεύθερων ριζών. Έχει υποστηριχθεί ότι η νευροπροστατευτική δράση των κανναβινοειδών μπορεί να οφείλεται στην αντιοξειδωτική δράση που έχουν (108). Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να αποτρέψουν τον κυτταρικό θάνατο σε διάφορες κινητικές διαταραχές, ιδιαίτερα στη χορεία Huntington, όπου είναι γνωστό ότι η παραγωγή ελεύθερων ριζών είναι ένα από τα κύρια κυτταροτοξικά γεγονότα που συμβαίνουν κατά την παθογένεση της διαταραχής (109). Εκτός αυτού, τα κανναβινοειδή είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη μέσω NMDA υποδοχέων γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση (110). Ο ρόλος αυτών των υποδοχέων στην κυτταροτοξικότητα είναι καλά μελετημένος (111). Ερευνητές στο Ισραήλ έχουν αναπτύξει ένα διαφορετικό κανναβινοειδές, τη δεξαναβιλόνη (HU-211), που δεν δεσμεύεται στους CB₁ υποδοχείς. Αυτή η ουσία δρα ως μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού, ενώ παράλληλα είναι και ισχυρό αντιοξειδωτικό. Προφανώς, λόγω αυτών των δράσεων η δεξαναβιλόνη αναμένεται να έχει νευροπροστατευτική δράση. Ήδη κλινικές δοκιμές της φάσης II έχουν δείξει ότι είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση εγκεφαλικών κακώσεων (112).

Χορήγηση του αγωνιστή των CB₁ υποδοχέων WIN55,212-2 έχει δείχθει ότι μειώνει την εγκεφαλική βλάβη στον ιππόκαμπο και στον εγκεφαλικό φλοιό σε ορισμένα πρότυπα πρόκλησης ισχαιμίας (113). Έχει επίσης αναφερθεί ότι το ενδογενές κανναβινοειδές 2-AG έχει νευροπροστατευτική δράση, η οποία διαμεσολαβείται από τους CB₁ υποδοχείς (114). Ανάλογη νευροπροστατευτική δράση έχει αναφερθεί και για τη Δ⁹-THC (115). Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι δράσεις των κανναβινοειδών δεν φαίνεται να οφείλονται στη διέγερση των CB₁ υποδοχέων. Όμως, τα πράγματα περιπλέκονται ευρήματα μελετών, σύμφωνα με τα οποία τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις νευροπροστατευτική δράση εμφανίζουν ανταγωνιστές των CB₁ υποδοχέων, όπως το SR141716A (116-117).

Εθισμός σε ουσίες – Απεξάρτηση

Ένα από τα βασικά θέματα που έχει προκαλέσει αντιδράσεις στην επιστημονική κοινότητα είναι κατά πόσον η συχνή χρήση κάνναβης προκαλεί εξάρτηση, όπως συμβαίνει με άλλες κλασικές ουσίες που έχουν ευφοριογόνο δράση και τυγχάνουν κατάχρησης. Από πολλούς επιστήμονες αμφισβητείται κατά πόσον η κάνναβη έχει ενισχυτικές ιδιότητες, όμοιες με τις κλασικές ουσίες εξάρτησης. Αυτό στηρίζεται σε πειραματικά δεδομένα, που δείχνουν ότι, αν και η κάνναβη τυγχάνει ευρύτατης κατάχρησης για ψυχαγωγικούς σκοπούς, διαφέρει από τις άλλες εξαρτησιογόνους ουσίες. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντιφατικά δεδομένα αν τα κανναβινοειδή ενισχύουν τη συμπεριφορά ζώων του εργαστηρίου (118-119). Οι κλασικές ουσίες εξάρτησης (π.χ. κοκαΐνη, αμφεταμίνη, μορφίνη, νικοτίνη, αλκοόλη) έχει αποδειχτεί ότι ενισχύουν τη συμπεριφορά ζώων του εργαστηρίου, αφού αυτοχορηγούμενες προκαλούν εξαρτημένη προτίμηση θέσης και μειώνουν τον ουδό ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού (120-121). Για την Δ⁹-THC και άλλα κανναβινοειδή υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα ως προς το αν διαθέτουν ενισχυτικές ιδιότητες (122-136). Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για διαφορετικές δράσεις τόσο της Δ⁹-THC όσο και άλλων συνθετικών αναλόγων των κανναβινοειδών (130,137-138).

Αρκετά ερευνητικά δεδομένα συγκλίνουν στο ότι το ενδογενές σύστημα των κανναβινοειδών αλληλεπιδρά με τα νευρωνικά συστήματα ανταμοιβής, τα οποία, ως γνωστόν, αποτελούν στόχο δράσης για τις κλασικές εθιστικές ουσίες (120). Η εμπλοκή της ντοπαμίνης επίσης στις ενισχυτικές ιδιότητες των εξαρτησιογόνων ουσιών είναι αδιамφισβήτητη (139-140). Οι CB₁ υποδοχείς εκφράζονται σε περιοχές του νευρωνικού κυκλώματος ανταμοιβής (141), ενώ τα ενδογενή κανναβινοειδή μπορεί να απελευθερώνονται από νευρώνες του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου ή του επικλινούς πυρήνα και μέσω των CB₁ υποδοχέων να επηρεάζουν τη ντοπαμινοεργική νευροδιαβίβαση. Έτσι, τα κανναβινοειδή μπορεί να επηρεάζουν την ισχύ ενισχυτικών ερεθισμάτων και κατ' επέκταση διεργασίες που εμπλέκονται και συντηρούν την εθιστική συμπεριφορά (π.χ. σφοδρή επιθυμία για λήψη εθιστικών ουσιών, ή απελευθέρωση ντοπαμίνης που προκαλούν τα συνε-

ξαρτημένα με τη χρήση ουσιών ερεθίσματα που ως γνωστόν οδηγούν στην υποτροπή) (142). Επομένως, δικαίως το σύστημα των ενδογενών κανναβινοειδών έχει υποστηριχθεί ότι μπορεί να αποτελέσει νέο στόχο στην προσπάθεια φαρμακευτικής αντιμετώπισης του εθισμού (143-144).

