

Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes

Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors

● S. Lauwagie*, E. Stern*, R. Millet*, P. Depreux*

► RÉSUMÉ

Les propriétés médicinales du cannabis sont connues depuis l'Antiquité, mais en raison des nombreux effets psychoactifs qu'il génère, son usage pharmaceutique a été interdit dès le début du XX^e siècle. La découverte de son principal constituant psychoactif, le (-)- Δ^9 -tétrahydrocannabinol, a permis d'isoler des récepteurs spécifiques appartenant à un système cannabinoïde complexe. Les études portant sur ce système cannabinoïde ont réveillé la polémique concernant l'utilité thérapeutique du cannabis et de ses dérivés, ainsi que la pertinence de leur prescription médicale dans des processus pathologiques déterminés. Les cannabinoïdes semblent démontrer un degré variable d'efficacité thérapeutique dans de nombreuses pathologies, telles que les nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie anticancéreuse, la douleur, l'anorexie, l'épilepsie, les spasmes musculaires (liés à une sclérose en plaques, des lésions médullaires ou des troubles locomoteurs), l'obésité et les troubles associés, ainsi que dans plusieurs maladies neuro-dégénératives. D'autres indications sont possibles, et liées au potentiel immunosuppresseur, antihypertenseur, anti-inflammatoire ou anticancéreux des cannabinoïdes. Dans cet article, nous exposons l'état actuel des connaissances sur les propriétés thérapeutiques des cannabinoïdes. Ces dernières années, un grand nombre de revues scientifiques ont mis en évidence les propriétés thérapeutiques des cannabinoïdes. Davantage d'études cliniques seront toutefois nécessaires pour établir les doses et les voies d'administration les plus appropriées et déterminer le meilleur rapport bénéfice/risque des cannabinoïdes, comparativement à d'autres stratégies thérapeutiques.

Mots-clés: Cannabinoïde - CB₁ - CB₂ - Anandamide - FAAH.

► SUMMARY

The medicinal properties of the cannabis are known since Antiquity, but because of its many psychoactive effects, its pharmaceutical use was forbidden from the beginning of the XXth century. The discovery of its main psychoactive constituent, the (-)- Δ^9 -tétrahydrocannabinol, made it possible to isolate specific receptors belonging to a complex cannabinoid system. The studies relating to this cannabinoid system awoke the debate concerning the therapeutic utility of the cannabis and derivatives, as well as the relevance of their prescription in given pathological processes. Cannabinoids seem to show a variable degree of therapeutic efficiency in many pathologies, such as consecutive nausea and vomiting with an anticancer chemotherapy, pain, anorexia, epilepsy, muscular spasms (related to a multiple sclerosis, medullary lesions or locomotive disorders), obesity and its associated disorders, as well as in several neurodegenerative diseases. Other indications are possible and related to the potential to immunosuppressor, anti-hypertensor, anti-inflammatory or anti-cancer potential of the cannabinoids. In this article, we expose the current state of the knowledge on the therapeutic properties of cannabinoids. These last years, a great number of scientific reviews reported the therapeutic properties of cannabinoids. More clinical studies will be necessary to establish the amount and most suitable ways of administration and determine the best ratio profit/risk of cannabinoids, compared with other therapeutic strategies.

Keywords: Cannabinoid - CB₁ - CB₂ - Anandamide - FAAH.

L'usage de préparations à base de cannabis est connu depuis l'Antiquité, puisqu'elles étaient employées pour soulager les crampes et les douleurs rhumatismales. Dans les années 1960, l'utilisation du cannabis, extrait des feuilles de marijuana, a connu un énorme développement en tant que drogue à usage récréatif. Depuis, les études portant sur ses effets ont permis la découverte de son principal constituant psychoactif, le (-)- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), et d'un système cannabinoïde complexe, dont les potentiels thérapeutiques font aujourd'hui l'objet de nombreuses études et semblent très prometteurs.

* Institut de chimie pharmaceutique Albert-Lespagnol, université de Lille 2, EA 2692, BP 83, F-59006 Lille.

