

TERAPÖTİK HEDEF OLARAK ENDOKANNABİNOİD SİSTEM

Tugay Türkyılmaz^{1,a}, Zeynep Koçak^{1,b}, Hülya Akdemir^{1,c,*}

¹*Gebze Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Kocaeli, Türkiye*

**Sorumlu yazar: Hülya Akdemir*

E-posta: hakdemir@gtu.edu.tr

(Received 1st January 2025; accepted 27th March 2025)

a:  ORCID 0009-0004-6221-292X, b:  ORCID 0009-0001-1095-0195, c:  ORCID 0000-0001-7923-3031

ÖZET. Kenevir geçmişten günümüze içerdiği farmasötik öneme sahip bileşenleri nedeniyle yıllar boyunca ağrı kesici ve öfori verici olarak, zengin bir lif kaynağı olması nedeniyle de kumaş ve kâğıt üretiminde kullanılmıştır. Günümüzde de yine bu özellikleri nedeniyle tıp ve endüstride kullanılabilen önemli bir bitkidir. Kenevirin insanlar üzerindeki etkileri, içerdikleri fitokannabinoidler tarafından sağlanmaktadır. Fitokannabinoidler, kenevirden elde edilen ikincil metabolitlerin en önemli sınıfı olup psikoaktif özellik gösteren ve göstermeyen etken maddeler içermesine göre sınıflandırılabilmektedir. Bu bileşenlerin terapötik potansiyeli her geçen gün yapılan çalışmalarla ortaya konulmaktadır. Kenevir ile ilgili çalışmalar günümüzde hala tartışmalı ve bazen çelişkili olsa da tetrahidrokannabinol (THC) ve cannabidiol (CBD) başta olmak üzere çeşitli fitokannabinoidlerin kanser, epilepsi, iltihaplanma, bağımlılık gibi çeşitli patolojik durumlarda sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmaların çoğu, kenevirde üretilen iki ana cannabinoidde odaklanmış olsa da kenevirde birçok benzersiz cannabinoid tanımlanmıştır. Kenevir bu etkisini, endokannabinoid sistem elemanlarıyla gerçekleştirmektedir. Bu sistem vücudun neredeyse tamamına yayılmıştır ve vücudun birçok farklı temel işlevini yerine getirmesinde düzenleyici rol oynamaktadır. Endokannabinoid sistemdeki terapötik hedeflerin belirlenmesi ve kenevirde daha az oranda bulunan fitokannabinoidlerin farmakolojik etkilerinin açığa kavuşturulması için yapılacak çalışmalar, kenevirin tıbbi kullanımını arttırabilecektir. Günümüzde kenevir bileşenlerinin terapötik potansiyellerinin tam olarak değerlendirilmesi için büyük ölçekli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede; fitokannabinoidler, endokannabinoid sistemin özellikleri ve etki mekanizmasına ek olarak bu bileşenlerin tedavi amaçlı kullanımları ayrıntılı bir şekilde irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *cannabinoid, THC, CBD, kenevir, kanser*

ABSTRACT. Cannabis has been used as a painkiller and a euphoric agent because of its pharmaceutical components and used in the production of fabric and paper because of its rich fiber contents through ages. Because of these properties, it is an important plant which is still used in medicine and industry. Its effects on humans are done by phytocannabinoids in Cannabis. Phytocannabinoids are the most important secondary metabolites harvested from Cannabis and can be classified according to its psychoactive or non-psychoactive properties. Therapeutic potential of phytocannabinoids is still studied. Even cannabinoid usage is still debatable, phytocannabinoids, especially tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) can have therapeutic effects on health such as cancer, epilepsy, inflammation, and addiction. Studies generally focused on the two main cannabinoids produced in Cannabis, although there are defined hundreds of different cannabinoids. Their effect on the human body is performed with the endocannabinoid system. This system is present throughout the body and plays an important role in regulating basic functions in the body. Further research to determine the therapeutic targets in the endocannabinoid system and to determine the pharmacological effects of phytocannabinoids found in lesser amounts in Cannabis may increase the medical use of Cannabis. Currently, there is a need to have a large scale clinical research to evaluate Cannabis molecules' therapeutic potentials. In this review, phytocannabinoids, properties, and mechanism of action of endocannabinoid system and their usage of therapeutic purposes are examined.

Keywords: *Cannabinoid, THC, CBD, Cannabis, Cancer*

GİRİŞ

İlk evcilleştirilen bitkilerden biri olan kenevir, günümüz Japonya'sının neolitik öncesindeki Jomon döneminde dahi hem lifli yapısından tekstil alanında yararlanmak amacıyla hem de tıbbi ve dini nedenlerle ağrı kesici, sakinleştirici, öfori verici ve benzeri şeklinde kullanılmış, yazılı olarak ise ilk defa milattan önce 2700'de Çin İmparatoru Shen Nung'un ecza ansiklopedisinde kendisine yer bulmuştur. Tarih içinde çeşitli şifai, dini ve edebi metinlerde kendisine yer bulan kenevirin farmakolojik özelliklerinden, bilimsel yöntemin yaygınlaşmasının ardından sistematik şekilde ilk defa 1845'te psikiyatrist Jaques-Joseph Moreau de Tours, Esrar ve Delilik: Psikolojik Çalışmalar (*Du Hachisch Et De L'aliénation Mentale: Études Psychologiques*) adlı kitabında bahsedilmiştir. Derleme, kenevirin özellikle psikotropik özelliklerine yoğunlaşmıştır.

ENDOKANNABİNOİD SİSTEMİN ÖZELLİKLERİ

Kenevirdeki etken maddeler; insanların sinir, bağışıklık ve sindirim sistemi gibi çeşitli yerlerinde bulunarak düzenleyici etkileri olan endokannabinoid sistem elemanlarına olan farmakolojik benzerlikleriyle insanlar üzerinde etki göstermektedirler. Endokannabinoid sistem; fitokannabinoidlerin (bitkisel kannabinoid) insan üzerindeki etkilerini gösterdikleri reseptörleri, endokannabinoid nörotransmitterleri ve bunların yapım ile yıkımından sorumlu olan enzimleri içermektedir. Yakın zamanda bu tanım; yalnızca endokannabinoidlerin etkilediği reseptörleri değil, diğer protein ve benzerini de kapsayarak endokannabidiom adını almıştır [1].

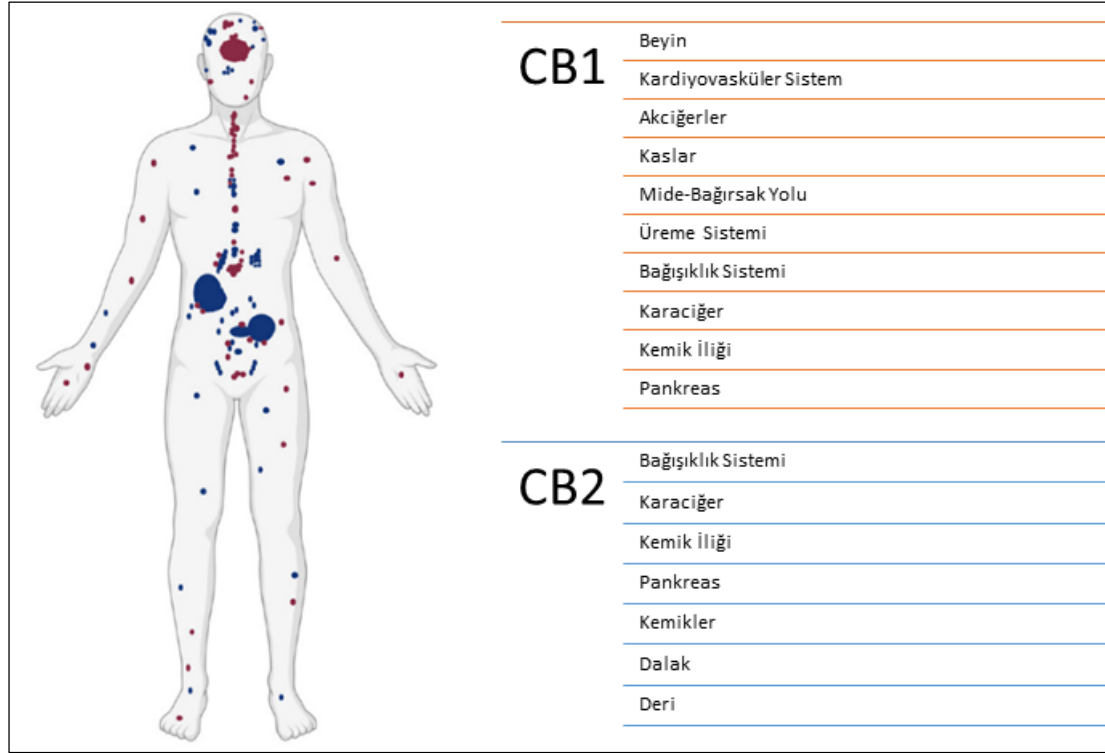
-Kannabinoid Reseptörleri: CB1 ve CB2 başta olmak üzere, TRPV1, TRPA1 ve GPR55 reseptörleri memelilerdeki kannabinoid sinyalleşmeden sorumludur.

