Az endokannabinoid rendszer: receptoroktól a terápiáig

Bába László-István¹, Kolcsár Melinda¹, Hack Beatrix², Gáll Zsolt¹, Kun Imre Zoltán³

¹Marosvásárhelyi Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Farmakológia és Klinikai gyógyszerészet tanszék

²Marosvásárhelyi Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Általános Orvosi Kar

³Marosvásárhelyi Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Doktori Iskola

AUTHOR AFFILIATION

¹University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology of Targu Mures, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy.

²University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology of Targu Mures, Faculty of Medicine.

³University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology of Targu Mures, Doctoral School.

CORRESPONDING AUTHOR

Kolcsár Melinda

Institution, Department: University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology of Targu Mures, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy. Postal address (international): Targu Mures, Gheorghe Marinescu street, No.38, Romania
Email: melinda.kolcsar@umfst.ro

ARTICLE HISTORY

Received: 3-Feb-2019

Accepted: 2-Apr-2019

DOI: 10.2478/orvtudert-2019-0002

The endocannabinoid system: from the receptors to therapy

ABSTRACT

The endocannabinoid system (ECS) received a lot of attention ever since its discovery. Advancements of the last three decades have shown that there are numerous mechanisms by which the ECS regulates the energy metabolism. These can either be central (regulating appetite and calorie expenditure) or peripheral (adipocyte-specific and other) mechanisms. The current review highlights some of the most important observations leading to the discovery of the ECS first, followed by a part detailing the synthesis and transport of these mediators, the receptor types and second messenger systems involved. The next part is dedicated to the mechanisms by which this system regulates the energy metabolism. Lastly, the drugs that reached the clinical phase and the main targets and strategies for future drug development will be reviewed.

Keywords: endocannabinoid system, metabolism, central and peripheral mechanism, appetite regulation, adipogenesis.

KIVONAT

Az endokannabinoid rendszer (ECR) felfedezése óta igen nagy érdeklődéssel övezett kutatási terület. Mint azt az elmúlt három évtized kutatási eredményei is alátámasztják, az endokannabinoidok alapvetően befolyásolják az energiamérleget, úgy centrális (az étvágy és az energiafelhasználás szabályozása), mint perifériás (zsírsejt-specifikus és egyéb) mechanizmusok által. Jelen összefoglaló előbb egy rövid történeti áttekintést nyújt, majd részleteiben mutatja be ezen neuromediátorok szintézisét, a receptoraik altípusait és az ahhoz kapcsolódó másodlagos hírvivőrendszereket, valamint a transzportfolyamatokat. Végül rávilágít a legfontosabb energiaháztartással kapcsolatos mechanizmusokra, a potenciális farmakológiai célpontokra, valamint a gyógyszerkutatás legújabb eredményeire.

Kulcsszavak: endokannabinoid rendszer, metabolizmus, központi és perifériás mechanizmusok, étvágy szabályozás, adipogenezis.

1. Bevezető: az endokannabinoid rendszer és ennek szerepe az energiamérleg szabályozásában

1.1. Rövid történeti áttekintés

Annak ellenére, hogy a kender, mint haszonnövény, ősidők óta ismert és használt, hatóanyagát egészen a huszadik század második feléig homály övezte. Ennek oka, hogy a fő pszichoaktív hatóanyaga, a Δ^9 -THC (THC - *tetrahydrocannabinol*) nehezen izolálható, így ez csak 1964-ben sikerült Gaoni és Mechoulamnak. Az utóbbi szerző nevéhez fűződik a másik, pszichoaktív hatásoktól mentes hatóanyag, a kannabidiol (CBD), szerkezetének és sztereokémiájának feltárása [1, 2], valamint THC szerkezetének leírása is [3]. A következő nagy előrelépés az THC receptorának felfedezése volt, melyhez tritiummal jelzett izotópos vizsgálatok segítettek a Devane által vezetett csoportot 1988-ban [4]. A receptor klónozására 1992-ben került sor, ma ezt kannabinoid receptor-1-ként (CB1) ismerjük, majd egy évre rá a másik receptort is felfedezték, amely kannabinoid receptor-2-ként (CB2) ismert. Az endogén ligandumok felfedezése egy lipidfrakció izolálásával kezdődött, melynek nagy affinitása volt a receptorhoz [5]. Az utólagos szerkezetvizsgálatok során kiderült, hogy az arachidonsav etanolaminjáról (AEA) van szó [5]. E mediátort anandamid néven is ismerik, a szanszkrit eredetű ananda szó jelentése nyugalom, boldogság. A másik fontos EC (endokannabinoid) mediátor a szintén arachidonsav metabolit, 2-arachidonol-glicerol (2-AG). Ennek felfedezéséhez a CB2 receptor endogén ligandumának kutatása vezetett. A két említett mediátoron kívül még egy sor más endogén molekuláról feltételezik, hogy az ECR mediátorai. Említésre érdemes az oleoil-etanol-amid (OEA), melynek szintézisében és lebontásában is ugyanazok az enzimek vesznek részt, mint az előző két mediátoréban. Elsődleges különbség az első két mediátorhoz képest az, hogy míg az AEA és a 2-AG neuromediátorok, addig az OEA bélhormonként fogható fel [6].

1. 2. Receptorok, mediátorok, inaktiváció és újrafelvétel

Mindkét ismert CB receptor a G-fehérjékhez kapcsolt receptor szupercsaládba tartozik és viszonylag kis szekvencia homológiával rendelkeznek [7]. A CB1 receptor az eddigi kutatások alapján az emlősgagyban legsűrűbben előforduló receptorok közé tartozik, úgymond leginkább idegszövet-specifikus, ugyanakkor a periférián is megtalálható, de jóval kevésbé expresszált [8]. A CB2 receptor

lokalizációját tekintve leginkább perifériásan expresszált, főleg az immunsejtekben, de a vöröscsontvelőben, májban, hasnyálmirigyben, csontszövetben szintén megtalálható [9]. Mindkét CB receptor G_i fehérjével kapcsolt, így aktiválódásuk nyomán az adenilát-cikláz (AC) enzim aktivitása csökken, s így a ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) koncentrációja is [10]. Ez a proteinkináz-A (PK-A) aktivitását csökkenti és ennek következtében a Ca^{2+} csatorna zárását, illetve a K^+ csatorna nyitását okozza, gátló hatást eredményezve [11]. Ezenkívül leírták már a direkt (cAMP független) Ca^{2+} csatorna gátlást és K^+ nyitást, mely szintén gátló hatást közvetít [11]. Emellett kimutattak egy sor más jelátviteli útvonalat is, mint a mitogén-aktivált protein kináz (MAPK), de közöltek eredményeket a PPAR γ aktivációjáról vagy G_q , G_o jelátvitelről is [12]. Az EC transzmisszió érdekessége az, hogy leginkább retrográd irányban érvényesül, azaz a poszt-szinaptikus neuron által felszabadított mediátor gátolja a preszinaptikus neuront, s így ebből a későbbi transzmitter leadást (**1. ábra**) [8, 10, 11]. A receptorok élettani működését tovább bonyolítja, hogy ezek homo- illetve heterodimereket képeznek, mi több, magasabbrendű oligomereket is leírtak már [12]. Ezek keretében jellemzően a CB1 receptor más receptorokkal együtt található. A heteroreceptor-komplexek összetételében leírták a CB2, D_2 , A_{2A} , μ -opioid receptor, GABA $_B$, angiotenzin (AT2) receptorokat. Ezek élettani jelentőségéről egyelőre keveset tudunk, feltételezhetően a CB1 receptorok az említett rendszerek modulációjában vesznek részt [12].

Mindkét EC szintézise lipid természetű előanyagokból történik, de a két mediátor különböző reakciók során alakul ki. Az anandamid szintézisének jelenleg három útvonala ismert, ezek a következők [13]:

1. Az N-arachidonol lizofoszfátidil-etanolamin (NAPE) direkt hidrolízise. Ezt a reakciót az N-arachidonol foszfátidil-etanolamin foszfolipáz-D katalizálja (NAPE-PLD).
 2. Háromlépéses szintézis: a NAPE kétszeres deacilezése, majd a keletkező glicerofoszfátidiletanolamin hidrolízise glicerofoszfó-dehidrogenáz-1 (GDE1) enzim által.
 3. Kétlépéses szintézis a NAPE hidrolíziséből, melyet a foszfolipáz C (PLC) enzim katalizál, ennek eredményeképp foszfoanandamid keletkezik. Ez utólagos defosforilációval foszfátázok hatására anandamiddá alakul.
- Az összefonódó szintetikus útvonalak jelentősége még homályos, de ezek vélhetően a szubsztrát-hozzáférhetőség szerint, illetve szövetspecifikus módon szintetizálják a kellő mennyiségű mediátort [13]. A 2-AG jelenlegi