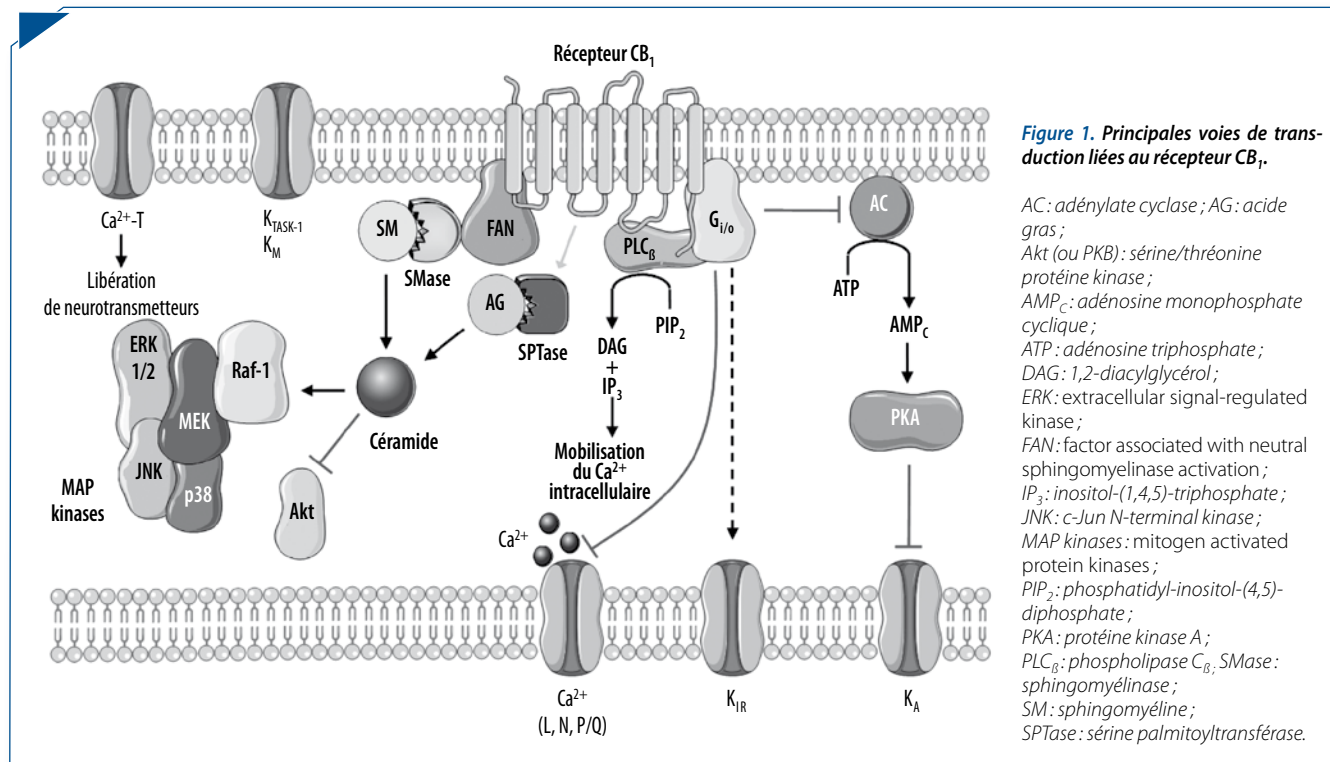
L'utilisation du cannabis ou de la marijuana suscite actuellement de grandes controverses, tant du point de vue légal ou social que médical, malgré ses propriétés thérapeutiques reconnues. Depuis 1997, deux États américains (Arizona et Californie) ont autorisé la consommation de marijuana dans des cigarettes dans un but thérapeutique. Deux préparations pharmaceutiques utilisant le principe actif du cannabis, le Marinol® (dronabinol, (-)- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), laboratoire Roxane) et le Césamet® (nabilone, développé par Eli Lilly, maintenant aussi utilisé au Royaume-Uni), sont également prescrites pour deux indications: le contrôle des nausées et des vomissements engendrés par les traitements de chimiothérapie du cancer, ainsi que la stimulation de l'appétit des personnes atteintes du syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Ces composés ont ainsi montré une activité antiémétique bien supérieure à celle des produits classiques comme la perchlorazine (1).