-Endokannabinoid Molekülleri: Anandamid (AEA) ve 2-Araşidonil-Glisierol (2-AG) gibi endojen kannabinoidler, kannabinoid reseptörleriyle sinyalleşerek vücutsal işlevlerin görülmesini sağlar.

-Endokannabinoid Enzimleri: Yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) ve Monoasilgliserol Lipaz (MAGL), AEA ve 2-AG'nin öncüllerinin yapımı ve yıkımından sorumlulardır [1].

Kannabinoid Reseptörleri

Merkezi sinir sisteminde en çok bulunan G proteini kenetli reseptörlerden (GPCR) olan CB1'in [1], vücutta neredeyse görülmediği sistem yoktur. Yüksek homolojik benzerlik, aynı sistemlerin reseptörlerinde sıklıkla görülen bir durum olmasına karşın; CB2, CB1 reseptörüne yalnızca %40 oranında homoloji göstermektedir. Birçok sistemde görülen CB1 ve vücudun her yerine etki eden bağışıklık sisteminde bulunan CB2, endokannabinoid sistemin vücutta ne kadar yayılmış olduğunun göstergesidir (Şekil 1).



Şekil 1. Kannabinoid reseptörü 1 (CB1) ve kannabinoid reseptörü 2 (CB2) 'nin vücuttaki dağılımı. (Rezende ve ark. (2023) 'ten [2] modifiye edilmiştir.)

Kannabinoid reseptör 1 (CB1)

CB1 reseptörü; hafızayla ilişkili hipokampus, bilişsel işlevlerle ilişkili serebral korteks, motor koordinasyonla ilişkili beyincik, hareketle ilişkili bazal gangliyon, iştahla ilişkili hipotalamus ve duygularla ilişkili amigdala [3] gibi zihinsel ve psikolojik rolleri olan bu yerlerde görülürken, soluma ve kalp atışından sorumlu olan beyin sapında görülmemektedir. Kenevir kullanımına bağlı anksiyete, paranoya ve öksürük krizlerinin sıkça görülmesi, soğuk terleme, ses içermeyen görsel halüsinasyonlar ve kilo alımının yaygın olması, aşırı dozda kenevir kullanımı nedenli hiç ölüm bildirilmemesi [4], CB1 reseptörünün bulunup bulunmadığı yerlerle ilişkilidir.

CB1 reseptörleri presinaptik uçlarda bulunup geriye dönük sinyalle norepinefrin, dopamin, asetilkolin, glutamat, serotonin, gama aminobütirik asit (GABA) ve D-aspartat gibi nörotransmitterlerin salınımını düzenlemenin yanı sıra neokorteks nöronlarının postsinaptik uçlarında da bulunarak oto inhibisyona neden olurlar [5]. Merkezi sinir sisteminde bulundukları gibi çevresel sinir sisteminde de bulunan CB1 reseptörleri birincil duyu sinirlerinin trigeminal gangliyon, dorsal kök gangliyon ve cilt sinir uçlarında bulunarak nosisepsiyon hissini düzenlerler. Ayrıca sempatik sinir uçlarında da bulunurlar [6]. Merkezi sinir sisteminde hipotalamusta bulunan CB1 reseptörleri iştahı düzenlerken, karaciğerdeki reseptörler enerji dengesi ve metabolizmayı, sindirim sisteminde olan reseptörlerse bağırsak hareketliliğini, mide asiti salgılanmasını, sıvıları, nörotransmitterleri, hormonları ve bağırsak epitelinin geçirgenliğini düzenler [7]. Bunlara ek olarak kalp kas hücreleri, vasküler endotel hücreleri, düz kas hücrelerinde; yağ doku, iskelet kası, kemik, deri, göz, üreme sistemi ile çeşitli kanser türlerinde de ifadesi

gözlenmiştir [6]. Çeşitli dokularda çeşitli oranlarla gözlenmesi, endokannabinoid sistemde var olan bir sorunun çeşitli sistemleri etkilemesine ve aynı zamanda buna yönelik geliştirilen ilaçların birden fazla sistemi etkileme olasılığına yol açmaktadır.

Endokannabinoidlerin çoğunlukla CB1 reseptörüyle olan duyuşal ve otonomik sinir sistemindeki etkileşimleri ağrı algısıyla dolaşım ve sindirim sistemi işlevlerini düzenlemektedir. CB1, steroidik ve hipotalamik hormonlar ve hipotalamik peptitlerle olan etkileşimleriyle beslenmeyi, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını ve üreme sistemini düzenlemektedir. Kannabinoid reseptörlerinin, hücre zarında bulunmalarına ek olarak hücre içinde de bulundukları belirlenmiştir. CB1 reseptörü, sinir hücresi dışındaki hücrelerin, farklılaşmamış sinir hücrelerinin ve kültürlenmiş hipokampus hücrelerinin içinde de bulunmaktadır [8].

CB1 reseptörlerinin bir diğer alt türü de mitokondrilerde ifade edilmektedir. Bunlar hücreşel solunumu, hipokampus sinir hücrelerinde depolarizasyon kaynaklı inhibisyon baskılanmasını [9], hipotalamus pro-opiomelanokortin (POMC) sinir hücrelerinde kannabinoid uyarımlı yeme davranışını, hipokampusta hafıza kaybını, beyin iskemisi/reperfüzyon yaralanmaları sonrasında nörolojik korunmayı sağlamaktadır.[10–12] Sözü edilen bu işlevler mitokondri kaynaklı birçok patolojik rahatsızlık ile mitokondriyel CB1 reseptörlerinin ilişkisi olabileceğini ortaya koymaktadır.

Kannabinoid reseptör 2 (CB2)

İlk kez, CB1 reseptörü haricinde kenevir etken maddelerinin etkilediği başka bir reseptörün daha olması gerektiği varsayımı ile yapılan çalışmalarla keşfedilen CB2 reseptörü; bağışıklık hücrelerinde daha fazla olmak üzere, dolaşım sistemi, sindirim sistemi, karaciğer, yağ doku, kemik ve üreme sistemi gibi periferel dokularda görülüp merkezi sinir sisteminde görülmediği için çevresel CB reseptörü olarak anılmaktaydı. Sonrasında CB2 reseptörünün beyindeki ekspresyonunun, CB1 reseptörü kadar veya CB2 reseptörünün immün sistemdeki ekspresyonu kadar olmasa da yine de var olduğu belirlendi. Bu bağlamda, CB2'nin merkezi ve çevresel sinir sistemindeki ekspresyonu çok yüksek olmasa da noşisepsiyon, ilaç/uyuşturucu bağımlılığı ve nöro inflamasyon gibi nörolojik aktivitelere önemli rol oynamaktadır [13].

CB2 reseptörleri olası nöroinflamasyon ve kronik ağrı ile hücreşel ve humoral bağışıklık yanıtlarıyla ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, CB2 reseptörünün de hücre içinde bulunarak, Ca^{2+} -etkinleştirmeli Cl^{-} kanallarının düzenlenmesiyle prefrontal korteks piramidal sinir hücrelerinin uyarılabilirliğini ayarladığı ve transfekte insan osteosarkom epitel hücrelerinin zarlarında ifade edilerek Ca^{2+} düzenlenmesini daha hızlı ve etkili yaptığını ortaya koymuştur [14].

Diğer Reseptörler

Farmakolojik çalışmalar, endokannabinoidlerin klasik CB1 ve CB2 reseptörleri haricinde vanilloid reseptörler olan TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1 ve TRPM8; metabotropik reseptörler olan GPR55, GPR3, GPR6, GPR12 ve GPR19 gibi reseptörlere, ayrıca enzimlere ve proteinlere de etkinlik gösterdiğini ortaya çıkarmıştır [15].

Endokannabinoid Molekülleri (Endojen Kannabinoidler)

Anandamid (AEA) ve 2-Araşidonil Gliserol (2AG) molekülleri CB1 ve CB2 reseptörlerine agonist olsalar da 2-AG tam agonistken, anandamid kısmi agonisttir. Her ikisi de araşidonik asitten oluşmakla birlikte yapım ve yıkım yolları birbirlerinden neredeyse tamamen farklıdır ve yapımında farklı enzimler görev alır. Endokannabinoidler lipid yapıda olmaları nedeniyle diğer nörotransmitterler gibi önceden sentezlenip uyarı halinde veziküllerden sinapslara salınamazlar. Bunun yerine uyarı anında hücre zarı yapısında bulunan araşidonik asitten sentezlenirler [7].