1. ábra. A kannabinoid neurotransmisszió. Az ábrán látható a három legfontosabb mechanizmus, mely az intracelluláris kalciumszint növekedését kiválthatja (1): az ioncsatornák, metabotrop vagy ionotrop receptorok aktivációja. Az emelkedett intracelluláris kalciumszint beindítja az EC-k termelését, mely Ca^{2+} érzékeny enzimek hatására történik, on-demand (2). A mediátorok elérik a célsejtet, mely jellemzően preszinaptikusan található (3). Az EC-k aktiválhatnak ioncsatornákat is, mint például a TRPV1 (4), de specifikus metabotrop membránreceptoruk is van: CB1/2 (5). Ezek jelátviteli mechanizmusa többféle lehet, de legjellemzőbb a Gi – adenilát cikláz-cAMP rendszer. A sejten belüli célpontok (6): transzkripciós faktorok aktiválása (PPAR α/γ) (6.1) vagy a mitokondriális CB receptor (mtCB) (6.2). Az inaktiváció több útvonalon történhet. A közös útvonal a COX-2 által PGE2-amidot eredményez az AEA, illetve PGE2 glicerol észtert a 2-AG esetében (7).

ismereteink szerint foszfatidil-inozitol-difoszfátból (PIP2) származik, melyet először a PLC- β diacylglicerollá (DAG) alakít. Ezek középső észtercsoportját egy arachidonsav adja. Az utóbbi hidrolízisét a diacylglicerol lipázok (DAGL- α és DAGL- β) katalizálják [14, 15, 16]. A jelenlegi ismereteink szerint az EC-k nem tárolódnak, hanem szükség szerint (ún. on-demand) szintetizálódnak. A két mediátor farmakodinámiás szempontból

különböző: míg az anandamid parciális agonistája a CB1/CB2 receptoroknak, addig a 2-AG mindkét CB receptor teljes agonistája [11].

Az ECR összetettségét szemlélteti, hogy a neurotransmisszió három típusát írták le: *retrográd*, *non-retrográd* (pl. *autokrin* és *anterográd*) és *neuroglia transzmisszió* (asztrócita és mikroglia transzmisszió) (2. ábra) [17, 18]. Ezenkívül pedig leírták a sejten belüli lokalizációjú CB1

2. ábra. A kannabinoid transzmisszió három ismert típusa. A legjellemzőbb az ún. retrográd transzmisszió (1), mely, mint a neve is mutatja, a posztzinaptikus neuron irányából a preszinaptikus neuron irányába történő transzmissziót jelenti. Jelenleg ezt tekintik a legfőbb típusnak, jellemző plaszticitásforma szerte a központi idegrendszerben. A nonretrográd transzmisszió (2) és két altípusa: az anterográd transzmisszió, valamint az autokrin transzmisszió (legjellemzőbb formája az ún. „slow self-inhibition”). A nemrég leírt neuroglia transzmisszió úgy a preszinaptikus neuron aktivitását, mint a gliasejtét és a posztzinaptikus neuronét is képes modulálni (3).

receptorokat is (mtCB1) [19]. Az utóbbiak a neuron mitokondriumának membránjában helyezkednek el és aktiválódásuk nyomán a mitokondriális légzés lassul és egészében az idegsejt anyagcseréje mérséklődik [19]. Kiemelkedő fontosságú a *retrográd neurotranszmisszió* és az ennek kapcsán létrejövő szinaptikus moduláció [8]. A posztzinaptikus neuronból felszabadulva, az EC-ok modulálják a preszinaptikus neuron aktivitását, így jelentősen befolyásolják úgy a gátló, mint a serkentő neurotranszmitterek felszabadulását rövid és hosszú távon egyaránt [8, 11]. A retrográd transzmisszió nyomán létrejövő plaszticitásnak igen sok formáját írták le, ezek közül a három legfontosabbat emelnénk ki. Az ún. „*depolarisation-induced suppression of excitation*” (DSE) vagy „*depolarisation-induced suppression of inhibition*” (DSI) erős aktiváció nyomán jön létre (ismételt akciós potenciálok vagy ún. „*step depolarisation*”) és néhány másodpercig tart [8, 10]. Mivel e két folyamat egy sor agyi területen megfigyelhető és sok neurontípusra jellemző, így jelenleg ezeket a rövidtávú szinaptikus plaszticitás egyik fő formájának tekintik [20]. Az első két folyamat-hoz hasonló, de a metabotrop receptorok esetében leírt, az ún. „*metabotropic-induced suppression of inhibition*” (MSI) illetve a „*metabotropic-induced suppression of excitation*” (MSE). Ezek a $G_{q/11}$ fehérjével kapcsolt receptorok (mGluR1, mGluR5, M1, M3, orexinA, CCKA és az $\alpha 1$ adrenerg receptorok) esetében lépnek fel. Az említett receptortípusok izgalma a PLC- $\beta 1$ enzimet aktiválja, amely az EC-ok szintézisének első reakcióját katalizálja. Ez önmagában is növelheti az EC szintézis sebességét, de ha figyelembe vesszük azt a tényt, hogy a G_q receptorok másodlagos hírvivő rendszerei az intracelluláris Ca^{2+} szintet emelik, érthető, hogy a szintézisben résztvevő enzimek kalcium érzékenysége közös mechanizmus a két említett plaszticitásforma létrejöttében. Ennek tükrében kijelenthetjük, hogy az intracelluláris Ca^{2+} a legfontosabb tényező a mediátorok szintézisében. A harmadik típusa a retrográd modulációnak, a hosszú távú gátlás („*long term depression*” LTD), mely kisméretű aktiváció nyomán jön létre. Ezeken kívül egy sor más formáját írták le az EC mediálta szinaptikus plaszticitásnak, így jelenleg a neurotranszmisszió modulálását tekintik az ECR legfontosabb biológiai funkciójának.

A felszabadult mediátorok két mechanizmus nyomán inaktiválódnak: enzimatisz hidrolízis és a visszavétel segítségével. Az AEA lebontását a zsírsavamid hidroláz (FAAH- fatty acid amid hydrolase) végzi, míg a 2-AG lebontásáért a monoacilglicerol lipáz (MAGL).enzim

a felelős, melyek intracellulárisan helyezkednek el. Az EC-ok visszavételét komoly szakmai vita övezi, korábban bizonyos szakértők tagadták ennek létezését, míg mások kísérleti adatokkal próbálják alátámasztani ezeket [21, 22]. Mára már egyre bizonyosabb, hogy létezik specifikus membrántranszporter, azonban a jelenség tanulmányozására igen nehéz robosztus és reprodukálható modellt találni a mediátorok kis koncentrációja és egyéb technikai nehézségek miatt [23]. A folyamat intenzív kutatása során leírtak több, intracelluláris szállítófehérjét (zsírsavamid-kötő fehérje: FABP5, FABP7; hő sokkfehérje 70: Hsp70; albumin), melyek a membránon átjutott EC-okat nagy affinitással kötik meg, majd elszállítják az intracelluláris receptorhoz, vagy a metabolizáló enzimhez [23]. A jelenleg rendelkezésre álló eredményeket összefoglalva Nicolussi és Gertsch [23] a következő négy lehetőséget tartja elképzelhetőnek a transzportfolyamatot illetően (3. ábra):

1. egyszerű diffúzió, melyet a FAAH irányít a koncentrációgrádiens révén,
2. endocitózis-mediálta anandamid felvétel és intracelluláris bontás,
3. egyszerű diffúzió a membránon keresztül, majd szállítófehérje mediálta transzport a bontóenzimig,
4. aktív visszavétel, majd szállítófehérje mediálta transzport a bontóenzimig.

1. 3. Az ECR szerepe az energiamérleg szabályozásában: centrális mechanizmusok

A központi idegrendszeri (KIR) folyamatok kulcsfontosságúak az energiamérleg szabályozásában, hiszen a perifériás éhségszignálok (ghrelin, hipoleptinémia, hipoglükémia) beindítják a KIR-ben az egyik legalapvetőbb viselkedésmintázatot, a táplálékkeresést és táplálékfelvételt. Ezenkívül összehangolt autonóm és hormonális adaptációs folyamatok zajlanak le (úgy táplálékmegevonás, mint táplálékfelvétel után), melyek mind a KIR ellenőrzése alatt vannak. Ezen élettani funkciók betöltésében központi fontosságú a hipotalamusz. Anatómiai elhelyezkedéséből adódóan, gazdag kapcsolatrendszere és a perifériás szignálok számára könnyű hozzáférhetősége miatt, elsődleges integratív központként szolgál. Fontos szerephez jut ezen belül a *nucleus arcuatus* (ARC): ennek két neuronpopulációja ellenkező hatást vált ki. A mediális elhelyezkedésű Agouti-szerű fehérje (AgRP) és neuropeptid-Y (NPY) neuronok orexigén hatást váltanak ki, míg a laterális elhelyezkedésű proopiomelanokortin (POMC) és „*cocaine- and amphetamine-regulated*

3. ábra. Az endokannabinoidok visszavételének feltételezett mechanizmusai. A szabad diffúzió irányát az intracelluláris bontóenzimek határozzák meg, mivel koncentrációkülönbség áll fenn a membrán két oldala között (1). Az endocitózis és endoszóma-transzport a bontóenzimekig egy olyan mechanizmus, melyben nem vesz részt membrántranszporter (2). A harmadik mechanizmus figyelembe vesz olyan szállítófehérjéket is, mint a hő sokkfehérje-70 (HSP), zsírsavamid-kötő fehérje 5/7 (FABP5/7) (3). A negyedik mechanizmusban részt vesz a feltételezett membrántranszporter (EMT) (4).