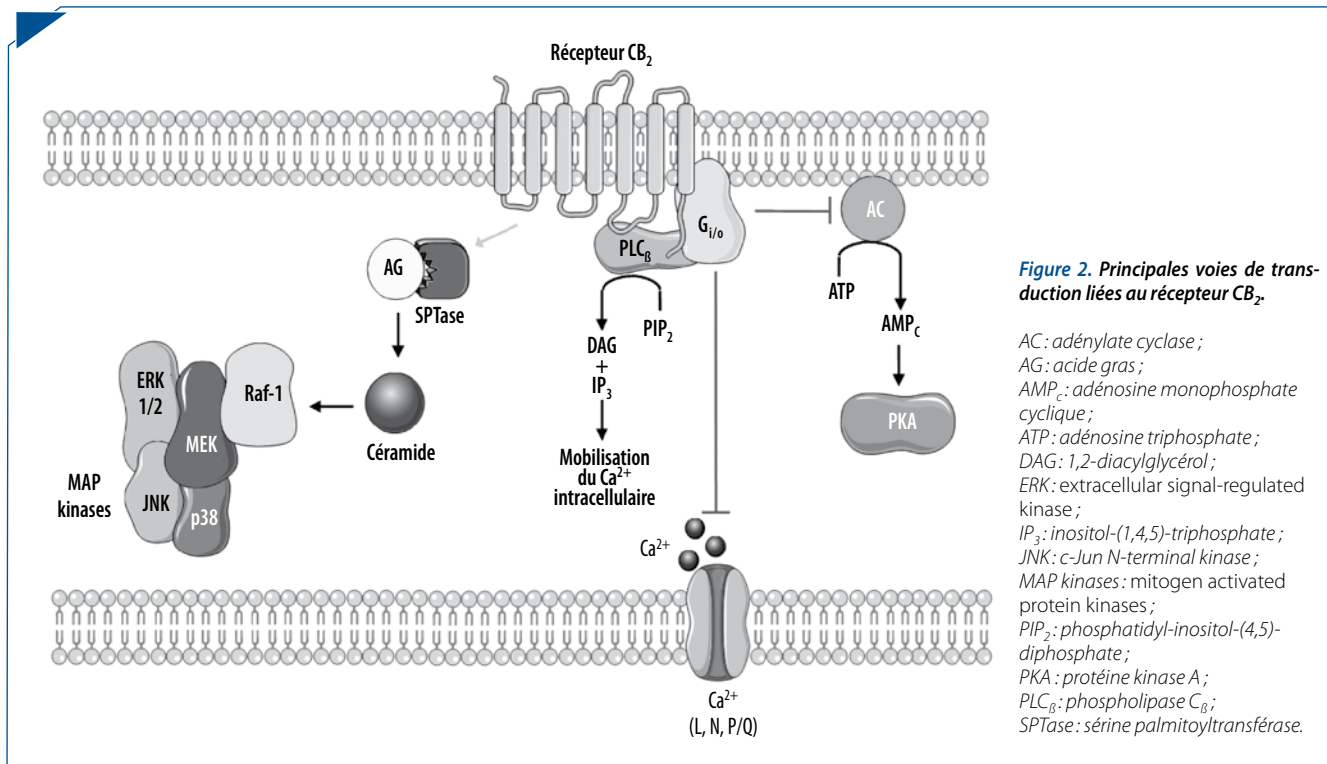
Actuellement, deux composés de synthèse sont en phase de tests cliniques: le rimonabant (Acomplia®), développé par Sanofi-Aventis, qui devrait être commercialisé cette année, et le SLV-319, développé par les laboratoires Solvay, actuellement en phase I des essais cliniques. Ces deux produits ont pour principale indication thérapeutique le traitement de l'obésité et du syndrome métabolique qui lui est associé. Les applications thérapeutiques actuelles sont encore limitées, du fait de la difficulté à comprendre la pharmacologie des cannabinoïdes, mais elles sont appelées à se développer et à se diversifier.

LES RÉCEPTEURS AUX CANNABINOÏDES

Le système cannabinoïde est composé de deux récepteurs: le premier, appelé CB_1 , a été isolé à partir du cerveau de rat en 1988 (2, 3) tandis que le second, appelé CB_2 , a été caractérisé et isolé en 1993 à partir de cellules myélocytaires (4). Toutefois, certains travaux publiés dans la littérature suggèrent l'existence d'autres sous-types de récepteurs aux cannabinoïdes (5). L'alignement des séquences d'acides aminés de ces récepteurs aux cannabinoïdes avec celles d'autres récepteurs connus révèle qu'ils appartiennent à la famille des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés à des protéines G (3, 6). La troisième boucle intracellulaire, de même que la séquence C-terminale, sont les sites impliqués dans les interactions avec les protéines G, de type G_i/o (6). Le domaine C-terminal se lie avec une grande affinité à G_i , favorisant ainsi la liaison du GTP à la protéine G, et inhibe l'adénylate cyclase (7).

Le récepteur CB_1 est un hétérorécepteur présynaptique: son activation conduit à l'inhibition de l'adénylate cyclase et à la réduction du taux d'AMPc, ainsi qu'à une diminution de la libération de neurotransmetteurs tels que le glutamate (8). En plus de G_i , le récepteur CB_1 est couplé à une protéine G_o , activant une phospholipase C (PLC). Le récepteur CB_1 utilise d'autres systèmes effecteurs (figure 1): l'inhibition de canaux calciques de type N (9), l'activation d'une protéine kinase (10), d'autres effets cellulaires dus aux cannabinoïdes, tels que l'activation d'un canal potassique (11), et éventuellement l'activation des phospholipases PLA, PLD (12).





Les récepteurs CB₁ et CB₂ montrent des similitudes au niveau de leurs voies de transduction, comme l'inhibition de l'adénylate cyclase et la stimulation d'une protéine kinase. Cependant, contrairement au récepteur CB₁, le récepteur CB₂ n'agit pas sur les canaux ioniques (figure 2) [11].