Σειρά ερευνητικών δεδομένων οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ανταγωνιστές των CB₁ υποδοχέων, όπως το SR141716A (ριμοναμπάντη) μπορεί να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση του εθισμού από διάφορες ουσίες (144). Μελέτες σε ζώα του εργαστηρίου έχουν δείξει ότι η χορήγηση SR141716A εμποδίζει τη δημιουργία εξαρτημένης προτίμησης θέσης από κοκαΐνη και νικοτίνη (123,145), όπως, επίσης, ότι μειώνει την αυτοχορήγηση ηρωίνης, αιθυλικής αλκοόλης και νικοτίνης (146-148), ενώ ενδιαφέρον είναι και το εύρημα ότι εμποδίζει την υποτροπή στην αναζήτηση κοκαΐνης (149). Κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι βοηθά στη διακοπή του καπνίσματος (46,144), ένδειξη για την οποία αναμένεται να πάρει έγκριση στο προσεχές μέλλον στις ΗΠΑ.

Σύμφωνα με διαφορετική γραμμή έρευνας, στην αντιμετώπιση του εθισμού ενδέχεται επίσης να μπορούν βοηθήσουν ουσίες που δρουν ως άμεσοι ή έμμεσοι αγωνιστές του συστήματος των ενδογενών κανναβινοειδών (όπως αντίστοιχα συμβαίνει με την ανάλογη προσέγγιση ναλτρεξόνης έναντι μεθαδόνης στην απεξάρτηση από οπιοειδή). Προς αυτή την κατεύθυνση πρόσφατη εργασία των Βλάχου και συν. έδειξε ότι ο αγωνιστής των CB₁ υποδοχέων WIN55,212-2 σε χαμηλές δόσεις αναστέλλει την ενισχυτική δράση της κοκαΐνης στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό (134). Η δράση αυτή του WIN55,212-2 διαμεσολαβείται από τους CB₁ υποδοχείς, καθώς μπορεί πλήρως να ανασταλεί με τη χορήγηση του ανταγωνιστή των CB₁ υποδοχέων SR141716A. Ίσως αυτό να μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η διέγερση των CB₁ υποδοχέων λειτουργεί ως ανασταλτικός μηχανισμός επαναιροφόδοτσης με σκοπό τη μείωση της αυξημένης απελευθέρωσης ντοπαμίνης που έχει προκαλέσει η κοκαΐνη (150). Αυτή η προοπτική αναμφισβήτητη χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Άλλες πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές

Προκλινικές, αλλά και κλινικές μελέτες, έχουν δείξει ότι τα κανναβινοειδή μπορεί να έχουν θε-

ραπτευτικές δράσεις και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις και διαταραχές. Ενδεικτικά αναφέρεται η αντιεπιληπτική δράση της Δ⁹-THC και της κανναβιδιόλης, η αγχολυτική δράση της ναβιλόνης και ρυθμιστών των ενδογενών κανναβινοειδών, η αντιασθματική δράση της Δ⁹-THC, καθώς και η θεραπευτική δράση των κανναβινοειδών στην αντιμετώπιση του γλαυκώματος (2,25,47).

Σε σχέση με το άγχος, οι αγωνιστές των κανναβινοειδών προκαλούν πολύπλοκες και συχνά αντικρουόμενες δράσεις, όπως έχει διαπιστωθεί από σχετικές μελέτες τόσο στον άνθρωπο, όσο και σε ζώα του εργαστηρίου (151). Σε ορισμένες περιπτώσεις η δράση των κανναβινοειδών φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη, καθώς μικρότερες δόσεις είναι αγχολυτικές ενώ μεγαλύτερες σε ορισμένες περιπτώσεις αυξάνουν το άγχος (25). Σημαντικός αποδεικνύεται, όμως και ο ρόλος περιβαλλοντικών παραγόντων (152). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι μύες που δεν εκφράζουν CB₁ υποδοχείς έχουν συμπεριφορές που υποδηλώνουν άγχος και κατάθλιψη, καθώς και μεταβολές στη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (153-154). Επιπλέον, ο φαρμακολογικός αποκλεισμός των CB₁ υποδοχέων επίσης προκαλεί άγχος σε ζώα του εργαστηρίου. Μελέτες των τελευταίων χρόνων έχουν δείξει ότι ο φαρμακολογικός αποκλεισμός του ενζύμου FAAH που αποδομεί το ανανταμίδιο έχει επίσης αγχολυτική δράση σε επίπεδο ζώων του εργαστηρίου (155). Ενδιαφέροντα είναι και τα πειραματικά δεδομένα από μελέτες σε ζώα, σύμφωνα με τα οποία σε μύες που δεν εκφράζουν τους CB₁ υποδοχείς επηρεάζεται ιδιαίτερα η βραχύχρονη και μακρόχρονη απόσβεση δυσάρεστων μνημών (156), γεγονός που μπορεί να εξηγεί τους ανέκδοτους ισχυρισμούς ασθενών για μείωση του άγχους από τα κανναβινοειδή σε περιπτώσεις διαταραχής μετά από ψυχοτραυματικό στρες. Αναμφίβολα, όλα αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών κατέχει ρυθμιστικό ρόλο και σε συμπεριφορές που σχετίζονται με το άγχος και τα συναισθήματα και μπορεί να αποτελέσει ενδιαφέροντα στόχο για την ανάπτυξη αγχολυτικών φαρμάκων.

Ενδιαφέροντα είναι και πειραματικά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία τα κανναβινοειδή αναστέλλουν την ανάπτυξη όγκων και αυξάνουν την επιβίωση σε ζωικό πρότυπο νεοπλασίας (157), ενώ

μπορεί να δρουν θεραπευτικά και σε ορισμένα συμπτώματα της κυστικής ίνωσης (158). Τέλος, τα αποτελέσματα από τις πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η τροποποίηση της λειτουργίας του συστήματος των ενδογενών κανναβινοειδών μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση διαφόρων μορφών υπέρτασης καθώς και του υποτασικού σοκ (159).