Anandamid (AEA)

İnsan beyin ve çevresel dokularında tanımlanan anandamidin, sinyal iletim ve ligand bağlanma çalışmalarında hem CB1 hem de CB2 reseptörlerini etkinleştirdiği gözlenmesine karşın CB1'e karşı daha etkilidir. CB1'e karşı olan etkinliği THC'ninkine göre daha yüksek olmasına rağmen (+)-WIN55212-2 ve CP-55940 gibi diğer kannabinoid agonistlerinin etkinliğine göre daha düşük kalmaktadır [16]. Anandamid beyinde en fazla miktarda striatumda ve beyin sapında, en az miktarda ise serebellum ve kortekste görülmektedir. İnsan ve sıçan beyinlerinde hem hipokampus, serebellum ve striatum gibi CB1 reseptörlerinin yoğun olduğu yerlerde hem de talamus gibi CB1 reseptörlerinin az olduğu yerlerde görülmektedir. Sıçanlarda, anandamidin talamustaki konsantrasyonu serebellumdaki konsantrasyonunun yaklaşık iki katı olarak ölçülmüştür. Bu bilgilerden yola çıkarak anandamidin beyindeki bölgesel yoğunluğu CB1 reseptörü dağılımıyla korelasyon göstermez denebilir [17].

Anandamid biyosentezi zar fosfolipitlerinden salınmasıyla gerçekleşir. Bu biyosentez kalsiyuma bağlı N-asil transferaz (NAT) veya kalsiyumdan bağımsız N-asil transferaz (iNAT) yolaklarını takip ederek gerçekleşebilir. Oluşmuş olan N-araşidonoil-fosfatidil tanolamin (NArPE), N-asil-fosfatidil etanol amine özgü fosfolipaz D (NAPE-PLD) enzimi ile N- araşidonoil etanol amine yani anandamide dönüştürülür [6, 18, 19]. Endokannabinoidlerin etkisizleştirilmesi, membran taşıyıcılar (EMT) ile hücresel geri alımı sonrasında hidrolitik enzimlerle hücre içi yıkımıyla gerçekleşir. Anandamid başlıca yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) tarafından araşidonik asit ve etanol amine dönüştürülür [20].

2-Araşidonil-Gliserol (2-AG)

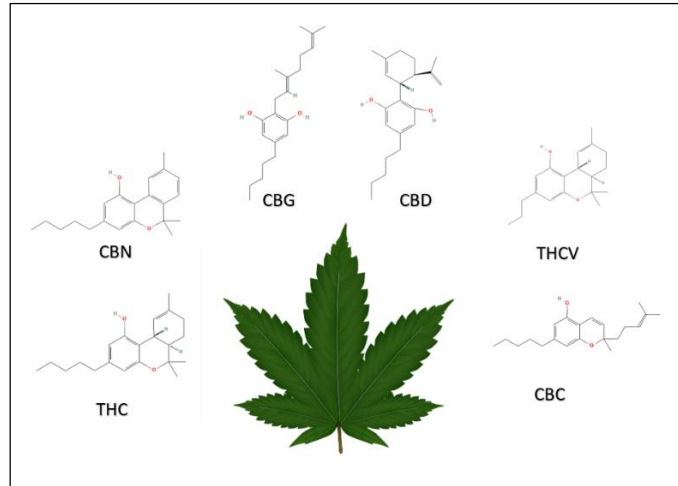
2-araşidonil-gliserol hem CB1 reseptörüne hem de CB2 reseptörüne afinite gösterir. 2-AG'nin CB1 reseptörüne bağlanma etkinliği, anandamidinkine göre 24 kat zayıftır. 2-AG ağrı kesme, immobilité, immünomodülasyon ve fare vas deferensinin elektriksel uyarımlı kasılmasını engelleme gibi THC'nin tipik etkilerine neden olur [21–23]. 2-AG, Anandamidin beyin dokusu konsantrasyonlarından yaklaşık 200 kat fazla konsantrasyon göstermektedir [24]. 2-AG'nin beyinde en fazla görüldüğü yerler beyin sapı, omurilik soğanı, limbik önbeyin, striatum ve hipokampusken en az görüldüğü yerler korteks, ara beyin, orta beyin, hipotalamus ve beyincik olarak anandamidin beyindeki dağılımına benzerlik gösterir [25]. Anandamidde olduğu gibi 2-AG'nin de CB1 reseptörlerinin beyindeki dağılımlarıyla 2-AG dağılımları arasında korelasyon bulunmamaktadır.

Endokannabinoid Enzimleri

Bir önceki başlıkta da bahsedildiği gibi AEA'nın araşidonik asite ve 2-AG'nin etanolamin veya gliserole hidrolize edilerek etkisizleştirilmesine ek olarak endokannabinoidler; lipoksigenazlarla, siklooksigenazlarla ve sitokrom p450 ile oksidatif olarak metabolize edilerek potansiyel fizyolojik rolleri olan yeni moleküller meydana getirirler. 2-AG'nin büyük bir kısmının MAGL tarafından hidrolize edilmesine ek olarak beyindeki 2-AG'nin yaklaşık %15'i α,β -hidroliz bölgesi içeren 6 ve 12 proteinleri (α,β -hydrolase domain-containing proteins 6 and 12, ABHD6, ABHD12) tarafından hidrolize edilirler. MAGL, ABHD6 ve ABHD12 serin-histidin-aspartat katalitik üçlüsüne sahipken, FAAH serin-serin-lizin üçlüsüne sahiptir. MAGL monoasilgliserolleri hidrolize ederken FAAH, AEA'nın da içinde bulunduğu, N-asiletanolaminler (NAE), oleamid ve N-asiltaurinler gibi yağ asidi amidlerine karşı geniş bir seçicilik gösterir. FAAH ve MAGL merkezi sinir sisteminde yüksek miktarda ifade edilirler. FAAH'ın merkezi sinir sistemindeki etkinliği asıl olarak hipokampusun, beyincığın, beyin zarının ve koku soğancığının nöronlarında bulunurlar. FAAH sinapsın uç tarafında yer alan (postsinaptik) sinirlerin hücre içi zarlarında yerleşirler. FAAH ve MAGL ayrıca böbrek, akciğer, karaciğer, sindirim sistemi, idrar torbası, prostat ve testis gibi periferel dokularda da bulunurlar [26]. FAAH'ın izoformlarından olan FAAH-2'yi yüksek primatlar beyinde düşük miktarda ifade ederler. Anandamid yıkımının küçük bir kısmında görev alan bir diğer enzim olan NAE-seçici asit amidaz, makrofajlarda ifade edilir. MAGL'in dokuya özgü iki splicing izoformu presinaptik nöronların membranlarıyla ilişkilidir. MAGL; hipokampus, beyincik ve talamusun anterior kısmında bulunurken, astrositler ve mikrogliya da bir miktar MAGL ifade eder [26].

FİTOKANNABİNOİDLER

Endokannabinoid sistem reseptörlerini etkileyen yaygın fitokannabinoidlerin moleküler yapıları şekilde verilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Yaygın fitokannabinoidlerin moleküler yapıları. (THC: Δ^9 -tetrahidrokannabinol, CBN: kannabinol, CBG: kannabigerol, CBD: kannabidiol, THCV: tetrahidrokannabivarin, CBC: kannabikromen) (National Center for Biotechnology Information'dan (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) [27–32] modifiye edilmiştir.)

THC (Δ9-tetrahidrokannabinol)

Kenevirin çiçekleri ve yapraklarında farklı konsantrasyonlarda üretilen THC, kenevir kullanımıyla görülen psikoetkenlikten sorumlu olan ana moleküldür. THC'nin farmakolojik etkileri arasında bilişsel değişiklikler ve psikoetkinlik, yangı karşıtlığı/iltihap sökme, antiprurite, bronkodilasyon, kas gevşetme vardır. Ayrıca anksiyete, hafıza problemleri ve bağışıklık baskılayıcılık gibi yan etkilerle de ilişkilidir [33].

CBD (Kannabidiol)

CBD, *Cannabis sativa* özütünün %40'ını oluşturur ve psikoaktif etkisinin olmadığı bilinmektedir. Bu durumu, klinik kullanım için popülerliğini arttırmıştır. CBD ağrı kesici, yangı kesici/iltihap sökücü, anti konvülsan, kaygı giderici ve antipsikotik etkilerle ilişkilidir [33].

CBD Etki Mekanizması

CBD bahsi geçen etkilerini, özellikle 5-HT_{1A} reseptörü ve TRPV1 kanalı ana iki hedef olmak üzere çeşitli GPCR'leri ve iyon kanallarını hedefleyip tetikleyerek gerçekleştirmektedir. Yapılan çalışmalar, CBD'nin endokannabinoid sistemi de çeşitli yollarla hedeflediğini göstermiştir. CBD'nin, radyo işaretli CB₁ ve CB₂ reseptör agonistlerinin yerine bağlandığını göstermiştir [34]. Başka bir çalışmada, CBD'nin CB₁ reseptörü ifade eden hücrelerin 2-AG ve THC sinyalleşmesinin etki ve potansiyelini düşürdüğü gözlenmiştir. CBD'nin ayrıca CB₁ ve CB₂ reseptörlerine antagonistik aktivite gösterdiği de görülmüştür. CBD'nin, THC'nin merkezi sinir sistemindeki psikotomimetik etkilerini düzenleyiciliğinin CB₁'in negatif allosterik modülasyonu kaynaklı olabileceğini destekler nitelikte çeşitli çalışmalar yapılmıştır [35].