DISTRIBUTION DES RÉCEPTEURS AUX CANNABINOÏDES

Le récepteur CB₁ est présent majoritairement au niveau central, mais également au niveau périphérique. C'est l'un des récepteurs à protéine G les plus abondants du cerveau (1) et sa distribution est bien corrélée aux effets comportementaux des cannabinoïdes sur la mémoire, la perception sensorielle et le contrôle des mouvements. Ainsi, de nombreuses études autoradiographiques du cerveau de mammifères (13, 14) ont mis en évidence la concentration la plus importante en récepteur CB₁ dans "les noyaux de la base" (substance noire réticulata et compacta, globus pallidus, noyaux entéropedonculaires, noyau caudé-putamen). Des concentrations moyennes ont été relevées dans le cervelet et l'hippocampe et à différents niveaux du cortex. La moelle épinière présente également des zones de densités modérées, alors que le thalamus ne possède pratiquement aucun de ces récepteurs.

Au niveau périphérique, le récepteur CB₁ est présent au niveau tissulaire dans les glandes surrénales, de la moelle osseuse, du cœur, de la prostate et dans l'utérus, mais aussi au niveau cellulaire dans les neurones périphériques, des phagocytes, des lymphocytes (15).

Le récepteur CB₂ possède une distribution plus limitée, principalement dans les cellules associées au système immunitaire, comme les leucocytes (16). Parmi les cellules sanguines humaines, les lymphocytes B présentent la concentration en récepteurs CB₂ la plus élevée, suivi par les monocytes, les lymphocytes T8 et T4.

LES LIGANDS ENDOGÈNES DES RÉCEPTEURS AUX CANNABINOÏDES

Les recherches menées durant les dix dernières années ont permis de mettre en évidence l'existence d'une famille de ligands endogènes, les endocannabinoïdes, avec des voies de biotransformation spécifiques (synthèse, transport et inactivation). Les endocannabinoïdes sont des dérivés d'acides gras, notamment l'acide arachidonique. Les principaux endocannabinoïdes isolés sont l'arachidonylethanolamide, nommé anandamide, et le 2-arachidonoyl-glycérol, ou 2-AG (17, 18). L'anandamide est présent dans diverses zones du cerveau humain à différentes concentrations (100 pmol/g dans l'hippocampe, 75 pmol/g dans

le thalamus, 60 pmol/g dans le cervelet, 55 pmol/g dans le striatum) (19). Au niveau périphérique, l'anandamide est présent dans la rate et le cœur à environ 10 pmol/g (20). Il a aussi été trouvé dans les testicules et l'utérus de rat à des concentrations bien supérieures à celles du cerveau. Des concentrations très faibles ont été relevées dans le sérum, le plasma et le liquide céphalorachidien, ce qui suggère que l'anandamide n'est pas de nature hormonale, mais est formé à proximité ou au niveau de ses sites d'action. Le 2-AG a également été mis en évidence dans le cerveau (21) et la rate (22) : sa concentration peut atteindre 170 fois celle de l'anandamide dans le cerveau, et ce composé semble être impliqué dans un phénomène faisant intervenir les canaux calciques (21).

L'intérêt grandissant suscité par le système cannabinoïde a conduit à la synthèse d'un grand nombre de familles de ligands. Parmi les principales classes de ligands, on retrouve les analogues structuraux du THC appelés "cannabinoïdes classiques" (*classical cannabinoids*) [23, 24], les analogues des endocannabinoïdes (25), ainsi qu'un grand nombre de composés hétérocycliques tels que les 1,5-biarylpyrazoles (comme le rimonabant) [26] et les aminoalkylindoles (27).

De nombreuses recherches ont été menées sur les mécanismes d'action des cannabinoïdes (28). Ainsi, les endocannabinoïdes participent à la modulation endogène de la douleur : des études ont mis en évidence l'implication du système endocannabinoïde et des ligands endogènes dans l'analgésie induite par le stress au niveau de la substance grise périépendymaire du mésencéphale (PAG) [29]. En effet, les endocannabinoïdes peuvent agir comme des signaux rétrogrades dans des régions du cerveau telles que l'hippocampe et le cervelet (30). Dans ces régions du cerveau, les stimuli comme la dépolarisation postsynaptique et l'activation des récepteurs muscariniques et glutamatergiques déclenchent des cascades intracellulaires postsynaptiques qui induisent la production et la libération d'endocannabinoïdes. Cette libération d'endocannabinoïdes au niveau postsynaptique permet ensuite d'activer les récepteurs aux cannabinoïdes situés au niveau présynaptique (figure 3).

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES ET POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE DES LIGANDS CANNABINOÏDES

Actuellement, tous les effets des cannabinoïdes sur l'organisme ne sont pas encore connus. Leur caractérisation récente explique que leurs applications reconnues soient encore limitées. Néanmoins, les différentes actions pharmacologiques observées laissent présager de nombreuses applications thérapeutiques possibles.

En raison de cette grande diversité des effets pharmacologiques, la sélectivité des composés semble être très importante. Outre une sélectivité pour les sous-types de récepteurs (figure 4 et tableau I), un ciblage des tissus à traiter sera nécessaire et permis par des techniques de vectorisation et/ou en produisant des "pro-médicaments".