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ – ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Όπως ανεφέρθη, η ιατρική χρήση της κάνναβης σε διάφορους πολιτισμούς έχει καταγραφεί εκατοντάδες χρόνια πριν. Ανέκδοτοι ισχυρισμοί ασθενών, πειραματικές μελέτες και σε ορισμένες περιπτώσεις περιορισμένες κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν ότι τα κανναβινοειδή μπορεί να είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση διαφόρων διαταραχών και παθολογικών καταστάσεων, σε ορισμένες από τις οποίες ήδη αναφέρθήσαν. Εύλογα μπορεί να αναρωτηθεί κανείς, για ποιο λόγο δεν ευοδώθηκε τόσα χρόνια η ανάπτυξη και η κλινική εφαρμογή ουσιών που να επηρεάζουν το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών. Τουλάχιστον τέσσερις παράγοντες μπορούν να αναφερθούν, οι οποίοι ευθύνονται για αυτή την εξέλιξη. Πρώτον, όπως έγινε σαφές και από τη συγκεκριμένη ανασκόπηση, οι περισσότερες ανακαλύψεις σχετικά με τη φυσιολογία και φαρμακολογία του συστήματος των ενδογενών κανναβινοειδών έλαβαν χώρα τα τελευταία 30 χρόνια, ορισμένες μάλιστα πολύ σημαντικές την τελευταία δεκαετία. Δεύτερον, η τουλάχιστον μέχρι πρόσφατα τάση ορισμένων χωρών και οργανισμών να μην χρηματοδοτούν τη διεξαγωγή σχετικών μελετών (160), αλλά και η ανησυχία ορισμένων επιστημόνων σχετικά με την ψυχοτρόπο δράση της κάνναβης και ορισμένων αναλόγων της. Τρίτον, η απουσία πολυκεντρικών ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, που θα μπορούσαν να διαφώτισουν για τα οφέλη και τους περιορισμούς τέτοιων θεραπειών στον ανθρώπινο πληθυσμό. Σχετικά με τους τελευταίους δύο παράγοντες πρέπει να λεχθεί ότι μόλις το 1999 το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ, λαμβάνοντας υπόψη τις αυξανόμενες επιστημονικές ενδείξεις για κλινική εφαρμογή των κανναβινοειδών, σε αναφορά του διατυπώνει το συμπέρασμα ότι τα κανναβινοειδή μπορούν ίσως να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά σε ορισμένες διαταραχές και συνιστά την εντατικοποίηση της έρευνας στον προαναφερόμενο το-

μέα με σκοπό να αξιολογηθούν οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη από την κλινική εφαρμογή κανναβινοειδών (161). Τέταρτον, ζητήματα που σχετίζονται με τη φαρμακοκινητική των κανναβινοειδών και την οδό χορήγησής τους. Αναφορικά με το τελευταίο, υπάρχουν ανέκδοτοι ισχυρισμοί ασθενών σύμφωνα με τους οποίους η χορηγούμενη με κάπνισμα μαριχουάνα είναι αποτελεσματικότερη από τη δροναβινόλη ή τη ναβιλόνη στην αντιμετώπιση του εμέτου και της καχεξίας. Υποστηρίζεται ότι η βραδεία και ασταθής απορρόφηση της από του στόματος χορηγούμενης Δ⁹-THC είναι ένας από τους πιο σημαντικούς περιορισμούς. Εξ άλλου, το καθημερινό κάπνισμα μαριχουάνας δεν είναι αποδεκτό ιατρικά (ειδικά μάλιστα για ασθενείς που θα χρειαστούν πολλά χρόνια θεραπείας) και ενέχει διάφορους κινδύνους. Το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ προτείνει ότι τα κανναβινοειδή πρέπει να λαμβάνονται με διαφορετικό τρόπο από το κάπνισμα (εκτός από τις περιπτώσεις ασθενών με εξουθενωτικά συμπτώματα που δεν αντιδρούν σε άλλες θεραπείες, όπου μπορεί να γίνεται μέχρι και για 6 μήνες χρήση μαριχουάνας με κάπνισμα, υπό ιατρική παρακολούθηση) και συνιστά τη διενέργεια κλινικών δοκιμών με στόχο την ανάπτυξη τεχνικών χορήγησης που να χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, ταχεία έναρξη δράσης, αξιοπιστία και ασφάλεια (Julien, 2003). Μια προσέγγιση είναι η ανάπτυξη μίας αεροσόλης εφαρμοζόμενης υπογλωσσίως ή αυτοκόλλητων επιθεμάτων, όμοια με αυτά που διατίθενται για τη νικοτίνη ως υποκατάστατο στη διακοπή του καπνίσματος. Τέτοιες προσπάθειες είναι ήδη σε εξέλιξη (162-163), ενώ στον Καναδά πολύ πρόσφατα εγκρίθηκε, υπό προϋποθέσεις, η κυκλοφορία σκευάσματος σε μορφή αεροσόλης που περιέχει Δ⁹-THC και κανναβιδιόλη (Sativex[®]) για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας και του πόνου σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

Κλείνοντας αυτή την ανασκόπηση, πρέπει να γίνει αναφορά στο πολυσυζητημένο θέμα των ανεπιθύμητων ενεργειών που έχει η χρήση κάνναβης ή αναλόγων της. Σε αυτές περιλαμβάνονται καταστολή, σύγχυση, διαταραχή του κινητικού συντονισμού, εξασθένηση της βραχυπρόθεσμης μνήμης, ξηροστομία, ήπια ευφορία ή δυσφορία (σε μη εξοικειωμένους χρήστες). Σε ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανί-