Kannabidiol gösterdiği etkileri yalnızca reseptörleri değil aynı zamanda FAAH enzimini hedefleyerek de gösterir. Anandamid hidroliziyle ilişkili FAAH enzimini inhibe eden CBD, bu sayede kannabinoidlerin konsantrasyonlarının artarak ilgili reseptörlere daha fazla bağlanmalarına neden olur.

Endokannabinoid sistemin üçüncü kannabinoid reseptörü olduğu düşünülen GPR55 reseptörüne de antagonist olarak etki eder, agonistlerinin potansiyelini düşürür. CBD'nin öne sürülen ana moleküler hedeflerinden serotonin reseptörü 5-HT_{1A}'nın seçici agonistinin bağıni doza bağlı olarak kopardığı ve yüksek dozda CBD'nin 5-HT_{1A} reseptörüne karşı agonistik etkinliğe sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. CBD'nin radyo işaretli domperidonun D₂ dopamin reseptörüne bağlanmasını engellediği için D₂ reseptörünün kısmi agonisti olduğu öne sürülmüştü. CBD ve haloperidol ile D₂ ve D₃ reseptörlerinin moleküler modellenmesiyle yapılan bir çalışmada D₂ reseptöründense D₃ reseptörüne daha iyi bağlanabileceği ve kısmi agonisti olabileceği gösterilmiştir. CBD, doğrudan dopamin reseptörleriyle olmasa bile beyindeki dopamin sinyalleşmesini düzenler.

CBD, THC ile dengeleyici nükleotid taşıyıcılarda rekabetçi inhibisyonla adenosin geri alımını engeller. Böylece adenosin reseptörünü aktive edebilecek endojen adenosin konsantrasyonunda artışa neden olur. CBD ile yapılan iki farklı tedavide adenosin A₁ reseptör antagonisti ve A_{2A} reseptör antagonisti kullanılmasının CBD'nin etkisini

engellediği gösterilmiştir. Bu da CBD'nin birden fazla adenosin reseptörünü etkinleştirebileceğini işaret eder [36].

CBD, MOR ve DOR opioid reseptörlerinden [³H]-DAMGO ve [³H]-naltrindolün ayrılmasını hızlandırdığı için bu reseptörlere negatif allosterik modülatör olarak etki eder. CBD diğer genlerle birlikte MOR gen ekspresyonunu azaltır.

CBD'nin etki ettiği bir diğer reseptör TRPV1'dir. CBD, TRPV1 reseptörüne bağlı kapsaisini ayırabilir ve Ca²⁺ seviyelerini TRPV1'i aşırı ifade eden heterolog hücrelerde tam agonisti kapsaisinin yükselttiği kadar yükseltebilir. Bu da CBD'nin TRPV1 reseptörünün agonisti olarak etkinlik gösterdiğine işaret etmektedir. CBD'nin sinirsel aşırı etkinliği düzenlemesinde potansiyel hedef olarak TRPV2 ve TRPA1 de gösterilmiştir. CBD, TRPV kanallarına ek olarak sodyum ve kalsiyum kanallarını da etkiler. Epilepsi ve benzeri sendromların tedavisinde olumlu yanıt alınmasının nedeninin CBD'nin zar akışkanlığı ve sodyum kanalı iletkenliği üzerindeki biyofiziksel etkileri olması olasıdır.

CBD, iskelet kası ve karaciğerdeki insülin sinyalleşmesi ve glukoz metabolizmasıyla ilişkili peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) gamma agonistik olarak etki etmektedir [35].

Kannabinol (CBN)

Orta derecede psikoaktif etken olan CBN, CB1 ve CB2 reseptörlerine düşük afinite göstermesine ve tek başına inaktif olmasına rağmen, THC ile birlikteyken daha fazla sedatif etki gösterir. CBN'nin antikonvülsan, anti inflamatuvar ve MRSA'ya (Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*) karşı antibiyotik etkileri vardır. Keratinosit proliferasyonunu kannabinoid reseptörlerinden bağımsız olarak engeller, bu sayede dermatolojik durumlarda topikal olarak uygulama alanı bulabilir. CBN kemik iliğinde, uyku durumundaki mezenkimal kök hücrelerin aktive olmasını uyardığından, kemik oluşumunda kullanım için umut vericidir. CBN'nin ayrıca meme kanseri direnç proteinlerini yüksek konsantrasyonda inhibe ettiği bulunmuştur [37].

Kannabigerol (CBG)

CBG'nin psikoetken özelliği yoktur ve CB1 ve CB2 reseptörlerine zayıf kısmi agonistik etki gösterir. Acı, yangı ve ısı duyarlılığını etkileyen farklı reseptörleri uyarmaktadır. TRPV1, TRPV2, TRPA1, TRPV3, TRPV4 ve α 2-adrenoseptor etkinliğini uyarır. TRPV8'i uyarımıyla prostat kanseri, detrüsrör aşırı etkinliği ve idrar kesesi ağrısı gibi farklı hastalık uygulamalarında kullanım için umut vaat edici olarak görülmektedir. THC'ye göre analjezik ve anti aritmik etkileri ve lipoksijenaz engelleme yeteneği daha fazladır. CBG'nin ayrıca anti depresan, antifungal, anti kanser ve MRSA'ya karşı antimikrobiyal özellikleri de vardır [37].

Kannabikromen (CBC)

Kannabikromenler, TRP kanallarıyla etkileşip endokannabinoidleri etkisizleştirerek CB2 reseptörlerini uyarsalar da CB1 reseptörlerine karşı anlamlı bir etkileri belirlenmemiştir. CBC'nin ağrı kesme, kolonik yangıyı azaltma, makrofajları ve MAGL'yi inhibe etme gibi etkileri olduğu belirlenmiştir [37].

Tetrahidrokannabivarin (THCV)

Tetrahidrokannabivarin, THC'nin propil analogudur ve konsantrasyona bağlı olarak CB1 reseptörlerine hem agonist hem de antagonist olarak etki edebilir. Sıçan beyincik ve piriform korteksinde antikonvülsan özellikler gösterdiği ortaya konmuştur. THCV'nin CB2 reseptörleri üzerine etkiyerek karajenan kaynaklı hiperalejiye neden olduğu ve inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. CB1 reseptörlerini uyarak iştahsızlığa neden olur ve THC'nin psikoaktif etkilerini giderir [37].

YAPAY KANNABİNOİDLER

Endokannabinoid sistemi düzenleyen yapay moleküllerin ortaya çıkışı CP-55,940'ın geliştirilmesiyle (*Pfizer*) başlamıştır. CB1'in keşfinde de kullanılan bu molekül, özgün ve yüksek afinite gösteren bağlanma bölgelerinin tanımlanmasına yarayan radyo işaretli bir araç olarak kullanılmaktadır. Hemen ardından ultrapotent ve enantiyomer açısından saf olan HU-210 adlı THC analogları geliştirilmiştir. Kannabinoid yapıda olmayan aminoalkilindol WIN 55,212-2 gibi bileşiklerin de kannabinimetik (kannabinoid benzeri etki gösteren) etkinlik gösterdiği ortaya konulmuştur. THC'nin yapay analogu olan nabilon baz alınarak kullanıma sunulan ilk yapay kannabinoid bazlı ilaç olan Cesamet; kanser hastalarına bulantı ve kusmaya karşı, AIDS hastalarına ise kilo kaybını önleme amaçlı reçete edilmekteydi. 1994'te *Sanofi*'de Rinaldi-Carmona ve ark. CB1 karşıtı ilk antagonist geliştirmişlerdir [38, 39].

PATOLOJİK DURUMLARDA DOKUYA ÖZGÜ ENDOKANNABİNOİD SEVİYE DEĞİŞİMLERİ

Endokannabinoid sistem üzerine son 30 yıldır çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan kannabinoid reseptörlerinin klonlanması, anandamid ve 2-AG'nin kimyasal karakterizasyonu, cDNA overekspresyonu ile reseptörlerin hücre içi yollarının keşfi gibi çalışmalar sistemin anlaşılması için önemli bir yer teşkil etmektedir. CB1 ve CB2 agonistlerinin ve antagonist/ters agonistlerinin bulunması ve çeşitli fizyo-patolojik rahatsızlıklarda endokannabinoid sistem etkinliğinin değişimlerinin ortaya konması gibi çalışmalar ise sağlık alanında endokannabinoid sistemin potansiyelinin ortaya çıkması için önemli olmuştur [38].