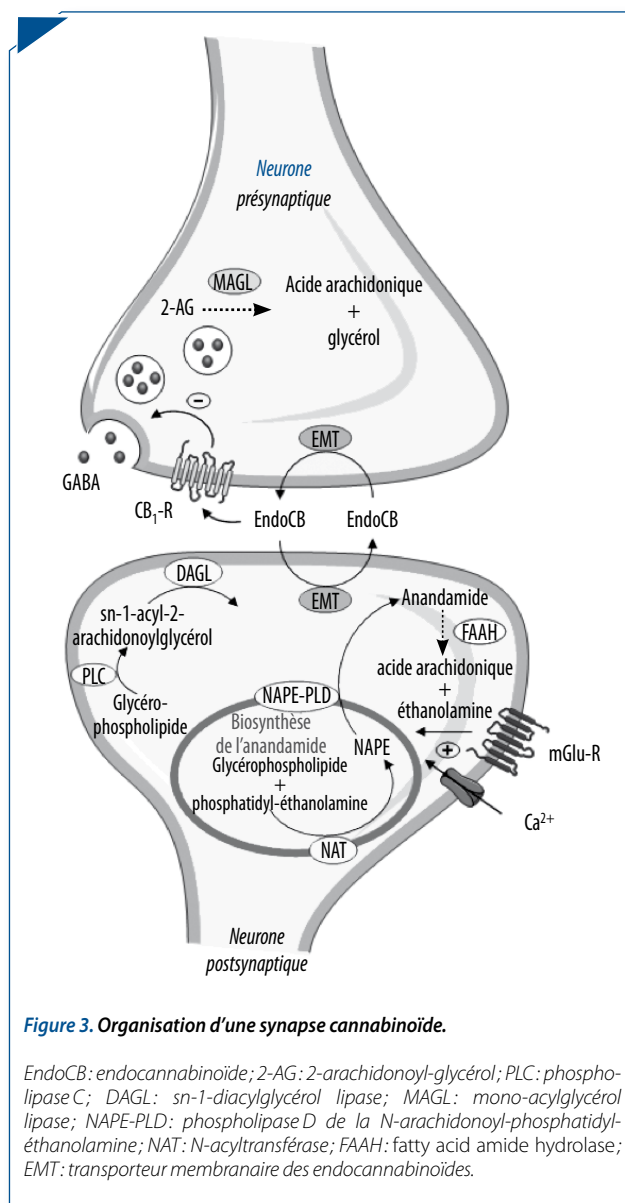


Figure 3. Organisation d'une synapse cannabinoïde.

EndoCB: endocannabinoïde; 2-AG: 2-arachidonoyl-glycérol; PLC: phospholipase C; DAGL: sn-1-diacylglycérol lipase; MAGL: mono-acylglycérol lipase; NAPE-PLD: phospholipase D de la N-arachidonoyl-phosphatidyl-éthanolamine; NAT: N-acyltransférase; FAAH: fatty acid amide hydrolase; EMT: transporteur membranaire des endocannabinoïdes.

Activité immunosuppressive

La découverte d'une localisation des récepteurs CB₂ dans les cellules immunitaires semble expliquer le syndrome d'immunodépression bien connu des fumeurs de marijuana. Il a été montré que le Δ⁹-THC diminuait la résistance au virus de l'herpès de type 2 chez l'animal, en réduisant l'immunité cellulaire et tissulaire (31). Les études in vitro et in vivo ont permis de déterminer que les macrophages sont les cibles principales des cannabinoïdes, qui voient leur activité antivirale extrinsèque diminuer (32). Il a aussi été montré que les cannabinoïdes sont à l'origine de changements morphologiques des macrophages et qu'ils affectent leur activité phagocytaire (32, 33). La localisation des récepteurs CB₂ dans les cellules du système immunitaire, spécialement dans les macropha-

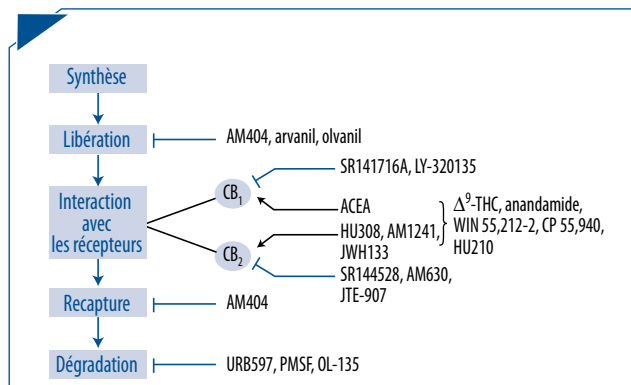


Figure 4. Principaux ligands cannabinoïdes.