transcript” (CART) neuronok az anorexigén hatásért felelősek [24, 25]. Mivel a két populáció ellentétes feladatot lát el, a párhuzamos aktivációt elkerülendő, az AgRP/NPY neuronok gamma-amino vajsavat (GABA) szabadítanak fel a POMC/CART neuronok sejttestjén [26]. E két neuronpopuláció közös átkapcsolási helye a paraventricularis mag (PVN), ahol a POMC/CART neuronok alfa-melanocita-stimuláló hormont (α -MSH) szabadítanak fel, míg az NPY/AgRP neuronok AgRP-et. Az α -MSH és az AgRP közös receptora a melanocortin receptor 4 (MC4), de míg az α -MSH agonista, az AgRP inverz agonista ezen a receptoron, így az α -MSH anorexigén, az AgRP pedig orexigén hatást vált ki [27]. Az említett neuronhálózat működését befolyásolja az ECR, ugyanis a kannabinoidok (CBk) PVN-ben hatva paradox, kettős aktivációt váltanak ki, így mind az AgRP/NPY, mind pedig a POMC/CART populációt aktiválják és orexigén hatást okoznak [28]. E válasz kiváltásában a CART a legfontosabb neuropeptid, így újabban ezt a mediátort kettős hatásúnak (orexigén-anorexigén) tekintik [28, 29]. Az energiaháztartás másik fontos szabályozója a laterális hipotalamusz (LatHip). Ezen belül megkülönböztethetünk egy orexin (OX), egy melanin koncentráló hormon (MCH), valamint egy GABA-erg neuronpopulációt. Az EC jellemzően az LatHip különböző neuronpopulációit is befolyásolják. A CB1 receptor aktivációja ezen a szinten MCH neuronok aktivációját és az OX neuronok gátlását okozza [30]. Emellett azt is

kimutatták, hogy a LatHip MCH neuronok saját gátló bemenetüket is képesek modulálni, e folyamatot a leptin (LEP) felfüggesztheti, így végül a LEP a MCH rendszer gátlásával étvágycsökkentő hatást mediál a LatHip-ban [31]. Mivel a LatHip-ban fellelhető OX neuronpopuláció a jutalmazásban is részt vesz, érthető, hogy az ECR a táplálékfogyasztás okozta örömméret kialakulásában is részt vesz [18, 32]. Ezzel a feltételezéssel összecseng az, hogy az agy különböző dopaminerg (DAerg) neuronpopulációit az OX aktiválni képes (megjegyzendő, hogy a neuropeptidek a klasszikus neurotranszmitterekkel ellentétben távoli neuronokon is képesek hatni, mivel a mediátorok agyszövetbeni szabad diffúziója ezt lehetővé teszi) [33]. E jelenség létrejöttében két mechanizmust is felismer-tek: a direkt, leszálló LatHip-ventrális tegmentális area (VTA) rostjai és az előbb említett diffúzió révén. A VTA-ban úgy az OX, mint az EC dezinhibíció révén (GABA interneuronok gátlása) serkenti a DAerg neuronokat, így alapvetően befolyásolják a motivációt, örömméretet és jutalmazást [34].

1. 4. Az ECR szerepe az energiamérleg szabályozásában: perifériás mechanizmusok

A KIR folyamatokhoz hasonlóan, a perifériás energetikai folyamatok is jelentősen befolyásolhatóak az ECR által, hiszen ez egy sor, az anyagcsere-folyamatokban fontos szerepet betöltő szerv (gyomor-bélrendszer, máj, hasnyálmirigy, zsír- és izomszövet, valamint endokrin

mirigyek) működését szabályozza. Alapvetően az összes, bevezetőben leírt komponens (mediátorok, receptorok, enzimek) fellelhető perifériásan is, az említett szervek és szövettípusok szintjén. A következőkben ezeket részletesen ismertetjük

1. 5. Hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely (HHM) és az ECR

A HHM aktiválása stressz esetén a túléléshez szükséges és szabályozásában részt vesz az ECR is [35]. Így, a CB1 receptor kifejeződik a PVN-ben, az agyalapi mirigyben és a mellékvesekéregben is, míg a CB2 csak a hipotalamuszban, a TRPV1 csatorna pedig csak a mellékvesekéregben [36, 37, 38]. E három receptortípus közül a CB1 szerepe ismert leginkább: bazális körülmények között az ECR részt vesz a HHM tengely normális működésében, míg stresszhelyzetben mérsékli a stresszválaszt, és lehetővé teszi a homeosztázis visszaállítását [36]. Ennek megfelelően, a CB1 receptor szintetikus kannabinoidokkal való aktivációja a perifériás szteroidogenezist és a glükokortikoid (GK) felszabadulást gátolja [38]. Ugyanígy, az EC-k emelkedése (FAAH vagy MAGL-gátlóval végzett kezelés) csökkenti a stresszindukálta cortisol-szérumszint növekedését rágcslóban [39]. A gátló hatás (mely leginkább jellemző) hátterében a CRH neuronok glutamaterg bemenetének AEA általi tónusos gátlása állhat [40]. Egy másik lehetséges magyarázat a GK negatív visszacsatolási mechanizmusához köthető [40]. Ennek lényege, hogy a GK-ok membránreceptorainak aktivációja nyomán a 2-AG felszabadulása autokrin/parakrin módon gátolja a CRH szekréciót. Hasonlóképpen, a cortisol emelkedés gyors (15 percen belüli) 2-AG felszabadulást vált ki, mely a GK membránreceptorhoz köthető [41].

1. 6. Az ECR szerepe a hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy és -növekedési hormon tengelyekben

A növekedés szabályozásában legfőbb szereppel a növekedési hormon (GH) bír, melynek elválasztását a hipotalamo-hipofízis-GH tengely koordinálja (HHG). E fontos biológiai folyamatot a pajzsmirigy is befolyásolja, hiszen a KIR érésehez és a hosszbeli növekedéshez a tiroxin (T4) és a trijód-tironin (T3) elengedhetetlenek. Emellett, a hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy tengely (HHP) a termogenezis és az energiaháztartás szabályozásában is részt vesz. Így, a pajzsmirigyhormonok szabályozzák a mitokondriumok biogenezisét és ebből adódóan hozzájárulnak a testtömeg szabályozásához is. A két említett rendszer (HHP és a HHG) szoros kapcsolatban áll egy-

mással [42, 43, 44]. Emellett a pajzsmirigyhormonok és a GH kölcsönhatása az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) szintjének szabályozásában is régóta ismert [45]. Az IGF-1 egy hormon, amely sejtnövekedést/osztódást és differenciálódást irányít. A T3/T4 hatására jelentősen növekszik a máj GH indukálta IGF-1 elválasztása, de önmagában (GH nélkül) a pajzsmirigyhormonok hatása elhanyagolható [45]. Ebben a tekintetben az ECR a GH szint csökkentésével szabályozza a HHG tengely működését [46].

Az ECR hatását a HHP-re különböző állatkísérletekben vizsgálták. Egy '80-as évekbeli állatkísérletben azt mutatták ki, hogy a THC csökkentette a TSH, a T4 és a T3 szérumszinteket, anélkül, hogy a tireotropin felszabadító hormon (TRH) biológiai hatását gátolta volna [47]. Később hasonló eredményeket értek el szintetikus CB agonistákkal, melyek csökkentették a T4-et és a T3-at, de érdekes módon, ezek nem változtatták meg a TSH szintjét [48]. Az endogén mediátorok vizsgálata később rávilágított, hogy az AEA adása a TSH és a T4 akut csökkenéséhez vezetett, de nem befolyásolta a T3 szinteket patkányban, míg a CB1 inverz agonista akut emelte a TSH-szinteket [49]. Az említett eredmények tükrében a CB1 receptor szerepe a HHP tengelyre körvonalazódni látszik, aktivációja e tengely aktivitását csökkenti. Ezeken a központi hatásokon kívül, az EC-k feltételezhetően közvetlenül is képesek modulálni a TSH és a T4/T3 szekréciót, mivel a CB1 a hipofízisben és pajzsmirigyben is expresszált [50].