Endokannabinoid sistem; korteks, hipokampus ve amigdalada duyguları düzenlerken; bazal gangliyon ve serebellumda dopaminerjik sinyalleşmeyi etkileyerek hareket ve duruşu yönlendirirler. Patolojik rahatsızlıkların görüldüğü dokularda, endokannabinoid sistemin yukarıda anlatılan işlevlerinin sinyalizasyonu değişiklik gösterebilmektedir. Geçici rahatsızlıklarda dokuda bulunan endokannabinoid sinyalizasyon seviyeleri, hasar veya stres faktörünün etkisini en aza indirmek için geçici olarak artar.

İlerleyici veya kronik rahatsızlıklarda ise endokannabinoid sistem sinyalizasyonunun aşırı etkinliği kalıcı olarak görülmektedir. Bu artış, homeostazinin tekrar sağlanmasına ve iltihaplanma karşıtı veya hücre koruyucu etkilere yol açmasına rağmen rahatsızlıkların görülen kimi semptomlarına da neden olmaktadır.

TEDAVİ VE TIBBİ AMAÇLI KULLANIM ALANLARI

Kannabinoid reseptörlerinin CB1 olarak beyinde, merkezi sinir sisteminde ve sinirlerde bulunması; CB2 olarak bağışıklık sisteminde ve diğer organlarda bulunması; bunların çeşitli hastalık ve rahatsızlıklarda tedavi amacıyla veya semptom giderici olarak hedeflenebilmelerini gündeme getirmiştir.

Ağrı ve Acıda Kannabinoidlerin Kullanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından yapılan tanıma göre acı ve ağrı; yaşanan veya yaşanması olası doku hasarlarıyla ilgili veya bunlarla örtüşen, hoş olmayan duyu ve duygusal deneyimler olup; bu deneyimler canlının hasar verici durumlardan kaçınmasını, hasar almış bölge iyileşirken o bölgenin korunmasını sağlamaktadır.

Yapılan çalışmalar, endokannabinoid reseptörlerinin etkinleştirilmesinin bağışıklık hücrelerinin çoğalmasını, etkinleşmesini ve apoptozunu azalttığını göstermiştir. Bunun gibi bağışıklık baskılayıcı yöntemlerle yangının önlenmesi, yangı kaynaklı kronik ağrının azalmasına neden olmaktadır [40].

Ağrıya karşı opioid kullanımı aynı etki ve risklerinden dolayı tercih edilmeyen bir yöntemdir. Yapılan çalışmalar CB2 agonisti ile morfin kullanımının yangısal ağrıya doz ve zamana bağlı olarak sinerjistik etki ettiğini göstermiştir. Böylece opioidlerle CB2 agonistlerinin kullanımı, daha az opioid ile aynı ağrı kesici etkinin alınmasına ve dolayısıyla opioid kaynaklı daha az yan etkiyle karşılaşılmasına neden olmaktadır [40].

Kenevirin ağrı kesici etkisine bağlı olarak topikal kullanımı ile ilgili son zamanlarda birçok çalışma yapılmaktadır. Hayvanlarla yapılan çalışmalar, CB2 reseptör agonisti olan β -karyofilenin (BCP) intraplantar enjeksiyonunun, kapsaisin kaynaklı ağrıyı hafiflettiğini ortaya koymuştur [41]. THC'den tamamen farklı kimyasal yapıya sahip olup benzer etkiler gösteren aminoalkilindol türevi olan WIN 55,212-2, CB1 ve CB2 reseptör agonisti olup THC'den çok daha fazla bağlanma eğilimi göstermektedir [42–45].

CBD yağı kullanan epidermoliz hastalarının ağrılarının azaldığı [46], anandamidle benzer fizikokimyasal özelliklere sahip olan palitoylethanolamid (PEA) içeren krem kullanan 800 postherpetik nevraljisi hastasının ağrıda ciddi azalmalar yaşadıkları [47], kenevir yağı kullanan 3 kangrenli piyodermi hastasında opioid kullanımının azaldığı görülmüştür [48].

Anti-Pruritik Olarak Kannabinoidlerin Kullanımı

Kaşıntı; mekanik, kimyasal, ısısal veya elektriksel uyarımla kaynaklanan; histamin, interlökin-31, lökotrien B4 ve P maddesi gibi çeşitli bağışıklık araçlarıyla indüklenerek miyelinsiz C- fiberleriyle taşınan bir histir [49]. Sinirlerde bulunan CB1 reseptörleri ve bağışıklık sisteminde bulunan CB2 reseptörlerinin kaşıntıda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ginseng, havuç ve maydanozda bulunan falcarninol adlı, deri alerji testlerinde de kullanılan iritan madde; keratinosid hücrelerdeki CB1 reseptörlerine antagonist olarak etki ederek interlökin (IL)-8 ve monosit kemotaktik protein 1 gibi proinflatuar sitokinlerin artışına neden olmaktadır [50]. Başka bir çalışmada, kutanöz sinir liflerindeki CB1 ve CB2 reseptörlerine ligand bağlanmasıyla kaşıntı hissinin azaltıldığı belirlenmiştir [51]. Ayrıca kannabinoidler, TRP (*Transient Receptor Potential*) iyon kanallarıyla da kaşıntı hissini düzenlemektedirler [52, 53].

Fare modellerinde yapılan çalışmalar, kaşıntıyla ilişkili yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) enziminin, THC ya da anandamid ile CB1 reseptörünün aktive edilerek baskılanabileceğini göstermiştir [54, 55]. Dahası, ağızdan alınan seçici yapay CB2 reseptör agonistinin hayvan modellerinde kaşınmayı inhibe ettiği [56], başka bir çalışmada da yapay CB2 reseptör antagonisti olan JT-907'nin farelerde kaşınmanın baskılanmasına yol açtığı belirlenmiştir [57]. Sistemik olarak THC verilen farelerde de kaşınmanın azaldığı tespit edilmiştir [55].

THC'den 100 ila 800 kat daha etkin olan yapay kannabinoid HU-210'un [58], insanlarda histamin kaynaklı kaşıntıyı yatıştırdığı ortaya konmuştur [51]. Palmitoylethanolamide (PEA) içeren topikal yumuşatıcı merhem; *prurigo nodularis*, nörodermatit, atopik dermatit, asteatotik dermatit hastalarına ek olarak tanımlanmamış kaşıntılara da iyi geldiği belirlenmiştir [59–61]. PEA'nın topikal olarak uygulanmasıyla hemodiyaliz hastalarının üremik kaşıntılarında da azalma görülmüştür [62].

Epilepside Kannabinoidlerin Kullanımı

Epilepsi; serebral korteksteki anormal, aşırı ve eş zamanlı boşalımmlarla gerçekleşen; tarih boyunca çeşitli batıl inançlar yüklenip farklı ritüellerle tedavi edilmeye çalışılmasının yanı sıra günümüzde de kullanıldığı gibi kenevir kökenli ilaçlarla tedavi edilmeye çalışılan bir rahatsızlıktır.

Bitki kaynaklı kannabinoidlerden THC'nin epilepsi önleyici etkinliği, psikoaktif etkinliklerine de neden olan CB1 reseptörü üzerindeki etki ile sağlanırken, CBD'nin epilepsi önleyici etkinliğinin asıl nedeninin endokannabinoid reseptörlerine gösterdiği düşük afiniteden ziyade anandamidin parçalanmasını bloke ederek düzenlemesi, nonselektif katyon kanal aktivasyonu, GPR55 (*orphan G- protein coupled receptor*) antagonist etkisi, anormal sodyum kanallarını hedeflemesi, T-tipi kalsiyum kanallarını blokajı, adenosin reseptörlerini düzenlemesi, voltaja bağlı anyon seçici kanal proteini 1 (VDAC1) ve tümör nekroz faktör alfa ile etkileşimi gibi diğer mekanizmalar sayesinde olabileceği düşünülmektedir [63].

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2018 yılında, çocukluk çağında başlayarak sık krizlere ve zihinsel gelişimde bozukluğa neden olan epileptik ensefalopati grubundaki Lennox-Gastaut ve Dravet sendromlarının tedavisi için oral yolla alınan, kenevirden elde edilme saf formda CBD içeren Epidiolex'in kullanımını onaylamıştır [64].

Mide-Bağırsak Rahatsızlıklarında Kannabinoidlerin Kullanımı

CB1 bağırsakta, miyenterik ve submukozal sinir hücreleri başta olmak üzere, epitel hücreleri gibi sinir hücresi olmayan hücrelerde de eksprese edilirken [65]; CB2 ise az miktarda miyenterik ve submukozal sinir hücrelerinde olan ekspresyonuna ek olarak yangı ve epitel hücrelerinde de ifade edilmektedir [66, 67].