ζεται ανοχή μετά από χρόνια χρήση. Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν διαταραχές στο καρδιαγγειακό, αναπαραγωγικό και ανοσοποιητικό σύστημα. Όλα αυτά θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη στην προσπάθεια ανάπτυξης φαρμάκων που επηρεάζουν το σύστημα των ενδογενών κανναβινοειδών. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώνονται ή είναι περισσότερο σοβαρές με φάρμακα που δρουν ως άμεσοι και πλήρεις αγωνιστές στους CB₁ υποδοχείς. Ως εκ τούτου, η ανάπτυξη μερικών αγωνιστών μπορεί να αποδειχτεί κλινικά περισσότερο αποδεκτή και να προτιμηθεί σε περιπτώσεις όπου θα απαιτείται μακρά ή χρόνια χρήση κανναβινοειδών θεραπευτικά. Άλλη δυνατότητα θα είναι η κλινική χρήση των ίδιων των ενδογενών κανναβινοειδών ή ουσιών που επηρεάζουν τα επίπεδά τους. Τα ενδογενή κανναβινοειδή διεγείρουν τα ίδια τους CB₁ υποδοχείς χωρίς να έχουν πολλές ψυχοτρόπους ανεπιθύμητες ενέργειες. Για αυτό δικαιολογημένα, όπως αναφέρθη, έχουν αποτελέσει τον τελευταίο στόχο ανάπτυξης κανναβινοειδών φαρμάκων για κλινική εφαρμογή (164). Άλλο μείζων θέμα, που σχετίζεται με τα ανωτέρω, είναι αν για τα φάρμακα που θα αναπτυχθούν, θα ισχύουν οι διατάξεις περί ναρκωτικών και σε ποια κατηγορία θα ταξινομηθούν. Δεν είναι σαφές, για παράδειγμα αν ένας πλήρης αγωνιστής και ένας μερικός αγωνιστής θα ανήκουν στην ίδια κατηγορία. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι εκτός από τους αγωνιστές των κανναβινοειδών υπάρχουν και οι ανταγωνιστές. Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα οι ανταγωνιστές των CB₁ υποδοχέων έχουν ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο. Μακροπρόθεσμα, όμως πρέπει να εκτιμηθεί αν υπάρχει η πιθανότητα εκδήλωσης προβλημάτων από τη χρήση τους, για παράδειγμα άγχος, όπως έχει δείχτει σε μελέτες με ζώα.

The Endocannabinoid System: new Prospects in Therapeutics

George Panagis and Andreas Kastellakis

Laboratory of Behavioral Neuroscience, Department of Psychology, School of Social Sciences, University of Crete, University Campus at Gallos, 74100 Rethymno, Crete, Greece

SUMMARY. The possible therapeutic uses of marijuana's active ingredient Δ⁹-tetrahydrocannabinol

(Δ^9 -THC) have been debated. It is now known that Δ^9 -THC exerts most of its pharmacological actions by activating specific cell membrane receptors, named CB₁ and CB₂ cannabinoid receptors. These advances led to the design of synthetic cannabinoid agonists and antagonists, with more specific action and high therapeutic potential. The concomitant discovery of the endocannabinoids, i.e. endogenous ligands that bind and activate the cannabinoid receptors, and the understanding of the molecular pharmacological mechanisms leading to their biosynthesis and inactivation, opened in the last years a new era in research on the pharmacological applications of endocannabinoid modulators. Pharmacological manipulations based on cannabinoid receptors and endocannabinoids have explained some medical attributes of cannabinoids as used across the world for thousands of years. Ongoing preclinical as well as clinical studies indicate the wide therapeutic applications of cannabinoid compounds in a number of important medical conditions and disorders, including pain, spasticity in multiple sclerosis, nausea and vomiting, food intake, neurotoxicity and drug addiction. This review attempts to link current understanding of the basic physiology and pharmacology of the endocannabinoid system to novel opportunities for therapeutic applications.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Hollister L.E.: Health aspects of cannabis. *Pharmacol. Rev.* 38: 1-20 (1986)
- Robson P.: Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Brit. J. Psychiat.* 178: 107-115 (2001)
- Childers S.R., Breivogel C.S.: Cannabis and endogenous cannabinoid systems. *Drug Alcohol Depend.* 51: 173-187 (1998)
- Μαρσέλος Μ.: Εξαρτησιογόνες ουσίες. Τυπωθήτω, Αθήνα, 1997
- Παραδέλλης Α. Ινδική κάνναβη, μια σύντομη ιστορική ανασκόπηση. *Γαλήνός* 26: 1587-1590 (1984)
- Gaoni Y., Mechoulam R.: Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 86: 1646-1647 (1964)
- Russo E.B., McPartland J.M.: Cannabis is more than simply Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology* 165: 431-432 (2003)
- Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner, T.: Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346: 561-564 (1990)
- Hillard C.J., Harris R.A., Bloom A.S.: Effects of the cannabinoids on physical properties of brain membranes and phospholipids vesicles: fluorescence studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 232: 579-588 (1985)
- Dewey W.L.: Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 38: 151-178 (1986)
- Devane W.A., Dysarz F.A.I., Johnson M.R., Melvin L.S., Howlett A.C.: Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 34: 605-613 (1988)
- Herkenham M., Lynn A.B., Little M.D., Johnson M.R., Melvin M.S., de Costa B.R., Rice K.C.: Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1932-1936 (1990)
- Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M.: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365: 61-65 (1993)
- Howlett A.C., Fleming R.M.: Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase: Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes. *Mol. Pharmacol.* 26: 532-538 (1984)
- Herkenham M., Lynn A.B., Johnson M.R., Melvin L.S., De Costa B.R., Rice K.C.: Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative *in vitro* autoradiographic study. *J. Neurosci.* 11: 563-583 (1991)
- Herkenham M., Lynn A.B., De Costa B.R., Richfield E.K.: Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat. *Brain Res.* 547: 267-274 (1991)
- Breivogel C.S., Childers S.R.: The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol. Dis.* 5: 417-431 (1998)
- Gifford A.N., Makriyannis A., Volkow N.D., Gatley S.J.: *In vivo* imaging of the brain cannabinoid receptor. *Chem. Phys. Lipids* 121: 65-72 (2002)
- Lynn A.B., Herkenham M.: Localization of cannabinoid receptors and nonsaturable high-density cannabinoid binding sites in peripheral tissues of the rat: Implications for receptor mediated immune modulation by cannabinoids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268: 1612-1623 (1994)
- Breivogel C.S., Griffin G., Di Marzo F., Martin B.R.: Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Mol. Pharmacol.* 60: 155-163 (2001)
- Wiley J.L., Martin B.R.: Cannabinoid pharmacology: implications for additional cannabinoid receptor subtypes. *Chem. Phys. Lipids* 121: 57-63 (2002)
- Schlicker E., Kathmann M.: Modulation of neurotransmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 22: 565-572 (2001)
- Wilson R.I., Nicoll R.A.: Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 296: 678-682 (2002)
- Palmer S.L., Thakur G.A., Makriyannis A.: Cannabinergic ligands. *Chem. Phys. Lipids* 121: 3-19 (2002)
- Porter A.C., Felder C.C.: The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol. Ther.* 90: 45-60 (2001)
- Rodriguez de Fonseca F., Del Arco I., Martin-Calderon J.L., Gorriti M.A., Navarro M.: Role of endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. *Neurobiol. Dis.* 5: 483-501 (1998)
- Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R.I.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptors. *Science* 258: 1946-1949 (1992)
- Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N.E., Schatz A.R., Gopher A., Almog S., Martin B.R., Compton D.R.: Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* 50: 83-90 (1995)
- Howlett A.C., Barth F., Bonner T.I., Cabral G., Casellas P., Devane W.A., Felder C.C., Herkenham M., Mackie K., Martin B.R., Mechoulam R., Pertwee R.G.: International union of pharmacology. XXVII: Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev.* 54: 161-202 (2002)