1. 7. Az endokannabinoid rendszer a gyomor-bél rendszerben

Az ECR jelen van a gasztrointesztinális rendszerben (GIT), ahol az EC-ok auto-, para- és endokrin módon befolyásolják ennek működését. A CB1 aktivációja a GIT-ben csökkenti a bélmotilitást, a sav és a folyadék kiválasztását és mezenterialis vazodilatációt okoz [51]. Továbbá az ECR kísérletes aktivációja (úgy a direkt agonisták, mint a MAGL gátlása) csökkenti a gyomorkárosodást és az intesztinális gyulladást állatkísérletekben [52, 53]. Ezen gyulladáscsökkentő hatások optimalizálják a tápanyagok felvételét a GIT-ben. A perifériás ECR befolyásolja olyan bélhormonok kiválasztását és hatását is, mint a ghrelin és aolecisztokinin (CCK) [54]. Az ECR aktiválása a CCK elválasztás csökkenését, gátlása a ghrelin szint csökkenését eredményezi [55, 56]. Az említett bélhormonok úgy perifériás, mint centrális hatások révén befolyásolják az emésztést és az energiaháztartást

[57]. A CCK központilag erős anorexigén hatást mediál, perifériásan pedig gyomor és epehólyag összehúzódást vált ki. A ghrelin orexigén hatásokért felelős és termelődését az üres gyomor serkenti. Centrális hatásai közül megemlíthjük az éhségérzet növelését, valamint a dopaminerg rendszer aktiválását, mely a táplálkozás okozta örömmérzetért felelős [58]. Perifériásan a bolygóideg felszálló rostjainak érzékenységét csökkenti, így a mechanikai feszülés kevésbé aktiválja ezeket, nő az elfogyasztott táplálék mennyisége [59].

A neuroendocrin hatások mellett az EC-k befolyásolják a bélflórát is. Az első összefüggést 2007-ben mutatták ki: a *Lactobacillus acidophilus* bakteriális törzs jelenléte a kannabinoid receptorok és μ -opioid receptor expresszióját indukálja és csökkenti a hasi fájdalmat [60]. Azóta egy sor más, az ECR-el kapcsolatos gén kifejeződését hozták összefüggésbe a bélflórával (NAPE-PLD, CB1, FAAH) [61]. Az is megjegyzendő, hogy a bélflóra változása (pl. az étrend hatására), következtében az EC tónus is változik. Mivel ez utóbbi úgy patológiás, mint fiziológiás körülmények között irányítja az adipogenezist (a CB1 receptor aktivációja adipogenezist serkent), nem meglepő, hogy a bélflóra változása hatással van a zsírszövetre [62]. Muccioli és mtsai kimutatták, hogy a prebiotikummal kezelt egerek kevesebb zsírszövetet halmoznak fel, alacsonyabb a zsírszöveti AEA szint és CB1 expresszió a megnövekedett FAAH expresszió mellett [62]. Egy másik mechanizmus, mely magyarázatul szolgálhat a metabolikus szindróma és a gyulladás kapcsolatára, ismét a bélflóra és az endokannabinoid rendszerrel kapcsolatos: a CB1 receptorok aktiválódása nyomán a bélhám permeabilitása növekszik a bakteriális endotoxinok iránt, így ezek szisztémás gyulladást okoznak, mely tovább rontja a kórfolyamatot [61].

1. 8. Az endokannabinoid rendszer és a zsírszövet kapcsolata

Az ECR úgy a fehér (FEZs), mint a barna zsírszövetben (BAZs) fontos szerepet tölt be, így a testsúlyszabályozás másik fontos mechanizmusát jelenti. Alapvetően az ECR-re jellemző, hogy aktivációja a lipidszintézist és glükózfelvételt gyorsítja. Ezzel a megfigyeléssel egybeesik, hogy a LEP energiaháztartást mérséklő, zsírszövet-specifikus hatását az endokannabinoidok mediálják [63]. Emellett, az ECR-nek fontos szerepe van az adiponektin (AN) szintézisében is. Ez utóbbi egy adipokin, melynek gyulladásgátló és inzulinérzékenyítő hatása van. Az ECR aktivációja helyileg gátolja az AN termelést, így negatívan

befolyásol egy sor anyagcsere-folyamatot és gyulladásra hajlamosít [64, 65]. Ez utóbbi sarokköve a metabolikus szindrómához vezető folyamatok láncolatának: a zsírszöveti gyulladás ugyanis perifériás inzulinrezisztenciához vezet, olyan kinázok kifejeződése révén, mint a c-Jun N terminális kináz [66]. Ennek fontos szerepe van a gyulladás következtében létrejövő centrális inzulinrezisztenciában, valamint a pajzsmirigyfunkció szabályozásában [66]. Ezt megerősíti az a kutatási eredmény is, hogy a rimonabant (CB1 receptor antagonist) adagolása helyreállítja a diéta indukálta elhízás következtében fellépő AN-szint csökkenést és ezáltal gyulladáscsökkentő hatása van [10].

A gyulladásos mediátorok és az adipokinek szekréciójának kedvezőtlen befolyásolása mellett, az ECR egy sor más biológiai funkciót is úgy befolyásol a zsírszövetben, hogy ezek az energiamérleget a takarékoskodás irányába tolják el. Kiemelendők ezek közül az adipo- és lipogenezis stimulálása, valamint a BAZs-i hatás [10, 67, 68]. Az *in vitro* adatok arról tanúskodnak, hogy a CB1 receptor aktiválása a PPAR γ expressziót serkenti és a lipid-vakuolák méretét növeli, míg a CB1 gátlása épp ellenkező hatást vált ki [68]. Továbbá, a CB1 aktivációja sejtproliferációt indít be a 3T3-L1 sejtvonalon, és az adipogenezis serkentése során a CB1 receptor expressziója folyamatosan növekszik [69, 70]. A proliferáción és a preadipocita differenciáción (adipogenezis) kívül, a lipogenezist is erősen befolyásolja a CB1 receptor aktivitása. Kimutatták ugyanis, hogy a CB1 aktivációja a lipogenezist serkenti a cAMP szint csökkentése révén [68]. Emellett a CB1 aktiváció a „sterol regulatory element binding protein-1 c” (SREBP-1c) faktor transzkripcióját is növeli, mely a lipogenezishez szükséges enzimek (*acetyl coenzyme-A-karboxiláz*, *zsírsav-szintáz*) kifejeződését eredményezi. A CB1 receptor gátlása a lipolitikus enzimek (karnitin-acil-koenzim A-transzferáz, karnitin-palmitoil-transzferáz) és a β 3 adrenerg receptor kifejeződéséhez vezet [71].

A termogenetikus folyamatok általános mérséklése következtében a CB1 receptor aktivációja csökkenti az energialeadást és a PPAR γ koaktivátor 1a (Ppargc1a) expresszióját. Ez a transzkripció faktor a májban, izomszövetben és FEZs-ben beindítja a mitokondriumok biogenezisét külső stimulusok (pl. hideg környezet, fizikai munka) hatására [72, 73]. Így a CB1 aktivációja a FEZs-ben energiaraktározást eredményez, de a BAZs-ben és a „bézs” zsírsejtekben mérsékli a termogenezist [74]. Ez utóbbi egy újonnan leírt, harmadik típusa a zsírsejteknek, melyekre morfológiailag barna zsírszövet-szerű fenotípus

4. ábra. Az endokannabinoid rendszer működése a zsírszövetben. Az adrenerg $\beta 3$ receptor aktivációja élettani körülmények között a lipolízist és a termogenezist serkenti (1). Az adenilát cikláz (AC) – ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) rendszer (2) a proteinkináz-A (PK-A) enzim segítségével a hormonszenzitív lipáz (HSL) aktiválja (HSL-P) és lipolízist eredményez (3). Emellett a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma-1 koaktivátor-1c (PPAR γ 1c) hatására beindítja a mitokondriumok biogenezisét és a légzési láncot szétkapcsolja, így termogenezist vált ki a szétkapcsoló fehérje révén (UCP-1) (4). A negatív visszacsatolás hatására az adrenerg receptor az EC-ok szintézisét serkenti (5). Ezek CB1 receptoron hatva csökkentik a cAMP szintet (6), így az említett biológiai folyamatokat fékezik (7).

jellemző, sok mitokondriummal és kisebb zsírcseppekkel a citoplazmában. Az irodalom a fehér zsírsejtek bézs zsírsejteké válását a zsírszövet „barnulásának” nevezi [74]. A végeredmény egy olyan zsírsejttípus expanziója a FEZs-ben, mely „*uncoupling protein-1*” (UPC-1-et) expresszál és energialeadásra képes. E folyamatot gátolja egy negatív visszacsatolási mechanizmussal az ECR, ugyanis a $\beta 3$ receptorok aktivációja, mely a folyamatot beindítja, növeli az EC-k szöveti szintjét, melyek a szimpatikus tónust és a már említett Ppargc1a transzkripció kofaktor expresszióját csökkentik (4. ábra) [10]. Ez a negatív visszacsatolási mechanizmus hivatott fékezni a barnulási folyamatot, mely túlaktiváció esetén igen káros következményekkel járhat (említésre méltó az ún. **hipermetabolikus állapot** következtében létrejövő *steathosis*, *cachexia*, miolízis és lassú sebgyógyulás) [74].

2. Potenciális farmakológiai célpontok, terápiás stratégiák:

Mint az eddigiekből kitűnik, az ECR egy sor élettani folyamatot igen mélyrehatóan befolyásol, legfontosabbak ezek

közül a energiaháztartással kapcsolatosak, így nem meglepő, hogy a legígéretesebb kutatások az anyagcserebetegségek és étkezési zavarok, valamint a hányinger/hányás tárgykörében vannak. Ennek tükrében a következőkben röviden tárgyalásra kerülnek a legfontosabb terápiás célpontok, melyeknél megemlíjük az esetleges patológiákat és érintőlegesen a klinikai fázisig elért gyógyszermolekulákat és az ezekkel kapcsolatos eredményeket.