Kenevir eskiden hamilelerde mide bulantısı ve kusmaya karşı kullanılmasına rağmen, daha sonra yapılan çalışmalar aslında kenevirin bu durumu daha da kötüleştirdiğini göstermiştir [68].

Yapay bir THC ve CB1 ile CB2'nin seçici olmayan agonisti olan dronabinol (Marinol), özellikle kadınlarda katı maddelerin gastrik boşaltımını geciktirmektedir [69]. Hayvan deneyleri ve *in vitro* denemeler, kannabinoidlerin kolon kasılmasını engellediğini göstermiştir [70].

Pankreas

CB1 ve CB2, endokrin pankreasın alfa ve beta hücrelerinde ifade edilerek insülin salınımına yardım eder [71]. Cerulein kaynaklı pankreatiti olan farelerde, CB1'in etkinleştirilmesi hastalık etkinliğini azaltırken, gastrit modellerinde CB1 agonistleri koruyucu etki göstermişlerdir [72]. Aksine akut pankreatiti olan farelerde CB1 ve CB2 agonistleri veya CB2'nin selektif agonistleri acıyı, acı bağlantılı davranışları, yangıyı ve doku hasarını azaltmıştır [73]. *In vitro* pankreatik kanser modellerinde yapılan çalışmalarda kannabinoidlerin büyüme karşıtı ve proapoptotik özellikler gösterdiği görülmüştür [74].

Karaciğer

Sağlıklı karaciğerlerde CB1, endotel hücreler ve hepatositlerde; CB2 ise Kupffer hücrelerinde ifade edilir. 2-AG ve anandamidin karaciğer hastalıklarının gelişiminde rolleri vardır [75]. Bu endokannabinoidler; CB2'ye bağlanarak Kupffer hücreleri tarafından kontrol edilen yangı yanıtını engeller, suskun karaciğer yıldızsı hücrelerini etkinleştirerek fibrojenезini ve CB1 ile hepatositlerin apoptotik yollarını teşvik eder, 2-AG'nin CB1'e bağlanması ile hepatositlerin lipojenezini ve hepatik steatozunu yani karaciğer yağlanmasını artırır [76].

Hepatit B (HBV) enfeksiyonlu hastalarda fibrozisten etkilenen, etkinleşmiş hepatik yıldızsı hücreler tarafından ifade edilen CB1 ve CB2 reseptörlerinin [77] sayısında artış gözlenmiştir [78].

Kanserde Kannabinoid Kullanımı

Her insanın kanseri özgün genetik değişiklikler içermektedir. Kanser ilerledikçe yeni değişiklikler de eklenmektedir. Dahası aynı tümördeki farklı hücreler birbirinden ayrı genetik değişikliklere sahip olabilirler.

Kanserli dokuların tedavisinde kannabinoid kullanımı için, bu dokuların endokannabinoid sinyalle uyarılabilecek reseptör ve mekanizmalara sahip olması gerekmektedir. Bu nedenle, uygun tedavi yöntemi belirlenirken her bir kanserin karakteristik özelliklerinin dikkate alınması gerekmektedir.

Bir sentetik kannabinoid olan WIN55,212-2'nin seçici bir şekilde pankreatik kanserli hücrelerde apoptoza yol açması, kannabinoidlerin kanser hücrelerine seçici apoptotik etkisi olduğunu göstermiştir. CB1 antagonisti rimonabant ile gemcitabinin birlikte kullanımı da tek başına kullanıma göre tümör büyümesini azaltmıştır [79].

Tedavi yöntemi olarak kannabinoidlerin düşünülebilmesi için hedeflenen dokunun kannabinoid reseptörü ifadesi gerekmektedir. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda murin meme karsinoma hücre hattı olan 4T1'in tespit edilebilecek seviyelerde CB1 ve CB2 reseptörü ifade etmediği ve THC sitotoksitesine dirençli oldukları hatta THC uygulanmasının Th2 ilişkili sitokinlerin artmasıyla hücre aracılı Th1 yanıtını baskılayan IL-4 ve IL-10 üretimini arttırarak tümör büyümesi ve metastaza yol açtığı bulunmuştur [80].

CBD'nin LNCaP, 22RV1 (androjen reseptörü olan), DU-145 ve PC-3 (androjen reseptörü olmayan) karsinoma hücre hatlarının üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada, hücre canlılığını düşürdüğü gösterilmiştir. CBD'nin bikalutamid ve dosetaksel gibi prostat karsinoması standart ilaçlarıyla birlikte kullanılmasında, LNCaP ve DU-145

ksenogreft tümörüne karşı daha etkili olduğu görülmüştür. Tek başına kullanımında ise LNCaP'ta ksenogreft boyutunu küçültmüştür [81].

CBD'nin kanser ilacı olan Paklitaksel (PTX) ile kullanılmasının yumurtalık kanserinde hem *in vitro* hem *in ovo* uygulamalarda daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Poli(laktik-ko-glikolik asit) (PGLA)-mikropartikülleriyle birlikte uygulanan CBD, PTX ve ikisinin kombinasyonunun tümör büyümesini engellemede daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir [82, 83].

SONUÇ

İnsanlar avcı-toplayıcı yaşam tarzını benimsedikleri zamanlardan beri kenevirin etkilerini görerek bu bitkiyi binlerce yıl boyunca ağrı kesici ve haz verici olarak tedavilerinde ve ritüellerinde kullanagelmışler, neolitikten itibaren medeniyet için önemli olan tahıl ve bakliyatlarla birlikte erken dönemde evcilleştirmişlerdir. Bilinen bu etkilerinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda kenevirin etken maddeleri, bu maddelerin etkilediği reseptörler ve bu reseptörlerin ligandları keşfedilmiştir. Yapılan bu keşiflerle çeşitli sistem, organ ve dokularda bulunan reseptörlerle endokannabinoid sinyalleşmenin vücuttaki düzenleyici rolleri bulunmuştur. Bu sinyalleşmede meydana gelen bozulmalar hastalık ve rahatsızlıklara neden olabilirken, kimi hastalıkları hafifletmek için vücudun endokannabinoid sinyalleşmede yaptığı düzenlemeler bu hastalıklarla ilişkili semptomları açığa çıkarabilmektedir. Hastalık veya semptomları giderebilmek için endokannabinoid seviyelerinde yapılmak istenen değişiklikler, kişiye dışarıdan kannabinoid vermekle olabileceği gibi endokannabinoid yapım ve yıkımını düzenleyici ilaçlarla da sağlanabilme potansiyeline sahiptir. Bu kapsamda bitki kökenli ve yapay birçok kannabinoidin yanı sıra çeşitli seçicilik ve afiniteye sahip olan hayvan zehirleri ve yine hayvansal peptid benzeri kannabinoidler de keşfedilmiştir.

Endokannabinoid seviyelerinin düzenlenmesi için bulunan madde ve yöntemler *in vitro* ve *in vivo* koşullarda denenmelerine rağmen, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan ilaçların sayısı sınırlıdır. Bu ilaçlar Epidiolex, Marinol, Syndros ve Cesamet'tir. Epidiolex; Lennox-Gastaut sendromu, Dravet sendromu ve tüberoz skleroz kompleksi hastalarında görülen nöbetlerde kullanım için onaylanan CBD'nin saf formunu içeren bir ilaçtır. Marinol ve Syndros, AIDS hastalarında görülen anoreksik kilo kaybı tedavisinde kullanım için onaylanan kenevirdeki psikoaktif madde olan THC'nin yapay bir analogu olan dronabinol etken maddesini içeren bir ilaçtır. Cesamet de THC'nin kimyasal olarak kendisine benzeyen yapay bir analogu olan nabilon içerir. FDA tarafından onay alamamasına rağmen Avrupa ve Brezilya'da onaylanan CB1 reseptörünün ters agonisti olan rimonabant (Acomplia/Zimulti), kimi psikiyatrik yan etkileri nedeniyle bu iki pazardan da çekilmiştir. Endokannabinoid sistemin özellikle CB1 reseptörünü hedefleyen ilaçların merkezi sinir sisteminde istenmeyen psikoaktif etkilere neden olma potansiyeli, bu ilaçların kan beyin bariyerini göz önünde bulundurarak geliştirilmelerini ve uzun klinik deneylerden geçmelerini zorunlu kılmıştır.