30. Howlett A.C., Breivogel C.S., Childres S.R., Deadwyler S.A., Hampson R.E., Porrino L.J.: Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 47: 345-358 (2004)
31. Di Marzo V., Melck D., Bisogno T., De Petrocellis L.: Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci.* 21: 521-528 (1998)
32. Axelrod J., Felder C.C.: Cannabinoid receptors and their endogenous agonist, anandamide. *Neurochem. Res.* 23: 575-581 (1998)
33. Piomelli D., Giuffrida A., Calignano A., Rodriguez de Fonseca F.: The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol. Sci.* 21: 218-224 (2000)
34. Piomelli D.: The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nature Rev. Neurosci.* 4: 873-884 (2003)
35. Walker J.M., Hughmann A.G., Martin W.J., Strangman N.M., Tsou K.: The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sciences*, 65: 665-673 (1999)
36. Baker D., Pryce G., Croxford J.L., Brown P., Pertwee R.G., Makriyannis A., Khanolkar A., Layward L., Fezza F., Bisogno T., Di Marzo V.: Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J.* 15: 300-302 (2001)
37. Siegling A., Hofmann H.A., Denzer D., Mauler F., De Vry J.: Cannabinoid CB(1) receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.* 415: R5-R7 (2001)
38. Di Marzo V., Goparaju S.K., Wang L., Liu J., Batkai S., Jarai Z., Fezza F., Miura G.I., Palmiter R.D., Sugiura T., Kunos G.: Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 410: 822-825 (2001)
39. Romero J., Lastres-Becker I., de Miquel R., Berrendero F., Ramos J.A., Fernández-Ruiz J.: The endogenous cannabinoid system and the basal ganglia: Biochemical, pharmacological, and therapeutics aspects. *Pharmacol. Ther.* 95: 137-152 (2002)
40. Lastres-Becker I., Fezza F., Cebeira M., Bisogno T., Ramos J.A., Milone A., Fernandez-Ruiz J.J., Di Marzo, V.: Changes in endocannabinoid transmission in the basal ganglia in a rat model of Huntington's disease. *Neuroreport* 12: 2125-2129 (2001)
41. Lastres-Becker I., Hansen H.H., Berrendero F., De Miguel R., Perez-Rosado A., Manzanares J., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J.: Alleviation of motor hyperactivity and neurochemical deficits by endocannabinoid uptake inhibition in a rat model of Huntington's disease. *Synapse* 44: 23-35 (2002)
42. Giuffrida A., Parsons L.H., Kerr T.M., Rodriguez De Fonseca F., Navarro M., Piomelli D.: Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat. Neurosci.* 2: 358-363 (1999)
43. Sieradzan K.A., Fox S.H., Hill M., Dick J.P., Crossman A.R., Brotchie J.M.: Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology* 57: 2108-2111 (2001)
44. Makriyannis A., Mechoulam R., Piomelli D.: Therapeutic opportunities through modulation of the endocannabinoid system. *Neuropharmacology* 48: 1068-1071 (2005)
45. Pertwee R.G.: Inverse agonism and neutral antagonism at cannabinoid CB₁ receptors. *Life Sci.* 76: 1307-1324 (2005)
46. Boyd S.T., Fremming B.A.: Rimonabant-A selective CB₁ Antagonist. *Ann. Pharmacother.* 39: 684-690 (2005)
47. Goutopoulos A., Makriyannis A.: From cannabis to cannabinergics: new therapeutic opportunities. *Pharmacol. Ther.* 95: 103-117 (2002)
48. Cravatt B.F., Lichtman A.H.: Fatty acid amide hydrolase: An emerging therapeutic target in the endocannabinoid system. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 7: 469-475 (2003)
49. Calignano A., La Rana G., Beltramo M., Makriyannis A., Piomelli D.: Potentiation of anandamide hypotension by the transport inhibitor AM404. *Eur. J. Pharmacol.* 337: R1-R2 (1997)
50. Kathuria S., Gaetani S., Fegley D., Valino F., Duranti A., Tontini A., Mor M., Tarzia G., La Rana G., Calignano A., Giustino A., Tattoli M., Palmery M., Cuomo V., Piomelli D.: Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nat. Med.* 9: 76-81 (2003)
51. Mechoulam R., Hanus L.: Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chem. Phys. Lipids* 121: 35-43 (2002)
52. Walker J.M., Huang S.M.: Cannabinoid analgesia. *Pharmacol. Ther.* 95: 127-135 (2002)
53. Cravatt B.F., Lichtman A.H.: The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behavior. *J. Neurobiol.* 61: 149-160 (2004)
54. Iversen L.L., Chapman V.: Cannabinoids: a real prospect for pain relief? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2: 50-55 (2002)
55. Pertwee R.G.: Cannabinoid receptors and pain. *Prog. Neurobiol.* 63: 569-611 (2001)
56. Martin B.R., Lichtman A.H.: Cannabinoid transmission and pain perception. *Neurobiol. Dis.* 5: 447-461 (1998)
57. Zimmer A., Zimmer A.M., Hohmann A.G., Herkenham M., Bonner T.I.: Increased mortality, hypoactivity and hypoalgesia in cannabinoid CB₁ receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 5780-5785 (1999)
58. Di Marzo V., Breivogel C.S., Tao Q., Bridgen D.T., Razdan R.K., Zimmer A.M., Zimmer A., Martin B.R.: Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J. Neurochem.* 75: 2434-2444 (2000)
59. Manzanares J., Corchero J., Romero J., Fernandez Ruiz J.J., Ramos J.A., Fuentes J.A.: Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol. Sci.* 20: 287-294 (1999)
60. Corchero J., Manzanares J., Fuentes J.A.: Cannabinoid/opioid crosstalk in the central nervous system. *Crit. Rev. Neurobiol.* 16: 159-172.
61. Naef M., Curatolo M., Petersen-Felix S., Arendt-Nielsen L., Zbinden A., Brenneisen R.: The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. *Pain* 105: 79-98 (2003)
62. Cichewicz D.L.: Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci.* 74: 1317-1324 (2004)
63. Welch S.P., Thomas C., Patrick G.S.: Modulation of cannabinoid-induced antinociception after intracerebroventricular versus intrathecal administration to mice: possible mechanisms for interaction with morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 272: 310-321 (1995)
64. Fuentes J.A., Ruiz-Gayo M., Manzanares J., Vela G., Reche I., Cocherio J.: Cannabinoids as potential new analgesics. *Life Sci.* 65: 675-685 (1999)
65. Cichewicz D.L., Martin Z.L., Smith F.L., Welch S.P.: Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-

- tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 289: 859-867 (1999)
66. Scott D.A., Wright C.E., Angus J.A.: Evidence that CB-1 and CB-2 cannabinoid receptors mediate antinociception in neuropathic pain in the rat. *Pain* 109: 124-131 (2004)
67. Russo E.: Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain* 76: 3-8 (1998)
68. Russo E.: Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neur. Endocrinol. Lett.* 25: 31-39 (2004)
69. Williamson E.M., Evans F.J.: Cannabinoids in clinical practice. *Drugs* 6: 1303-1314 (2000)
70. Dogrul A., Gul H., Akar A., Yildiz O., Bilgin F., Guzeldemir E.: Topical cannabinoid antinociception: synergy with spinal sites. *Pain* 105: 11-16 (2003)
71. Calignano A., La Rana G., Giuffrida A., Piomelli D.: Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 394: 277-281 (1998)
72. Hanus L., Breuer A., Tchilibon S., Shiloah S., Goldenberg D., Horowitz M., Pertwee R.G., Ross R.A., Mechoulam R., Fride E.: HU-308: a specific agonist for CB₂, a peripheral cannabinoid receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 14228-14233 (1999)
73. Clayton N., Marshall F.H., Bountra C., O'Shaughnessy C.T.: CB1 and CB2 cannabinoid receptors are implicated in inflammatory pain. *Pain* 96: 253-260 (2002)
74. Ibrahim M.M., Deng H., Zvonok A., Cockayne D.A., Kwan J., Mata H.P., Vanderah T.W., Lai J., Porreca F., Makriyannis A., Malan T.P.: Activation of CB₂ cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 10529-10533 (2003)
75. Hohmann A.G., Farthing J.N., Zvonok A.M., Makriyannis A.: Selective activation of cannabinoid CB₂ receptors suppresses hyperalgesia evoked by intradermal capsaicin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 308: 446-453 (2004)
76. Lichtman A.H., Leung D., Shelton C.C., Saghatelian A., Hardouin C., Boger D.L., Cravatt B.F.: Reversible inhibitors of fatty acid amide hydrolase that promote analgesia: evidence for an unprecedented combination of potency and selectivity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 311: 441-448 (2004)
77. Campbell F.A., Tramer M.R., Carroll D., Reynolds D.J.M., Moore A.: Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *Br. Med. J.* 323: 13-16 (2001)
78. Hensen B.: Cannabinoid therapeutics: high hopes for the future. *Drug Discov. Today* 10: 459-462 (2005)
79. Baker D., Pryce G.: The therapeutic potential of cannabis in multiple sclerosis. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12: 561-567 (2003)
80. Smith P.F.: Medicinal cannabis extracts for the treatment of multiple sclerosis. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 5: 727-730 (2004)
81. Consroe P., Musty R., Rein J., Tillery W., Pertwee R.: The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 38: 44-48 (1996)
82. Pertwee R.G.: Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacol. Ther.* 95: 165-174 (2002)
83. Pryce G., Baker D.: Emerging properties of cannabinoid medicines in management of multiple sclerosis. *Trends Neurosci.* 28: 272-276 (2005)
84. Killenstein J., Uitdehaag B.M., Polman C.H.: Cannabinoids in multiple sclerosis: do they have a therapeutic role? *Drugs* 64: 1-11 (2004)
85. Baker D., Pryce G., Croxford J.L., Brown P., Pertwee R.G., Huffman J.W., Layward L.: Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 404: 84-87 (2000)
86. Baker D., Pryce G., Croxford J.L., Brown P., Pertwee R.G., Makriyannis A., Khanolkar A., Layward L., Fezza F., Bisogno T., Di Marzo V.: Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J.* 15: 300-302 (2001)
87. Mattes R.D., Engelman K., Shaw L.M., Elsohly M.A.: Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 49: 187-195 (1994)
88. Berry E.M., Mechoulam R.: Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacol. Ther.* 95: 185-190 (2002)
89. Williams C.M., Kirkham T.C.: Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB₁) receptors. *Psychopharmacology* 143: 315-317 (1999)
90. Jamshidi N., Taylor D.A.: Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br. J. Pharmacol.* 134: 1151-1154 (2001)
91. Colombo G., Agapio R., Diaz G., Lobina C., Reali R., Gessa G.L.: Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci.* 63: PL113-PL117 (1998)
92. Cota D., Genghini S., Pasquali R., Pagotto U.: Antagonizing the cannabinoid receptor type 1: A dual way to fight obesity. *J. Endocrinol. Invest.* 26: 1041-1044 (2003)
93. Cota D., Marsicano G., Lutz B., Vicennat V., Stalla G.K., Pasquali R., Pagotto U.: Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 27: 289-301 (2003)
94. Lucas V.S., Laszlo J.: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol for refractory vomiting induced by cancer chemotherapy. *JAMA* 243: 1241-1243 (1980)
95. Guzman M.: Cannabinoids: Potential anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer* 3: 745-755 (2003)
96. Hall W., Christie M., Currow D.: Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol.* 6: 35-42 (2005)
97. Darmani N.A.: The potent emetogenic effects of the endocannabinoid 2-AG (2-arachidonylglycerol) are blocked by delta 9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 300: 34-42 (2002)
98. Darmani N.A.: Delta 9-tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB₁ receptor antagonist/inverse agonist SR141716A. *Neuropsychopharmacology* 24: 198-203 (2001)
99. Schwartz R.H., Voth E.A., Sheridan M.J.: Marijuana to prevent nausea and vomiting in cancer patients: A survey of clinical oncologists. *South Med J.* 90: 167-172 (1997)
100. Martin B.R., Wiley J.L.: Mechanism of action of cannabinoids: How it may lead to treatment of cachexia, emesis, and pain. *J. Support. Oncol.* 2: 305-316 (2004)
101. Doblin R.E., Kleiman M.A.R.: Marijuana as antiemetic medicine: a survey of oncologists' experiences and attitudes. *J. Clin. Oncol.* 9: 1314-1319 (1991)
102. Abrahamov A., Abrahamov A., Mechoulam R.: An efficient new cannabinoid anti-emetic in pediatric oncology. *Life Sci.* 56: 2097-2102 (1995)
103. Grundy R.L.: The therapeutic potential of the cannabinoids in neuroprotection. *Expert Opin. Investig. Drugs* 11: 1-10 (2002)