2.1. CB1 receptor agonisták

Több hatóanyag, illetve készítmény is van jelenleg a piacon (THC, dronabinol, (–)-*trans*- $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol), sativex (THC/CBD) melyek klinikai felhasználása, mint hányinger- és hányáscsillapító, valamint *étvágy-növelő*, nem elhanyagolható. A szintetikus CB1/CB2 agonisták fejlesztése valamelyest lelassult a kedvezőtlen mellékhatásprofil miatt (leginkább jellemző a pszichotomimetikus hatás: zavartság, időérzék elvesztése, hallucinációk, figyelemzavar, eufória, szorongás, pánikrohamok stb.).

Alultápláltság, cachexia, hányinger, hányás

Az ECR aktivációja táplálékfelvételt vált ki, és csökkent energialeadást. Ennek a hatásnak terápiás kiaknázása a különböző etiológiájú alultápláltság esetében jöhet szóba. Említésre érdemes a rákos betegek, illetve a szerzett immunhiányos tünetegyüttesben (AIDS) szenvedő betegek esete [10], akiknél a CB1 receptor agonisták adása előnyös lehet. A tradicionálisan erre a célra használt THC, mely CB1 parciális agonista, nem mentes a pszichotomimetikus hatásoktól, így használata akár pszichozist is kiválthat [10]. Mivel a hatás létrejöttében a centrális hatáskomponens a legjelentősebb, a mellékhatások kiküszöbölése egyelőre komoly kihívásnak tűnik [10]. Bizonyos mértékig a dóziscsökkentés ezt a hatást mérsékli. Ennek ellenére, a kemoterápiás szerek okozta hányinger csillapítására igen jól bevált a THC optikailag tiszta, balra forgató izomérje, a dronabinol ((–)-*trans*- $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol), kevés mellékhatással [10]. Épp emiatt a dronabinol számos más betegségben is kedvező (AIDS-es cachexia, idős alultáplált betegek stb.) [75, 76].

2.2. CB2 receptor agonisták

A CB2 receptor biológiai szerepe a CB1-étől jelentősen eltér. Több kutatási eredmény is amelllett szól, hogy a CB2 receptor élettanilag sok esetben a CB1 receptorral ellentétes feladatot lát el, emellett expressziójuk is eltérő: a CB2 az immunsejtek szintjén expresszál. Ennek tükrében, a CB2 agonisták használata egy sor gyulladással kapcsolatos patológiában merült fel: gyulladáscsökkentő fájdalom, pruritus, diabéteszes nefro- és neuropátia, cirrhosis és ischa-

emiás reperfúzió esetén jelenthetnek terápiás stratégiát [77]. A CB2 receptor aktiválása csökkenti az immunválaszt, így a gyulladásátló citokinek (IL-10) szintézise nő, míg a proinflammatorikus citokineké csökken (TNF- α) [78]. Így a CB2 agonisták adása metabolikus szindrómában is hasznos lehet, tekintve, hogy a zsírszöveti gyulladás kulcsfontosságú a betegség kialakulásában.

Nem metabolikus betegségek

A kender orvosi felhasználása ősidők óta ismert fájdalomcsillapításban. Nem meglepő, hogy a CB agonisták igen hatásosnak bizonyultak krónikus, főképp neuropátiás fájdalom kezelésére. Jónéhány országban és az USA szövetségi államaiban az orvosi Cannabis, mint vényköteles gyógyszer van forgalomban [79]. A már említett THC, orvosi kender, vagy természetes kenderkivonatok mellett forgalomban van a *nabilon* is, mely a THC kémiai módosított változata. E készítmények bizonyos országokban mint második vonalbeli szerek használatosak még a szpaszticitás, sclerosis multiplex kezelésében [80].

2. 3. CB1 antagonisták/inverz agonisták

A CB1 antagonisták klinikai hatékonysága az anyagcserezavarokban vitathatlan. A *rimonabant* igen hatékonyan bizonyult mint elhízás elleni szer, mely a testsúly mellett jelentősen javította az inzulinérzékenységet diabéteszes betegekben, csökkentette a zsigeri zsírraktárak méretét, és pozitívan befolyásolt egy sor kardiometabolikus rizikófaktort (hipoadiponektinémia, hipertrigliceridémia és hiperkoleszterinémia) [77]. A kezdetben csodaszerként üdvözölt rimonabantot a 2006-os piacradozása után két évvel azonban visszavonták. Ezt az igen komoly pszichiátriai mellékhatások miatt kellett megtenni, melyek meglepően nagy gyakorisággal jelentkeztek: depresszió, pszichózis, öngyilkos gondolatok [81]. A későbbi kutatások során az újabb centrális CB1 antagonisták „nabant”-ok sorra elbuktak a klinikai fejlesztés második vagy harmadik fázisában. Ennek hatására a gyógyszergyártók felhagytak az újabb „nabant”-ok fejlesztésével. A látványos kudarc után a gyógyszerfejlesztők figyelme a perifériás CB1 receptor antagonistákra/inverz agonistákra irányult, melyek mentesek az említett mellékhatásoktól, de hatásosak lehetnek az anyagcserebetegségekben. Egy másik lehetséges stratégia olyan molekulák fejlesztése, melyek habár átjutnak a vér-agy gáton, nem okoznak pszichiátriai tüneteket, mivel ún. neutrális antagonisták. Biztató eredmények vannak az *AM4113* jelzésű molekulával, mely központi és perifériás neutrális antagonisták. Erőteljesen csökkenti az étvágyat, de a kísérleti állatokban nem kelt hányingert, vagy depressziószerű

tüneteket [85,83,82]. Érdekes megfigyelés továbbá, hogy az *AM4113* hatásos különböző függőségek kezelésében (állatmodellben), mint például a heroin-, THC-, alkohol- vagy a nikotinfüggőség [82, 83, 84]. A második generációs (perifériás) CB1 inverz agonisták közül több molekulát preklinikailag kipróbáltak és jó eredményekről számoltak be (pl: JD5037, TM38837). Jelenleg a JD5037 már első fázisú klinikai fejlesztésben van. A fejlesztő gyógyszercég (Jenrin) nem-alkoholos zsírmájbetegségben próbálja ki a molekulát, annak tükrében, hogy a CB1 receptor aktivációja májsejtekben növeli a zsírsavszintézist és inzulinrezisztenciát okoz [85]. A zsírmájbetegség esetében a megemelkedett endokannabinoid tónus egyik kóroki tényező. Érdekes potenciális javallatnak ígérkezik a Prader-Willi szindrómával járó metabolikus zavarok kezelése, melyet egy egérmodell segítségével írtak le [86]. Emellett igazolták a CB1 receptor szerepét a hepatocelluláris karcinómában, így tovább bővül az esetleges indikációk köre [87]. A TM-38837t fejlesztő gyógyszercég (7TM Pharma) már klinikai vizsgálatokat végzett a molekulával, így emberben is igazolták, hogy nem jut át a vér-agy gáton [88]. Az irodalomban igen nagy számban megjelenő új molekula, valamint az ezzel kapcsolatos megannyi eredmény rávilágítanak arra, hogy a perifériás CB1 receptor antagonisták fő irányvonalát jelentik az obezitás/anyagcserebetegségekkel kapcsolatos gyógyszerkutatásnak.

2. 4. A CB1 receptor allosztérikus modulátorai

A CB1 receptor allosztérikus modulátorainak felfedezése, melyek szintetikus molekulák voltak (ORG27569, PSNCBAM-1) újra fellendítette a receptort övező érdeklődést [89]. Ezt követően, az utóbbi évek *in-silico* kutatásainak eredményeként, leírtak egy sor exogén CB1 receptor allosztérikus modulátort, mint a kannabidiol (CBD) és a fenofibrát [90, 91]. A CBD úgy ismert, mint negatív allosztérikus modulátora (NAM) a CB1 receptornak és parciális agonistája a CB2 receptornak [91]. A fenofibrát molekuláris farmakológiája koncentrációfüggő: míg kis koncentrációban parciális agonista, nagy töménységben NAM [90]. Ezzel egyidőben, néhány endogén molekuláról is bizonyították, hogy allosztérikusan kötődik: lipoxin A4, amely pozitív allosztérikus modulátor és a peptid endocannabinoid-12 (PEPCAN-12), valamint a pregnenolon, amelyek NAM-ok [90]. A különböző receptor-ligand komplexumok kristályszerkezetének vizsgálata elvezetett a CB1 receptor allosztérikus kötőzsebeinek feltárásához, így jelenleg három allosztérikus kötőhelyet ismerünk [90]. Az endogén allosztérikus modulátorok

5. ábra. A MAGL-gátlók feltételezett hatásai az enzim élettani szerepe alapján. A monoacil-glicerol lipáz (MAGL) gátlása révén csökken az arachidonsav mennyisége a MAGL-dependens szövetekben (agy, tüdő, máj), ahol a foszfolipáz-A csak részben fedezi a kellő arachidonsav (AS) szükségletet a AS-kaszád számára. Így csökken a gyulladásos mediátorok szintézise. A MAGL gátlása csökkenti a szabadzsírsavak szintézisét, így az onkogén/tumorigén mediátorok szintje is csökken (feltételezett tumorelles hatása).

jelentősége még nem teljesen tisztázott, jelenleg kutatás tárgyát képezik. Az allosztérikus modulálás előnyösebb mechanizmus lenne abból a szempontból, hogy ez csak az élettani hírvivő hatását erősíti fel, vagy mérsékli. Ez elvileg jobb mellékhatásprofilot kölcsönözne, hiszen az ortosztérikus modulálás az endogén ligandum nélkül is képes módosítani egy biológiai rendszer működését.