Kenevire karşı olan önyargının zamanla aşılmasıyla artan kenevir araştırmalarının sonucunda kenevir etken maddelerinin psikoaktif özelliklerinden kaynaklı yan etkilerinin aşılması ve daha fazla ilacın pazara girmek için onay alması gelecekte mümkün görülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Howlett, A.C., Breivogel, C.S., Childers, S.R., Deadwyler, S.A., Hampson, R.E., Porrino, L.J. (2004): Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 47(??): 345–358
- [2] Rezende B, Alencar AKN, de Bem GF, Fontes-Dantas FL, Montes GC (2023): Endocannabinoid System: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Pharmaceutics* 2023, Vol 16, Page 148 16:148. <https://doi.org/10.3390/PH16020148>
- [3] Tao R, Li C, Jaffe AE, Shin JH, Deep-Soboslay A, Yamin R, Weinberger DR, Hyde TM, Kleinman JE (2020): Cannabinoid receptor CNR1 expression and DNA methylation in human prefrontal cortex, hippocampus and caudate in brain development and schizophrenia. *Transl Psychiatry* 10:158. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0832-8>
- [4] LaFrance EM, Stueber A, Glodosky NC, Mauzay D, Cuttler C (2020): Overbaked: assessing and predicting acute adverse reactions to Cannabis. *J Cannabis Res* 2:1–10
- [5] Kano M (2014): Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. *Proceedings of the Japan Academy, Series B* 90:235–250
- [6] Maccarrone M, Bab I, B\`iró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, Konje JC, Kunos G, Mechoulam R, Pacher P, others (2015): Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci* 36:277–296
- [7] Zou S, Kumar U (2018): Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 19:833
- [8] Rozenfeld R (2011): Type I cannabinoid receptor trafficking: all roads lead to lysosome. *Traffic* 12:12–18
- [9] Bénard G, Massa F, Puente N, Lourenço J, Bellocchio L, Soria-Gómez E, Matias I, Delamarre A, Metna-Laurent M, Cannich A, others (2012): Mitochondrial CB1 receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat Neurosci* 15:558–564
- [10] Koch M, Varela L, Kim JG, Kim JD, Hernández-Nuño F, Simonds SE, Castorena CM, Vianna CR, Elmquist JK, Morozov YM, others (2015): Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding. *Nature* 519:45–50
- [11] Ma L, Jia J, Niu W, Jiang T, Zhai Q, Yang L, Bai F, Wang Q, Xiong L (2015): Mitochondrial CB1 receptor is involved in ACEA-induced protective effects on neurons and mitochondrial functions. *Sci Rep* 5:12440
- [12] Hebert-Chatelain E, Desprez T, Serrat R, Bellocchio L, Soria-Gomez E, Busquets-Garcia A, Pagano Zottola AC, Delamarre A, Cannich A, Vincent P, others (2016): A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature* 539:555–559
- [13] Atwood BK, Mackie K (2010): CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *Br J Pharmacol* 160:467–479
- [14] Brailoiu GC, Deliu E, Marcu J, Hoffman NE, Console-Bram L, Zhao P, Madesh M, Abood ME, Brailoiu E (2014): Differential activation of intracellular versus plasmalemmal CB2 cannabinoid receptors. *Biochemistry* 53:4990–4999

- [15] De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, Stott CG, Di Marzo V (2011): Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol* 163:1479–1494. <https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.2010.01166.X>
- [16] Felder CC, Joyce KE, Briley EM, Mansouri J, Mackie K, Blond O, Lai Y, Ma AL, Mitchell RL (1995): Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol Pharmacol* 48:443–450
- [17] Basavarajappa BS (2007): Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism. *Protein Pept Lett* 14:237–246
- [18] Chapman KD (2000): Emerging physiological roles for N-acylphosphatidylethanolamine metabolism in plants: signal transduction and membrane protection. *Chem Phys Lipids* 108:221–229. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(00\)00198-5](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(00)00198-5)
- [19] Ueda N, Okamoto Y, Tsuboi K (2005): Endocannabinoid-Related Enzymes as Drug Targets with Special Reference to N-Acylphosphatidylethanolamine-Hydrolyzing Phospholipase D. *Curr Med Chem* 12:1413–1422. <https://doi.org/10.2174/0929867054020918>
- [20] Ueda N (2002): Endocannabinoid hydrolases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 68–69:521–534. [https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(02\)00053-9](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(02)00053-9)
- [21] Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almog S, Martin BR, Compton DR, others (1995): Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 50:83–90
- [22] Sugiura T, Kodaka T, Kondo S, Tonegawa T, Nakane S, Kishimoto S, Yamashita A, Waku K (1996): 2-Arachidonoylglycerol, a putative endogenous cannabinoid receptor ligand, induces rapid, transient elevation of intracellular free Ca²⁺ in neuroblastoma glioma hybrid NG108-15 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 229:58–64
- [23] Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, Yamashita A, Waku K (1995): 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 215:89–97
- [24] Bisogno T, Berrendero F, Ambrosino G, Cebeira M, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ, Di Marzo V (1999): Brain regional distribution of endocannabinoids: implications for their biosynthesis and biological function. *Biochem Biophys Res Commun* 256:377–380
- [25] Sugiura T, Kobayashi Y, Oka S, Waku K (2002): Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* 66:173–192
- [26] Van Egmond N, Straub VM, Van Der Stelt M (2021): Targeting Endocannabinoid Signaling: FAAH and MAG Lipase Inhibitors. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-030220-112741> 61:441–463. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PHARMTOX-030220-112741>
- [27] Cannabichromene | C₂₁H₃₀O₂ | CID 30219 - PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/30219>. Accessed 26 Mar 2025

- [28] Cannabigerol | C₂₁H₃₂O₂ | CID 5315659 - PubChem.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5315659>. Accessed 26 Mar 2025
- [29] Cannabinol | C₂₁H₂₆O₂ | CID 2543 - PubChem.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2543>. Accessed 26 Mar 2025
- [30] Cannabidiol | C₂₁H₃₀O₂ | CID 644019 - PubChem.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644019>. Accessed 26 Mar 2025
- [31] Dronabinol | C₂₁H₃₀O₂ | CID 16078 - PubChem.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16078>. Accessed 26 Mar 2025
- [32] Tetrahydrocannabivarin | C₁₉H₂₆O₂ | CID 93147 - PubChem.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/93147>. Accessed 26 Mar 2025
- [33] Narouze SN (2021): Cannabinoids and pain: mechanisms of action. In: Cannabinoids and Pain. Springer, pp 191–204
- [34] MacLennan SJ, Reynen PH, Kwan J, Bonhaus DW (1998): Evidence for inverse agonism of SR141716A at human recombinant cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Br J Pharmacol* 124:619–622
- [35] de Almeida DL, Devi LA (2020): Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect* 8:e00682
- [36] Ribeiro A, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, Vitoretti LB, Mariano-Souza DP, Quinteiro-Filho WM, Akamine AT, Almeida VI, Quevedo J, Dal-Pizzol F, others (2012): Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: Role for the adenosine A_{2A} receptor. *Eur J Pharmacol* 678:78–85
- [37] Clarke H, Roychoudhury P, Narouze SN (2021): Other Phytocannabinoids. *Cannabinoids and Pain* 87–92. https://doi.org/10.1007/978-3-030-69186-8_12/COVER
- [38] Marzo V Di, Petrocellis L De (2006): Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 57:553–574
- [39] Rinaldi-Carmona M, Barth F, Héaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, Martinez S, Maruani J, Néliat G, Caput D, others (1994): SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 350:240–244
- [40] Anthony AT, Rahmat S, Sangle P, Sandhu O, Khan S (2020): Cannabinoid receptors and their relationship with chronic pain: a narrative review. *Cureus* 12:
- [41] Katsuyama S, Mizoguchi H, Kuwahata H, Komatsu T, Nagaoka K, Nakamura H, Bagetta G, Sakurada T, Sakurada S (2013): Involvement of peripheral cannabinoid and opioid receptors in β -caryophyllene-induced antinociception. *European journal of pain* 17:664–675
- [42] Kuster JE, Stevenson JI, Ward SJ, D'Ambra TE, Haycock DA (1993): Aminoalkylindole binding in rat cerebellum: selective displacement by natural and synthetic cannabinoids. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 264:1352–1363