ACEA: N-(2-chloroéthyl)-5Z,8Z,11Z,14Z-eicosatétraénamide;
 AM1241: 2-iodo-5-nitrophényl-(1-(1-méthylpipéridin-2-yl-méthyl)-1H-indol-3-yl)méthanone;
 AM404: N-(4-hydroxyphényl)-5Z, 8Z, 11Z, 14Z-eicosatétraénamide;
 AM630: 6-iodo-2-méthyl-1-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-1H-indol-3-yl[(4-méthoxyphényl)méthanone,
 anandamide: arachidonoyléthanolamine;
 arvanil: N-vanillylarachidonamide;
 CP55,940: (-)-cis-3-[2-hydroxy-4-(1,1-diméthylheptyl)phényl]-trans-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexanol;
 HU210: 3-(1,1-diméthylheptyl)-11-hydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol;
 HU308: 4-[4-(1,1-diméthylheptyl)-2,6-diméthoxyphényl]-6,6-diméthylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene-2-méthanol;
 JTE-907: N-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-méthyl)-7-methoxy-2-oxo-8-pentyloxy-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide;
 JWH133: 6a R, 10a R)-3-(1,1-diméthylbutyl)-6a,7,10,10a-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[b,d]pyran;
 LY-320135: 6-methoxy-2-(4-méthoxyphényl) benzo[b]thien-3-yl[4-cyanophényl]méthanone,
 OL-135: 1-oxo-1[5-(2-pyridyl)-2-yl]-7-phénylheptane);
 olvanil: N-vanillyloléamide;
 PMSF: phénylméthylsulfonyl fluoride;
 SR141716A: N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-3-pyrazole-carboxamide);
 SR144528: N-[(1S)-endo-1,3,3-triméthyl bicyclo [2.2.1] heptan-2-yl]-5-(4-chloro-3-méthylphényl)-1-(4-méthylbenzyl)-pyrazole-3-carboxamide;
 URB597: 3'-carbamoyl-biphényl-3-yl-cylohexylcarbamate;
 WIN 55,212-2: (R)-(+)-[2,3-dihydro-5-méthyl-3-(4-morpholinylméthyl) pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]-1-naphthalenylméthanone mésylate.

ges et les lymphocytes, suggère qu'ils jouent un rôle d'immuno-régulation. L'implication des cannabinoïdes dans la régulation du système immunitaire laisse penser que les cannabinoïdes peuvent être employés comme immunorégulateurs. Ainsi, le cannabidiol, un terpène contenu dans le cannabis se liant à CB₁ comme à CB₂, a fait preuve d'une activité anti-inflammatoire sur le modèle de l'arthrite chez le rongeur (34, 35).

Le système immunitaire est extrêmement complexe; il se compose de toute une gamme d'organes, de cellules et de tissus qui agissent ensemble pour produire diverses fonctions effectrices. Cette complexité permet aux cannabinoïdes de modifier la fonction immunitaire par de nombreuses voies, dont certaines ont

Tableau I. Principaux ligands cannabinoïdes et leurs affinités pour les récepteurs CB₁ et CB₂.

| Ligand | Propriétés | Affinité pour le récepteur CB ₁ (nM) | Affinité pour le récepteur CB ₂ (nM) |
|-----------------|---|---|---|
| Δ^9 -THC | Agoniste mixte CB ₁ /CB ₂ | 37 | 20 |
| Anandamide | Agoniste partiel CB ₁ /CB ₂ | 72 | 370 |
| 2-AG | Agoniste mixte CB ₁ /CB ₂ | 505 | 1 400 |
| WIN 55,212-2 | Agoniste mixte CB ₁ /CB ₂ | 1,8 | 0,3 |
| CP55,940 | Agoniste mixte CB ₁ /CB ₂ | 3,7 | 2,5 |
| HU210 | Agoniste mixte CB ₁ /CB ₂ | 0,7 | 0,2 |
| ACEA | Agoniste sélectif CB ₁ | 1,4 | 3 100 |
| HU308 | Agoniste sélectif CB ₂ | > 10 000 | 22,7 |
| AM1241 | Agoniste sélectif CB ₂ | 280 | 3,4 |
| JWH133 | Agoniste sélectif CB ₂ | 677 | 3,4 |
| SR141716A | Antagoniste/agoniste inverse sélectif CB ₁ | 5,6 | > 1 000 |
| LY-320135 | Antagoniste/agoniste inverse sélectif CB ₁ | 141 | 14 900 |
| SR144528 | Antagoniste/agoniste inverse sélectif CB ₂ | 305 | 0,3 |
| AM630 | Antagoniste/agoniste inverse sélectif CB ₂ | 5 152 | 31,2 |
| JTE-907 | Agoniste inverse sélectif CB ₂ | 2 370 | 35,9 |

été étudiées. Les études menées jusqu'à présent permettent de conclure que les cannabinoïdes modulent la fonction immunitaire par des mécanismes médiés par des récepteurs et des non-récepteurs. Aussi, il est probable que le système cannabinoïde et d'autres systèmes neuro-immunitaires jouent un rôle subtil mais important dans la régulation de l'immunité et que ce rôle puisse un jour être exploité.