2. 5. Az endogén kannabinoid tónus növelése: FAAH és MAGL, mint farmakológiai célpont

Étkezési zavarok, cachexia

Az étkezési zavarok esetében a plazma EC szintje megváltozik, érdekes módon anorexiában és *binge-eating*-ben növekszik, míg bulimiában változatlan ennek szintje [92]. Ennek okát egyelőre nem tisztázták, de az bizonyos, hogy a 2-AG és AEA befolyásolják az étel hedonikus értékét, mely anorexiában hozzájárul a betegség kialakulásához [93]. A centrális, *in vivo* idegrendszeri EC szintekről egyelőre nincs irodalmi adat, azonban egyre nyilvánvalóbb, hogy a mediátorszint-változás fontos a patogenezis szempontjából. A már említett CB1 receptorsűrűség-változás a szigetleány szintjén tovább hangsúlyozza az ECR jelentőségét, így felvetődik a FAAH és a MAGL gátlók használata [36]. Ezek potenciális előnye az lenne, hogy az EC-k szintjét emelik, elhanyagolható pszichotrop hatás mellett.

Nem metabolikus jellegű patológiák

Az utóbbi években sok eredmény látott napvilágot a bontóenzim-gátlókkal kapcsolatban. Ezek felhasználása többnyire nem a metabolikus betegségekre irányul, hanem olyan, leginkább neuropszichiátriai kórképre mint: fájdalom, depresszió, szorongás, Tourette-szindróma, poszttraumatisztikus-stressz szindróma (PTSD), drogfüggőség [94, 95]. A várakozásokkal ellentétben mindeddig nincsenek áttörő eredmények, mitöbb, az egyik második fázisú klinikai kísérlet tragédiába torkollott [96].

2. 6. Szelektív FAAH gátlók

A jelenleg rendelkezésre álló klinikai tapasztalat a FAAH-gátlókkal nem túl biztató. Egy, a térd oszteoarthritisében kipróbált molekula hatástalannak bizonyult, így a második fázisban a vele kapcsolatos kísérleteket a fejlesztő cég beszüntette (PF-04457845, melyet más javallatokra még vizsgálnak). Ezenkívül

jelenleg két molekulával zajlanak klinikai kísérletek: a már említett PF-04457845-tel (Tourette-szindrómában és kannabisz-függőségben) és a JNJ-42165279-cel (autizmus spektrumzavarban, depresszióban és szorongásban) [97, 98, 99, 100]. Két kísérlet már lezárult: az SSR411298-cal végzett kísérlet (áttöréses fájdalom, depresszió) eredményei még nem publikusak, a V158866-ot pedig a placebohoz hasonló hatékonyságúnak találták neuropátiás fájdalomban [101, 102, 103]. Egy tragikus kimenettel járó kísérlet keretein belül, a Bial-Portela cég által bejegyzett BIA10-2474 jelzésű molekula egy kísérleti alany halálát okozta és további öt alanyál súlyos agykárosodást váltott ki, valószínűleg ún. „off-target” hatás miatt [104]. A FAAH gátlók hatástalanságát emberben homály övezi, az állatmodellekben hatékony molekulák pedig sorra elbuknak a klinikumban, így a későbbiekben különös körültekintéssel kell az ezzel kapcsolatos klinikai kísérleteket lebonyolítani.

2. 7. Szelektív MAGL-gátlók

Újabbban egyre nagyobb tudományos érdeklődés övezi a MAGL gátlókat. Mivel a MAGL a 2-AG bontásával arachidonsavat (AS) eredményez, az is beigazolódott, hogy ez az enzim biztosítja bizonyos szövetekben (pl. agyszövet, máj, tüdő) a szükséges AS mennyiséget az

AS-kaskád számára. Ennek tükrében a MAGL gátlóknak antinociceptív, gyulladásgátló, neuroprotektív hatásuk van az AS csökkentése révén (5. ábra) [105, 106]. A kettős hatásmechanizmus értékes stratégia lehet neurodegeneratív betegségekben. A CB1/CB2 receptorok aktiválása már önmagában is előnyös Parkinson-kórban (növeli a dopaminerg neuronok túlélését), valamint Alzheimer-kórban (amiloidplakk-ellenes hatás) [105, 107, 108]. Ha ehhez hozzáadódik a gyulladásgátló hatás is, az előbbi kiegészítendő, érthetővé válik a MAGL gátlók kitűnő terápiás potenciálja ezen betegségekben. Egy másik nagyjelentőségű kutatási eredmény a rákkutatás területéről a MAGL szabadzsírsavszint-csökkentő hatása volt (szöveti szinten). Ez rákellenes hatással bír, a protumorigén/onkogén jelzőmolekulák szintézisének gátlása révén [106, 109]. A FAAH gátlókhoz hasonlóan, a MAGL gátlóknak is szorongásoldó hatása van [110]. Megemlíthetjük a MAGL gátlók potenciális glaukóma ellenes hatását is, ugyanis a 2-AG csökkenti a szembelnyomást [111]

3. Következtetés

A klasszikus, beváltak mondható javallatoktól eltekintve (hányiger- és hányáscsillapítás, étvágnövelés, neuropátiás fájdalom, izomspasticitás) az ECR-en ható gyógyszerek felhasználása korlátozott. A kutatások mindezüig, a kiemelkedő tudományos érdeklődés ellenére, sem hoztak nagy jelentőségűnek mondható eredményt új gyógyszer-molekulák tekintetében. A rimonabant látványos bukása, valamint a FAAH gátlók hatástalansága, és a BIA10-2474 által okozott tragédia, mind-mind arra hívják fel a figyelmet, hogy a sokoldalú biológiai funkcióval bíró ECR kiaknázása mint terápiás stratégia igen komoly kihívás. Metabolikus szindróma és a zsírmáj kezelésében potenciális lehetőség rejlik azokban a molekulákban, amelyek perifériásan hatnak (a zsírszövet barnulását okozzák, a májsejtek triglicerid akkumulációját csökkentik), allosztérikus modulátorok, vagy neutrális antagonisták (mentesek a pszichotomimetikus hatástól). Érdekes, új stratégiának tűnik a monoacilglicerollipáz-gátlók használata neurodegeneratív betegségekben, hiszen ezek ötvözik a gyulladásgátló és a CB receptorális hatásokat.

4. Köszönetnyilvánítás

BLI a Sapientia Hungariae Alapítvány Collegium Talentum ösztöndíjprogramjában részesült, a munkát az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvostudományi és Gyógyszerészeti Szakosztálya és a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara által meghirdetett kutatási pályázat támogatta (84.5/2017).

Irodalom

1. Mechoulam R, Hanus L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem Phys Lipids*. 2000;108:1-13.
2. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1964;86:1646-47.
3. Mechoulam R, Gaoni Y. The absolute configuration of D1-tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron Lett.* 1967;12:1109-11.
4. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 1988;34:605-13.
5. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258:1946-49.
6. Fu J, Gaetani S, Oveisi F, Lo Verme J, Serrano A, Rodriguez F. Oleyethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor ppar-alpha. *Nature*. 2003;425:90-3.
7. Lutz B. Molecular biology of cannabinoid receptors. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2002;66:123-42.
8. Freundt-Revilla J, Kegler K, Baumgärtner W, Tipold A. Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181064.
9. Pertwee RG. Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. In: Pertwee R. (eds) *Endocannabinoids*. 2015, *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 231. Springer, Cham.
10. Horn H, Böhme N, Dietrich L, Koch M. Endocannabinoids in body weight control. *Pharmaceuticals*. 2018;11(55):1-48.
11. Kano M. Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*. 2014;90(7):235-50.
12. Turu G, Hunyady L. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. *J. Mol. Endocrinol.* 2010;44:75-85.
13. Di Marzo V. Endocannabinoid signaling in the brain: biosynthetic mechanisms in the limelight. *Nat Neurosci.* 2011;14(1):9-15.
14. Iannotti F, Di Marzo V, Pirovano S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Prog. Lipid research*. 2016;62:107-28.
15. Tanimura A, Yamazaki M, Hashimoto Y, Uchigashima M, Kawata S, Abe M, et al. The endocannabinoid 2-arachidonylglycerol produced by diacylglycerol lipase alpha mediates retrograde suppression of synaptic transmission. *Neuron*. 2010;65:320-27.