- [43] Ferraro L, Tomasini MC, Gessa GL, Bebe BW, Tanganelli S, Antonelli T (2001): The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 regulates glutamate transmission in rat cerebral cortex: an in vivo and in vitro study. *Cerebral Cortex* 11:728–733
- [44] Compton DR, Gold LH, Ward SJ, Balster RL, Martin BR (1992): Aminoalkylindole analogs: cannabimimetic activity of a class of compounds structurally distinct from delta 9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 263:1118–1126
- [45] Zhang Q, Ma P, Iszard M, Cole RB, Wang W, Wang G (2002): In Vitro Metabolism of R (+)-[2, 3-Dihydro-5-methyl-3-[(morpholinyl) methyl] pyrrolo [1, 2, 3-de] 1, 4-benzoxazinyl]-(1-naphthalenyl) methanone mesylate, a Cannabinoid Receptor Agonist. *Drug metabolism and disposition* 30:1077–1086
- [46] Chelliah MP, Zinn Z, Khuu P, Teng JMC (2018): Self-initiated use of topical cannabidiol oil for epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol* 35:e224–e227. <https://doi.org/10.1111/PDE.13545>
- [47] Phan NQ, Siepmann D, Gralow I, Ständer S (2010): Adjuvante topische Therapie mit einem Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten bei postzosterischer Neuralgie im Gesicht. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 8:88–91. https://doi.org/10.1111/J.1610-0387.2009.07213_SUPP.X
- [48] Maida V, Corban J (2017): Topical Medical Cannabis: A New Treatment for Wound Pain—Three Cases of Pyoderma Gangrenosum. *J Pain Symptom Manage* 54:732–736. <https://doi.org/10.1016/J.JPAINSYMMAN.2017.06.005>
- [49] Andersen HH, Elberling J, Arendt-Nielsen L (2015): Human Surrogate Models of Histaminergic and Non-histaminergic Itch. *Acta Derm Venereol* 95:771–777. <https://doi.org/10.2340/00015555-2146>
- [50] Leonti M, Casu L, Raduner S, Cottiglia F, Floris C, Altmann KH, Gertsch J (2010): Falarinol is a covalent cannabinoid CB1 receptor antagonist and induces pro-allergic effects in skin. *Biochem Pharmacol* 79:1815–1826. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2010.02.015>
- [51] Dvorak M, Watkinson A, McGlone F, Rukwied R (2003): Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflammation Research* 52:238–245. <https://doi.org/10.1007/S00011-003-1162-Z/METRICS>
- [52] Muller C, Morales P, Reggio PH (2019): Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front Mol Neurosci* 11:487
- [53] Ambrosino P, Soldovieri MV, Russo C, Taglialatela M (2013): Activation and desensitization of TRPV1 channels in sensory neurons by the PPAR α agonist palmitoylethanolamide. *Br J Pharmacol* 168:1430–1444. <https://doi.org/10.1111/BPH.12029>
- [54] Schlosburg JE, O’Neal ST, Conrad DH, Lichtman AH (2011): CB1 receptors mediate rimonabant-induced pruritic responses in mice: Investigation of locus of action. *Psychopharmacology (Berl)* 216:323–331. <https://doi.org/10.1007/S00213-011-2224-5/FIGURES/5>

- [55] Schlosburg JE, Boger DL, Cravatt BF, Lichtman AH (2009): Endocannabinoid Modulation of Scratching Response in an Acute Allergenic Model: A New Prospective Neural Therapeutic Target for Pruritus. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 329:314–323. <https://doi.org/10.1124/JPET.108.150136>
- [56] Odan M, Ishizuka N, Hiramatsu Y, Inagaki M, Hashizume H, Fujii Y, Mitsumori S, Morioka Y, Soga M, Deguchi M, Yasui K, Arimura A (2012): Discovery of S-777469: An orally available CB2 agonist as an antipruritic agent. *Bioorg Med Chem Lett* 22:2803–2806. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2012.02.072>
- [57] Maekawa T, Nojima H, Kuraishi Y, Aisaka K (2006): The cannabinoid CB2 receptor inverse agonist JTE-907 suppresses spontaneous itch-associated responses of NC mice, a model of atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol* 542:179–183. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2006.05.040>
- [58] Devane WA, Breuer A, Sheskin T, Jaerbe TUC, Eisen MS, Mechoulam R (1992): A novel probe for the cannabinoid receptor. *J Med Chem* 35:2065–2069
- [59] Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J (2008): Adjuvant treatment of atopic eczema: Assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 22:73–82. <https://doi.org/10.1111/J.1468-3083.2007.02351.X>
- [60] Ständer S, Reinhardt HW, Luger TA (2006): Topische cannabinoidagonisten. Eine effektive, neue möglichkeit zur behandlung von chronischem pruritus. *Hautarzt* 57:801–807. <https://doi.org/10.1007/S00105-006-1180-1/FIGURES/5>
- [61] Yuan C, Wang XM, Guichard A, Tan YM, Qian CY, Yang LJ, Humbert P (2014): N-palmitoylethanolamine and N-acetyethanolamine are effective in asteatotic eczema: Results of a randomized, double-blind, controlled study in 60 patients. *Clin Interv Aging* 9:1163–1169. <https://doi.org/10.2147/CIA.S65448>
- [62] Szepietowski JC, Szepietowski T, Reich A (2005): Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipids with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: A preliminary study. *Acta Dermatovenereologica Croatica* 13:97–103
- [63] Gaston TE, Szaflarski JP (2018): Cannabis for the treatment of epilepsy: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 18:1–9
- [64] Cannabis (Marijuana) and Cannabinoids: What You Need To Know | NCCIH. <https://www.nccih.nih.gov/health/cannabis-marijuana-and-cannabinoids-what-you-need-to-know>. Accessed 27 Sep 2023
- [65] Camilleri M (2018): Cannabinoids and gastrointestinal motility: pharmacology, clinical effects, and potential therapeutics in humans. *Neurogastroenterology & Motility* 30:e13370
- [66] Duncan M, Mouihate A, Mackie K, Keenan CM, Buckley NE, Davison JS, Patel KD, Pittman QJ, Sharkey KA (2008): Cannabinoid CB2 receptors in the enteric nervous system modulate gastrointestinal contractility in lipopolysaccharide-treated rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 295:G78–G87

- [67] Wright KL, Duncan M, Sharkey KA (2008): Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. *Br J Pharmacol* 153:263–270
- [68] Young-Wolff KC, Sarovar V, Tucker L-Y, Avalos LA, Alexeeff S, Conway A, Armstrong MA, Weisner C, Campbell CI, Goler N (2019): Trends in marijuana use among pregnant women with and without nausea and vomiting in pregnancy, 2009–2016. *Drug Alcohol Depend* 196:66–70
- [69] Esfandiyari T, Camilleri M, Ferber I, Burton D, Baxter K, Zinsmeister AR (2006): Effect of a cannabinoid agonist on gastrointestinal transit and postprandial satiation in healthy human subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterology & Motility* 18:831–838
- [70] Hornby PJ, Prouty SM (2004): Involvement of cannabinoid receptors in gut motility and visceral perception. *Br J Pharmacol* 141:1335–1345
- [71] Juan-Picó P, Fuentes E, Bermudez-Silva FJ, Díaz-Molina FJ, Ripoll C, de Fonseca FR, Nadal A (2006): Cannabinoid receptors regulate Ca²⁺ signals and insulin secretion in pancreatic β -cell. *Cell Calcium* 39:155–162
- [72] Dembinski A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Dembinski M, Cieszkowski J, Pawlik WW, Konturek SJ, Tomaszewska R, Hladki W, Konturek PC (2006): Cannabinoids in acute gastric damage and pancreatitis. *Journal of Physiology and Pharmacology* 57:137
- [73] Michalski CW, Laukert T, Sauliunaite D, Pacher P, Bergmann F, Agarwal N, Su Y, Giese T, Giese NA, B tkai S, others (2007): Cannabinoids ameliorate pain and reduce disease pathology in cerulein-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology* 132:1968–1978
- [74] Sharafi G, He H, Nikfarjam M (2019): Potential use of cannabinoids for the treatment of pancreatic cancer. *J Pancreat Cancer* 5:1–7
- [75] Caraceni P, Domenicali M, Bernardi M (2008): The endocannabinoid system and liver diseases. *J Neuroendocrinol* 20:47–52
- [76] Argemi J, Bataller R (2020): Hepatocyte–stellate cell synapse in alcohol-induced steatosis: another role for endocannabinoids. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17:5–6
- [77] H zode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani E-S, Pawlostky J-M, Dhumeaux D, Lotersztajn S, Mallat A (2005): Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 42:63–71
- [78] Dai E, Zhang L, Ye L, Wan S, Feng L, Qi Q, Yao F, Li Z (2017): Hepatic expression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 correlate with fibrogenesis in patients with chronic hepatitis B. *International Journal of Infectious Diseases* 59:124–130
- [79] Carracedo A, Lorente M, Egia A, Bl zquez C, Garc  a S, Giroux V, Malicet C, Villuendas R, Gironella M, Gonz lez-Feria L, others (2006): The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell* 9:301–312
- [80] McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS (2005): Δ -9-tetrahydrocannabinol enhances breast cancer growth and metastasis by suppression of the antitumor immune response. *The Journal of Immunology* 174:3281–3289

- [81] De Petrocellis L, Ligresti A, Schiano Moriello A, Iappelli M, Verde R, Stott CG, Cristino L, Orlando P, Di Marzo V (2013): Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *Br J Pharmacol* 168:79–102
- [82] Mangal N, Erridge S, Habib N, Sadanandam A, Reebye V, Sodergren MH (2021): Cannabinoids in the landscape of cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 147:2507–2534
- [83] Fraguas-Sánchez AI, Fernández-Carballido A, Simancas-Herbada R, Martin-Sabroso C, Torres-Suárez AI (2020): CBD loaded microparticles as a potential formulation to improve paclitaxel and doxorubicin-based chemotherapy in breast cancer. *Int J Pharm* 574:118916