104. Mechoulam R., Panikashvili D., Shohami E.: Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications. *Trends Mol. Med.* 8: 58-61 (2002)
105. Fowler C.J.: Plant-derived, synthetic and endogenous cannabinoids as neuroprotective agents: Non-psychoactive cannabinoids, "entourage" compounds and inhibitors of N-acyl ethanolamine breakdown as therapeutic strategies to avoid psychotropic effects. *Brain Res. Rev.* 41: 26-43 (2003)
106. Glass M., Faull R.L.M., Dragunow M.: Loss of cannabinoid receptors in the substantia nigra in Huntington's disease. *Neuroscience* 56: 523-527 (1993)
107. Glass M., Dragunow M., Faull R.L.M.: The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA-A receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neuroscience* 97: 505-519 (2000)
108. Hampson A.J., Grimaldi M., Axelrod J., Wink D.: Cannabidiol and (-) Δ^9 -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 8268-8273 (1998)
109. Reddy P.H., Williams M., Tagle D.A.: Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Neurosci.* 22: 248-255 (1999)
110. Hampson A.J., Bornheim L.M., Scanziani M., Yost C.S., Gray A.T., Hansen B.M., Leonoudakis D.J., Bickler P.E.: Dual effects of anandamide on NMDA receptor-mediated responses and neurotransmission. *J. Neurochem.* 70: 671-676 (1998)
111. Beal M.F.: Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann. Neural.* 38: 357-366 (1995)
112. Knoller N., Levi L., Shoshan I., Reichenthal E., Razon N., Rappaport Z.H., Biegon A.: Dexanabinol (HU-211) in the treatment of severe closed injury: a randomized, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Crit. Care Med.* 30: 548-554 (2002)
113. Nagayama T., Sinor A.D., Simon R.P., Chen J., Graham S.H., Jin K., Greenberg D.A.: Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *J. Neurosci.* 19: 2987-2995 (1999)
114. Panikashvili D., Simeonidou C., Ben-Shabat S., Hanus L., Breuer A., Mechoulam R., Shohami E.: An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature* 413: 527-531 (2001)
115. van der Stelt M., Veldhuis W.B., Bär P.R., Veldink G.A., Vliegenthart J.F.G., Nicolay K.: Neuroprotection by Δ^9 -tetrahydrocannabinol, the main active compound in marijuana, against ouabain-induced in vivo excitotoxicity. *J. Neurosci.* 21: 6475-6479 (2001)
116. Hansen H.H., Azcoitia I., Pons S., Romero J., Garcia-Segura L.M., Ramos J.A., Hansen H.S., Fernandez-Ruiz J.: Blockade of cannabinoid CB₁ receptor function protects against in vivo disseminating brain damage following NMDA-induced excitotoxicity. *J. Neurochem.* 82: 154-158 (2002)
117. Muthian S., Rademacher D.J., Roelke C.T., Gross G.J., Hillard C.J.: Anandamide content is increased and CB₁ cannabinoid blockade is protective during transient, focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 129: 743-750 (2004)
118. Maldonado R.: Study of cannabinoid dependence in animals. *Pharmacol. Ther.* 95: 153-164 (2002)
119. Maldonado R., Rodriguez de Fonseca F.: Cannabinoid addiction: Behavioral models and neural correlates. *J. Neurosci.* 22: 3326-3331 (2002)
120. Παναγής Γ.Θ.: Βιοψυχολογία της ενίσχυσης και του εθισμού. *Ψυχολογία* 5: 71-83 (1998)
121. Παναγής Γ.Θ.: Νευροεπιστήμη της συμπεριφοράς. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2001
122. Braida D., Pozzi M., Cavallini R., Sala M.: Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940: Interaction with opioid system. *Neuroscience* 104: 923-926 (2001)
123. Chaperon F., Soubrie P., Puech A.J., Thiebot M-H.: Involvement of central cannabinoid (CB₁) receptors in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacology* 135: 324-332 (1998)
124. Cheer J.F., Kendall D.A., Marsden C.A.: Cannabinoid receptors and reward in the rat: A conditioned place preference study. *Psychopharmacology* 151: 25-30 (2000)
125. Deroche-Gamonet V., Le Moal M., Piazza P.V., Soubrie P.: SR141716, a CB₁ receptor antagonist, decreases the sensitivity to the reinforcing effects of electrical brain stimulation in rats. *Psychopharmacology* 157: 254-259 (2001)
126. Fattore L., Cossu G., Martellotta C.M., Fratta W.: Intravenous self-administration of the cannabinoid CB₁ receptor agonist WIN 55,212-2 in rats. *Psychopharmacology* 156: 410-416 (2001)
127. Gardner E.L., Paredes W., Smith D., Donner A., Milling C., Cohen D., Morrison, D.: Facilitation of brain stimulation reward by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology* 96: 142-144 (1988)
128. Harris R.T., Waters W., McLendon D.: Evaluation of reinforcing capability of delta-9-tetrahydrocannabinol in monkeys. *Psychopharmacology* 37: 23-29 (1974)
129. Lepore M., Vorel S., Lowinson J.H., Gardner E.L.: Conditioned place preference induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Comparison with cocaine, morphine and food reward. *Life Sci.* 56: 2073-2080 (1995)
130. Mallet P.E., Beninger R.J.: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, but not the endogenous cannabinoid receptor ligand anandamide, produces conditioned place avoidance. *Life Sci.* 62: 2431-2439 (1998)
131. Martellotta M.C., Cossu G., Fattore L., Gessa G.L., Fratta W.: Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience* 85: 327-330 (1998)
132. Stark P., Dews P.B.: Cannabinoids. I. Behavioral effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 214: 124-130 (1980)
133. Van Ree J.M., Slangen J., de Wied D.: Intravenous self-administration of drugs in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 20: 547-557 (1978)
134. Vlachou S., Nomikos G.G., Panagis G.: WIN 55,212-2 decreases the reinforcing actions of cocaine through CB₁ cannabinoid receptor stimulation. *Behav. Brain Res.* 141: 215-222 (2003)
135. Vlachou S., Nomikos G.G., Panagis G.: CB₁ cannabinoid receptor agonists increase intracranial self-stimulation thresholds in the rat. *Psychopharmacology* 179: 498-508 (2005)
136. Wickelgren I.: Marijuana: Harder than thought? *Science* 276: 1967-1968 (1997)
137. McGregor I.S., Issakidis C.N., Prior G.: Aversive effects of the synthetic cannabinoid CP 55,940 in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 53: 657-664 (1996)
138. Parker L.A., Gillies T.: THC-induced place and taste aversions in Lewis and Sprague-Dawley rats. *Behav. Neurosci.* 109: 71-78 (1995)
139. Koob G.F.: Drugs of abuse: Anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 177-184 (1992)
140. Παναγής Γ.Θ., Καστελλάκης Α.Α.: Ο εθισμός υπό το πρίσμα της Βιοψυχολογίας και της Ψυχοφαρμακολογίας:

- Νευρωνικοί μηχανισμοί και η σημασία τους στη θεραπεία. *Ψυχολογία* 6: 55-77 (1999)
141. Mailloux P., Vanderhaeghen J.J.: Distribution of neuronal cannabinoid receptor in the adult rat brain: a comparative receptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience* 48: 655-668 (1992)
142. De Vries T., Schoffelmeer A.N.M.: Cannabinoid CB₁ receptors control conditioned drug seeking. *Trends Pharmacol. Sci.* 26: 420-426 (2005)
143. Arnold J.C.: The role of endocannabinoid transmission in cocaine addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 81: 396-406 (2005)
144. Le Foll B., Goldberg S.R.: Cannabinoid CB₁ receptor antagonists as promising new medications for drug dependence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 312: 875-883 (2005)
145. Le Foll B., Goldberg S.R.: Rimonabant, a CB₁ antagonist, blocks nicotine-conditioned place preferences. *Neuroreport* 15: 2139-2143 (2004)
146. De Vries T.J., Homberg J.R., Binnekade R., Raaso H., Schoffelmeer A.N.: Cannabinoid modulation of the reinforcing and motivational properties of heroin and heroin-associated cues in rats. *Psychopharmacology* 168: 164-169 (2003)
147. Rodriguez de Fonseca F., Roberts A.J., Bilbao A., Koob G.F., Navarro M.: Cannabinoid receptor antagonist SR141716A decreases operant ethanol self administration in rats exposed to ethanol-vapor chambers. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 20: 1109-1114 (1999)
148. Cohen C., Perrault G., Voltz C., Steinberg R., Soubrie P.: SR141716, a central cannabinoid (CB₁) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine releasing effects of nicotine in rats. *Behav. Pharmacol.* 13: 451-463 (2002)
149. De Vries T.J., Shaham Y., Homberg J.R., Crombag H., Schuurman K., Dieben J., Vanderschuren L.J., Schoffelmeer A.N.: A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nat. Med.* 7: 1151-1154 (2001)
150. Giuffrida A., Parsons L.H., Kerr T.M., de Fonseca F.R., Navarro M., Piomelli D.: Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat. Neurosci.* 2: 358-363 (1999)
151. Viveros M.P., Marco E.M., File S.E.: Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 81: 331-342 (2005)
152. Degroot A., Nomikos G.G.: Genetic deletion and pharmacological blockade of CB₁ receptors modulates anxiety in the shock-probe burying test. *Eur. J. Neurosci.* 20: 1059-1064 (2004)
153. Manzanares J., Corchero J., Fuentes J.A.: Opioid and cannabinoid receptor mediated regulation of the increase in adrenocorticotropin hormone and corticosterone plasma concentrations induced by central administration of Δ⁹-tetrahydrocannabinol in rats. *Brain Res.* 839: 173-179 (1999)
154. Weidenfeld J., Feldman S., Mechoulam R.: Effect of the brain constituent anandamide, a cannabinoid receptor agonist, on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat. *Neuroendocrinology* 59: 110-112 (1994)
155. Gaetani S., Cuomo V., Piomelli D.: Anandamide hydrolysis: a new target for anti-anxiety drugs? *Trends Mol. Med.* 9: 474-478 (2003)
156. Marsicano G., Wotjak C.T., Azad S.C., Bisogno T., Rammes G., Cascio M.G., Hermann H., Tang J., Hofmann C., Zieglansberger W., Di Marzo V., Lutz B.: The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 418: 488-489 (2002)
157. Galve-Roperph I., Sanchez C., Cortez M.L., Gomez del Pulgar T., Izquierdo M., Guzman M.: Antitumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and ERK activation. *Nat. Med.* 6: 313-319 (2000)
158. Fride E.: Cannabinoids and cystic fibrosis: a novel approach to etiology and therapy. *J. Cannabis Ther.* 2: 59-71 (2002)
159. Hillard C.J.: Endocannabinoids and vascular function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 294: 27-32 (2000)
160. Mandavilli A.: Marijuana researchers reach for pot of gold. *Nat. Med.* 9: 1227 (2003)
161. Julien, R.M.: Βασικές αρχές ψυχοφαρμακολογίας. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2003
162. Lichtman A.H., Peart J., Poklis J.L., Bridgen D.T., Razdan R.K., Wilson D.M., Poklis A., Meng Y., Byron P.R., Martin B.R.: Pharmacological evaluation of aerosolized cannabinoids in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 399: 141-149 (2000)
163. Wilson D.M., Peart J., Martin B.R., Bridgen D.T., Byron P.R., Lichtman A.H.: Physicochemical and pharmacological characterization of a delta(9)-THC aerosol generated by a metered dose inhaler. *Drug Alcohol Depend.* 67: 259-267 (2002)
164. Giuffrida A., Beltramo M., Piomelli D.: Mechanisms of endocannabinoid inactivation: Biochemistry and pharmacology. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298: 7-14 (2001)