16. Blankman JL, Cravatt BF. Chemical probes of endocannabinoid metabolism. *Pharmacol. Rev.* 2013;65:849–71.
17. Navarrete M, Araque A. Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication. *Neuron.* 2008;57:883–93.
18. Scheller A, Kirchhoff F. Endocannabinoids and heterogeneity of glial cells in brain function. *Front. Integr. Neurosci.* 2016;10(24):1–6.
19. Benard G, Massa F, Puente N, Lourenco J, Bellocchio L, Soria-Gomez E et al. Mitochondrial CB(1) receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat. Neurosci.* 2012;15:558–64.
20. Hui-Chen L, Makie C. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7):516–25.
21. Glaser ST, Abumrad NA, Fatade F, Kaczocha M, Studholme KM, Deutsch, DG. Evidence against the presence of an anandamide transporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003;100:4269–74.
22. Seillier A, Giuffrida A. The cannabinoid transporter inhibitor omdm-2 reduces social interaction: further evidence for transporter-mediated endocannabinoid release. *Neuropharmacology.* 2018;130:1–9.
23. Nicolussi S, Gertsch J. Endocannabinoid Transport Revisited. *Vitam Horm.* 2015;98:441–85.
24. Jong-Woo S. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep.* 2015;48(4):229–33.
25. Kun I.Z, Szántó Zs. *Neuroendocrinologia, Cluj-Napoca: Erdélyi Múzeum Egyesület,* 2012. p. 53–60.
26. Tong Q, Ye CP, Jones JE, Elmquist JK, Lowell BB. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat. Neurosci.* 2008;11:998–1000.
27. Varela L, Horvath TL. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO Reports.* 2012;13(12):1079–86.
28. Koch M, Varela L, Kim JG, Kim JD, Hernández-Nuño F, Simonds SE et al. Hypothalamic pomc neurons promote cannabinoid-induced feeding. *Nature* 2015;519:45–50.
29. Osei-Hyiaman D, Depetrillo M, Harvey-White J, Bannon AW, Cravatt BF, Huhar MJ et al. Cocaine- and amphetamine-related transcript is involved in the orexigenic effect of endogenous anandamide. *Neuroendocrinology.* 2005;81(4):273–82.
30. Huang H, Acuna-Goycolea C, Li Y, Cheng HM, Obrietan K, Van den Pol AN. Cannabinoids excite hypothalamic melanin-concentrating hormone but inhibit hypocretin/orexin neurons: Implications for cannabinoid actions on food intake and cognitive arousal. *J. Neurosci.* 2007;27:4870–81.
31. Jo YH, Chen YJ, Chua SC, Talmage DA, Role LW. Integration of endocannabinoid and leptin signaling in an appetite-related neural circuit. *Neuron.* 2005;48:1055–66.
32. Maziner W, Saucisse N, Gatta-Cherifi B, Cota D. The Endocannabinoid System: Pivotal Orchestrator of Obesity and Metabolic Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(10):524–37.
33. Parker J, Bloom S. Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharm.* 2012;63(1):18–30.
34. Tung LW, Lu GL, Lee YH, Yu L, Lee HJ, Leishman E, et al. Orexins contribute to restraint stress-induced cocaine relapse by endocannabinoid-mediated disinhibition of dopaminergic neurons. *Nat Commun.* 2016;7(1):12199.
35. Crowe MS, Nass SR, Gabella KM, Kinsey SG. The endocannabinoid system modulates stress, emotionality, and inflammation. *Brain Behav Immun.* 2014;42(1):1–5.
36. Surkin PN, Gallino SL, Luce V, Correa F, Fernandez-Solari J, De Laurentiis A. Pharmacological augmentation of endocannabinoid signaling reduces the neuroendocrine response to stress. *Psychoneuroendocrinology* 2018;87:131–40.
37. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA et al. International union of pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002;54:161–202.
38. Ziegler CG, Mohn C, Lamounier-Zepter V, Rettori V, Bornstein SR, Krug AW et al. Expression and function of endocannabinoid receptors in the human adrenal cortex. *Horm Metab Res.* 2010;42:88–92.
39. Hill MN, Tasker JG. Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback, and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroscience.* 2012;204:5–16.
40. Hillard C, Beatka M, Sarvaidea J. Endocannabinoid signaling and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Compr Physiol.* 2018;7(1):1–15.
41. Evanson NK, Tasker JG, Hill MN, Hillard CJ, Herman JP. Fast feedback inhibition of the HPA axis by glucocorticoids is mediated by endocannabinoid signaling. *Endocrinology.* 2010;151:4811–19.
42. Behan LA, Monson JP, Agha A. The interaction between growth hormone and the thyroid axis in hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74:281–88.
43. Witkowska-Sędek E, Borowiec A, Majcher A, Sobol M, Rumińska M, Pyrżak B. Thyroid function in children with growth hormone deficiency during long-term growth hormone replacement therapy. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(3):255–61.
44. Glynn N, Kenny H, Quisenberry L, Halsall DJ, Cook P, Kyaw Tun T et al. The effect of growth hormone replacement on the thyroid axis in patients with hypopituitarism: in vivo and ex vivo studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(5):747–54.
45. Wolf M, Ingbar SH, Moses AC. Thyroid hormone and growth hormone interact to regulate insulin-like growth factor-I messenger ribonucleic acid and circulating levels in the rat. *Endocrinology.* 1989;125:2905–14.
46. Li Z, Schmidt SE, Friedman JM. Developmental role for endocannabinoid signaling in regulating glucose metabolism and growth. *Diabetes.* 2013;62:2359–67.
47. Hillard CJ, Farber NE, Hagen TC, Bloom AS. The effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on serum thyrotropin levels in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1984;20:547–50.
48. Porcella A, Marchese G, Casu MA, Rocchitta A, Lai ML, Gessa GL et al. Evidence for functional cb1 cannabinoid receptor expressed in the rat thyroid. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:255–61.
49. Da Veiga MA, Fonseca Bloise F, Costa ES, Souza LL, Almeida NA, Oliveira KJ et al. Acute effects of endocannabinoid anandamide and CB1 receptor antagonist, AM251 in the regulation of thyrotropin secretion. *J Endocrinol.* 2008;199:235–42.
50. Pagotto U, Marsicano G, Fezza F, Theodoropoulou M, Grubler Y, Stalla J et al. Normal human pituitary gland and pituitary adenomas express cannabinoid receptor type 1 and synthesize endogenous cannabinoids: First evidence for a direct role of cannabinoids on hormone modulation at the human pituitary level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2687–96.
51. Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: New developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther.* 2010;126:21–38.
52. Fichna J, Bawa M, Thakur GA, Tichkule R, Makriyannis A, McCafferty DM et al. Cannabinoids alleviate experimentally induced intestinal inflammation by acting at central and peripheral receptors. *PLoS ONE* 2014;9:e109115.