Activité antihypertensive

Les cannabinoïdes réduisent l'agrégation des plaquettes et produisent une tachycardie, ainsi qu'une hypotension orthostatique induite par une vasodilatation périphérique. L'activation par

n'importe quel cannabinoïde classique ou par l'anandamide au niveau de l'endothélium des artères de rats produit une vasodilatation importante, selon un mécanisme indépendant des récepteurs CB₁ et CB₂, impliquant un autre type de récepteur encore indéterminé (36). Par ailleurs, les cannabinoïdes pourraient avoir, en plus de leur action indirecte par inhibition du nerf vagal, un effet vasodilatateur direct. En effet, le HU-210, un agoniste cannabinoïde, inhibe l'effet hypertenseur de la vasopressine (37), et, plus généralement, les agonistes cannabinoïdes induisent une diminution de la pression artérielle plus importante que celle obtenue après section du nerf vagal. Ces dérivés représenteraient donc des candidats intéressants pour le développement d'agents antihypertenseurs.

Traitement du glaucome

Les propriétés antihypertensives des cannabinoïdes ont été étudiées dans le but d'une éventuelle application dans le traitement du glaucome. Des études réalisées chez des volontaires sains et chez d'autres atteints de glaucome ont montré que l'activation des récepteurs CB₁ entraîne une vasodilatation accompagnée d'une réduction de la pression intraoculaire (38). En effet, l'administration de cannabinoïdes par voie orale, intraveineuse ou par inhalation permet de diminuer de 25% la pression intraoculaire chez des volontaires sains comme chez les personnes atteintes de glaucome (39). Cet effet peut être aussi directement lié à la production d'humeur aqueuse. Les mécanismes d'action des cannabinoïdes dans cette pathologie restent cependant mal connus (40). Le fait de fumer de la marijuana semble bénéfique pour les malades souffrant de glaucome, mais cet effet est de courte durée (3 à 4 heures), et les effets indésirables sont tels qu'il est actuellement peu probable que le THC ou la marijuana représentent une option thérapeutique raisonnable dans le traitement du glaucome. D'autre part, de nouveaux cannabinoïdes synthétiques ont montré des effets neuroprotecteurs pouvant être exploités pour le traitement du glaucome à travers le développement de préparations à application locale dénuées d'effet psychoactif (41). En effet, les traitements du glaucome actuellement à l'étude sont axés sur la protection, la sauvegarde et la régénération des nerfs. Les pharmacomodulations pour obtenir des molécules plus hydrophiles permettraient ainsi d'ouvrir de nouvelles opportunités de traitement du glaucome. Deux composés inhibiteurs du transporteur de l'anandamide, l'AM404 et l'olvanil, ont donné des résultats encourageants dans cette voie en diminuant la pression oculaire chez le lapin (42).

Effet bronchodilatateur

Les cannabinoïdes sont connus depuis longtemps pour leurs propriétés bronchodilatatrices, caractérisées par une diminution de la résistance des voies aériennes (43). Le mécanisme d'action est encore inconnu, mais il n'intervient certainement pas directement sur les récepteurs adrénergiques. La possibilité de l'intervention de récepteurs CB_{1a} (une variante de CB₁ au niveau des poumons) dans le mécanisme de bronchodilatation reste à explorer (44).

Des travaux ont récemment montré que l'anandamide est libéré dans les poumons en réponse à une stimulation par les ions calcium (Ca²⁺), et que cette libération inhibe fortement les bronchospasmes et la toux provoqués par la capsaïcine (45). En fait, l'anandamide, produit localement, induit un effet dépendant de l'état de contractilité du muscle bronchique : dans le cas où le muscle est déjà contracté, les ligands cannabinoïdes provoquent une inhibition de cette contraction et une dilatation, alors que, dans le cas contraire, ils induiraient une constriction accompagnée d'une augmentation des bronchospasmes. Ces effets sont médiés par les récepteurs CB₁ présents dans les terminaisons neuronales, qui peuvent être bloqués par un antagoniste des récepteurs CB₁. Cette modulation des voies effectrices peut donc, grâce aux endocannabinoïdes, être exploitée pour le développement de nouveaux agents antiasthmatiques.

Activité anti-inflammatoire

Les préparations à base de cannabis sont connues depuis des millénaires pour traiter différentes pathologies liées à l'inflammation, avec notamment une action sur le système gastro-intestinal. Des études d'autoradiographie ont montré la présence des récepteurs CB₁ au niveau du tractus gastro-intestinal de porc (46), et cette distribution confirme les effets sur la motilité et sur les sécrétions : les cannabinoïdes réduisent la motilité intestinale, via une activité inhibitrice des récepteurs CB₁, en modulant la libération d'acétylcholine au niveau des fibres autonomes. Ils agissent également sur les récepteurs CB₂ situés sur les mastocytes pour atténuer directement la libération d'agents inflammatoires comme l'histamine et la sérotonine. Ainsi, le palmitoyl-éthanolamide (PEA), un endocannabinoïde agoniste des récepteurs CB₂, permet d'atténuer l'œdème et l'hyperalgésie mécanique induite par le carraghénane en diminuant la formation de mastocytes consécutive à une blessure (47). Le HU-211, un cannabinoïde non psychoactif, supprime également l'inflammation causée par la mobilisation de cytokines comme le TNF α (48, 49).