53. Kinsey SG, Nomura DK, O'Neal ST, Long JZ, Mahadevan A, Cravatt BF et al. Inhibition of monoacylglycerol lipase attenuates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric hemorrhages in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;338:795–802.
54. Massa F, Storr M, Lutz B. The endocannabinoid system in the physiology and pathophysiology of the gastrointestinal tract. *J Mol Med (Berl.)*. 2005;83:944–54.
55. Di Marzo V. Endocannabinoids: An appetite for fat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(31):12567–68.
56. Cani PD, Montoya ML, Neyrinck AM, Delzenne NM, Lambert DM. Potential modulation of plasma ghrelin and glucagon-like peptide-1 by anorexigenic cannabinoid compounds, SR141716A (rimonabant) and oleoylethanolamide. *Br J Nutr*. 2004;92:757–61.
57. Rehfeld JF, Friis-Hansen L, Goetze JP, Hansen TV. The biology of cholecystokinin and gastrin peptides. *Curr Top Med Chem*. 2007;7(12):1154–65.
58. Jerlhag E, Eggecioglu E, Dickson SL, Douhan A, Svensson L, Engel JA. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addict Biol*. 2007;12(1):6–16.
59. Page AJ, Slattery JA, Milte C, Laker R, O'Donnell T, Dorian C et al. Ghrelin selectively reduces mechanosensitivity of upper gastrointestinal vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(5):1376–84.
60. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13(1):35–7.
61. Cani PD, Plovier H, Van Hul M, Geurts L, Delzenne NM, Druart C et al. Endocannabinoids—At the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:133–43.
62. Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol*. 2010;6:392.
63. Buettner C, Muse ED, Cheng A, Chen L, Scherer T, Pocai A et al. Leptin controls adipose tissue lipogenesis via central, STAT3-independent mechanisms. *Nat Med*. 2008;14:667–75.
64. Murumalla R, Bencharif K, Gence L, Bhattacharya A, Tallet F, Gonthier MP et al. Effect of the cannabinoid receptor-1 antagonist SR141716A on human adipocyte inflammatory profile and differentiation. *J Inflamm (Lond.)*. 2011;8:33.
65. Lima LC, Braga VA, Silva MF, do Socorro de França SM, Cruz JC, Santos SH, et al. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Front Physiol*. 2015;6:304.
66. Belgardt BF, Mauer J, Wunderlich FT, Ernst MB, Pal M, Spohn G, et al. Hypothalamic and pituitary c-Jun N-terminal kinase 1 signaling coordinately regulates glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:6028–33.
67. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest*. 2003;112:423–31.
68. Matias I, Belluomo I, Cota D. The Fat Side of the Endocannabinoid System: Role of Endocannabinoids in the Adipocyte. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):176–85.
69. Bouaboula M, Hilairet S, Marchand J, Fajas L, Le Fur G, Casellas P. Anandamide induced PPAR-gamma transcriptional activation and 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *Eur J Pharmacol*. 2005;517:174–81.
70. Karaliota S, Siafaka-Kapadai A, Gontinou C, Psarra K, Mavri-Vavayanni M. Anandamide increases the differentiation of rat adipocytes and causes PPARgamma and CB1 receptor upregulation. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:1830–8.
71. Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, Buisson I, Bribes E, Peleraux A et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J*. 2005;19:1567–69.
72. Tedesco L, Valerio A, Dossena M, Cardile A, Ragni M, Pagano C et al. Cannabinoid receptor stimulation impairs mitochondrial biogenesis in mouse white adipose tissue, muscle, and liver: The role of enos, p38 mapk, and ampk pathways. *Diabetes*. 2010;59:2826–36.
73. Jornayvaz FR, Shulman GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem*. 2010;47:69–84.
74. Aahi A, Jeschke MG. Taming the flames: targeting white adipose tissue browning in hypermetabolic conditions. *Endocr Rev*. 2017;38(6):538–49.
75. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12(9):913–9.
76. Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B et al. Long-term Efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage*. 1997;14(1):7–14.
77. Pacher P, Steffens S, Haskó G, Schindler TH, Kunos G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nature Rev Card*. 2018(15):151–66.
78. Verty AN, Stefanidis A, McAinch AJ, Hryciw DH. Anti-obesity effect of the CB2 receptor agonist JWH-015 in diet-induced obese mice. *PLoS One*. 2015;10(11):e0140592.
79. Hourani W, Stephen PH. Cannabinoid ligands, receptors and enzymes: Pharmacological tools and therapeutic potential. *Brain and Neurosci Adv*. 2018;2:1–8.
80. Chong MS, Wolff K, Wise K, Tanton C, Winstock A, Silber E. Cannabis use in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12(5):646–51.
81. Sam AH, Salem V, Ghatei MA. Rimonabant: from RIO to ban. *J Obes*. 2011;2011:432607.
82. Sink KS, McLaughlin PJ, Wood JA, Brown C, Fan P, Vemuri VK et al. The novel cannabinoid CB1 receptor neutral antagonist AM4113 suppresses food intake and food-reinforced behavior but does not induce signs of nausea in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(4):946–55.
83. He XH, Jordan CJ, Vemuri K, Bi GH, Zhan J, Gardner EL et al. Cannabinoid CB1 receptor neutral antagonist AM4113 inhibits heroin self-administration without depressive side effects in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;0:1–9.
84. Schindler CW, Redhi GH, Vemuri K, Makriyannis A, Le Foll B, Bergman J, et al. Blockade of nicotine and cannabinoid reinforcement and relapse by a cannabinoid CB1-receptor neutral antagonist AM4113 and inverse agonist rimonabant in squirrel monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41:2283–93.
85. Cinar R, Godlewski G, Liu J, Tam J, Jourdan T, Mukhopadhyay B, et al. Hepatic cannabinoid-1 receptors mediate diet-induced insulin resistance by increasing de novo synthesis of long-chain ceramides. *Hepatology*. 2014;59(1):143–53.

86. Knani I, Earley BJ, Udi S, Nemirovski A, Hadar R, Gammal A, et al. Targeting the endocannabinoid/CB1 receptor system for treating obesity in Prader–Willi syndrome. *Mol Metab*. 2016;5(12):1187–99.
87. Mukhopadhyay B, Schuebel K, Mukhopadhyay P, Cinar R, Godlewski G, Xiong K et al. Cannabinoid receptor 1 promotes hepatocellular carcinoma initiation and progression through multiple mechanisms. *Hepatology*. 2015;61(5):1615–26.
88. Klumpers L, Fridberg MJ, de Kam ML, Van Gerven JM. Peripheral selectivity of the novel cannabinoid receptor antagonist TM38837 in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(6):846–57.
89. Cawston EE, Redmond WJ, Breen CM, Grimsey NL, Connor M, Glass M. Real-time characterization of cannabinoid receptor 1 (CB1) allosteric modulators reveals novel mechanism of action. *Br J Pharmacol*. 2013;170(4):893–907.
90. Sabatucci A, Tortolani D, Dainese E, Maccarrone M. In silico mapping of allosteric ligand binding sites in type-1 cannabinoid receptor. *Biotechnol Appl Biochem*. 2018;65:21–8.
91. Tham M, Yilmaz O, Alaverdashvili M, Kelly ME, Denovan-Wright EM, Laprairie RB. Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol*. [Internet] 2018 Jul [cited 2019 Feb. 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29981240> DOI: 10.1111/bph.14440.
92. Monteleone P, Matias I, Martiadis V, De Petrocellis L, Maj M, Di Marzo V. Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(6):1216–21.
93. Monteleone AM, Di Marzo V, Aveta T, Piscitelli F, Dalle Grave R, Scognamiglio P et al. Deranged endocannabinoid responses to hedonic eating in underweight and recently weight-restored patients with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(2):262–9.
94. Nozaki C, Markert A, Zimmer A. Inhibition of faah reduces nitroglycerin-induced migraine-like pain and trigeminal neuronal hyperactivity in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25:1388–96.
95. Bhuniya D, Kharul RK, Hajare A, Shaikh N, Bhosale S, Balwe S et al. Discovery and evaluation of novel FAAH inhibitors in neuropathic pain model. *Bioorg Med Chem Lett*. 2019;29(2):238–243.
96. Tuo W, Leleu-Chavain N, Spencer J, Sansook S, Millet R, Chavatte P. Therapeutic potential of fatty acid amide hydrolase, monoacylglycerol lipase, and N-acyl ethanolamine acid amidase inhibitors. *Jour Med Chem*. 2017;60(1):4–46.
97. ClinicalTrials.gov [internet] Bethesda (MD), NIH, U.S. National library of medicine. [cited 2019 Jan 29]; [about 2 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134080?term=PF-04457845&rank=8>
98. ClinicalTrials.gov [internet] Bethesda (MD), NIH, U.S. National library of medicine. [cited 2019 Jan 29]; [about 2 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03386487?term=PF-04457845&rank=6>
99. ClinicalTrials.gov [internet] Bethesda (MD), NIH, U.S. National library of medicine. [cited 2019 Jan 29]; [about 2 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03664232?term=JNJ-42165279&rank=2>
100. ClinicalTrials.gov [internet] Bethesda (MD), NIH, U.S. National library of medicine. [cited 2019 Jan 29]; [about 2 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02498392?term=JNJ-42165279&rank=5>
101. ClinicalTrials.gov [internet] Bethesda (MD), NIH, U.S. National library of medicine. [cited 2019 Jan 29]; [about 2 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01439919?term=SSR411298&rank=1>
102. ClinicalTrials.gov [internet] Bethesda (MD), NIH, U.S. National library of medicine. [cited 2019 Jan 29]; [about 2 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00822744?term=SSR411298&rank=2>
103. ClinicalTrials.gov [internet] Bethesda (MD), NIH, U.S. National library of medicine. [cited 2019 Jan 29]; [about 2 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01748695?term=V158866&rank=1>
104. Mallet C, Dubray C, Dualé C. FAAH inhibitors in the limelight, but regrettably. *Int Jour Clin Pharm Ther*. 2016(54):498–501.
105. Mulvihill MM, Nomura DK. Therapeutic potential of monoacylglycerol lipase inhibitors. *Life Sci*. 2013;92(8-9):492–7.
106. Nomura DK, Morrison BE, Blankman JL, Long JZ, Kinsey SG, Marcondes MC, et al. Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuro- inflammation. *Science*. 2011;334:809–13.
107. Chung YC, Bok E, Huh SH, Park JY, Yoon SH, Kim SR, et al. Cannabinoid receptor type-1 protects nigrostriatal dopaminergic neurons against MPTP neurotoxicity by inhibiting microglial activation. *J Immunol* 2011;187:6508–17.
108. Ramirez BG, Blazquez C, Gomez del Pulgar T, Guzman M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci* 2005;25:1904–13.
109. Nomura DK, Lombardi DP, Chang JW, Niessen S, Ward AM, Long JZ et al. Monoacylglycerol lipase exerts dual control over endocannabinoid and fatty acid pathways to support prostate cancer. *Chem Biol* 2011;18:846–56.
110. Sciolino NR, Zhou W, Hohmann AG. Enhancement of endocannabinoid signaling with JZL184, an inhibitor of the 2-arachidonoylglycerol hydrolyzing enzyme monoacylglycerol lipase, produces anxiolytic effects under conditions of high environmental aversiveness in rats. *Pharmacol Res*. 2011;64:226–34.
111. Alapafuja SO, Malamas MS, Shukla V, Zvonok A, Miller S, Daily L et al. Synthesis and evaluation of potent and selective MGL inhibitors as a glaucoma treatment. *Bioorg Med Chem*. 2019;27(1):55–64.