Les cannabinoïdes possèdent aussi une activité antiulcéreuse médiée par les récepteurs CB₁ qui peut être associée à leur effet antisécrétoire (46). Ainsi, l'activation des récepteurs CB₁ par des agonistes de synthèse diminue la production d'acide chlorhydrique provoquée par l'activation du système cholinergique.

Une augmentation de l'expression des récepteurs cannabinoïdes et des taux d'endocannabinoïdes a été observée après une inflammation de l'intestin. Des travaux récents ont montré la propriété protectrice de l'anandamide contre l'inflammation intestinale (46). De plus, un agoniste sélectif des récepteurs CB₁ diminue l'inflammation intestinale, alors que celle-ci est augmentée par un agoniste inverse.

Des études ont en outre montré que les cannabinoïdes présentent une activité anti-inflammatoire sur les modèles animaux d'arthrite induite par l'injection de collagène. Ils possèdent notamment la propriété de bloquer la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces données indiquent que les cannabinoïdes peuvent exercer un certain nombre d'effets

anti-inflammatoires et qu'ils ont des applications potentielles importantes dans le traitement de maladies inflammatoires comme l'arthrite.

Activité anticancéreuse

Récemment, a été mise en évidence l'aptitude des cannabinoïdes à inhiber la croissance des cellules cancéreuses issues de différents tissus *in vitro* (50, 51). Un grand nombre de travaux ont décrit que le Δ^9 -THC ou l'anandamide inhibent la prolifération cellulaire et induisent un arrêt du cycle cellulaire (G1/GS), ainsi qu'une mort cellulaire par apoptose (52, 53). Il semble que les deux récepteurs CB₁ et CB₂ soient indispensables dans l'action anticancéreuse des cannabinoïdes. En effet, les antagonistes CB₁ ou CB₂ sont capables d'empêcher la mort des cellules par apoptose induite par les cannabinoïdes. L'activation des récepteurs aux cannabinoïdes induit une augmentation des concentrations intracellulaires en céramide, un second messager lipidique (54-56), dont l'implication dans l'apoptose a déjà été mise en évidence. En effet, l'activation des récepteurs CB₁ dans plusieurs types de cellules cancéreuses conduit à des concentrations chroniquement élevées de céramide, responsables de l'apoptose de ces cellules tumorales. En revanche, l'activation même soutenue des récepteurs CB₁ au niveau des cellules saines entraîne des élévations aiguës et non chroniques de céramide, favorisant au contraire la régulation des fonctions métaboliques (57-59).

L'anandamide a également montré des propriétés proapoptotiques et antiprolifératives sur les lignées de cellules cancéreuses prostatiques, en inhibant notamment les voies de transduction de récepteurs aux facteurs de croissance comme l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), de même qu'en induisant une augmentation des concentrations intracellulaires en céramide, comme cité précédemment (60). Ainsi, des travaux ont suggéré une nouvelle stratégie pour bloquer la croissance tumorale par l'utilisation d'inhibiteurs de la FAAH (61).

Sélectifs et dénués d'effets indésirables, les cannabinoïdes pourraient donc bien faire partie de l'arsenal anticancéreux de demain. Cependant, les travaux publiés ne sont pas tous en accord, et d'autres recherches devront être menées afin de confirmer l'utilité des ligands cannabinoïdes dans le traitement des cancers.

Activité sur le système nerveux

✓ **Effets neuroprotecteurs.** Il a été montré que le récepteur CB₁ inhibe la libération de neurotransmetteurs dans diverses régions du cerveau. Des recherches ont été menées sur les effets de l'activation du récepteur CB₁ sur la transmission synaptique glutamatergique dans le striatum du rat (62). L'inhibition de la libération du glutamate dans l'hippocampe, induite par les récepteurs CB₁, semble être à l'origine des effets neuroprotecteurs des agonistes cannabinoïdes observés sur différents modèles animaux (63). Ces effets sont stéréosélectifs et bloqués par des antagonistes. De plus, les cannabinoïdes présentent un potentiel thérapeutique important dans le traitement des désordres résultant des ischémies cérébrales. Une autre activité

neuroprotectrice des cannabinoïdes est associée à l'inhibition de la libération de monoxyde d'azote, induite par les récepteurs CB₁ des cellules microgliales de rat (64). Ces résultats montrent que les cannabinoïdes sont des agents thérapeutiques potentiels pour le traitement des atteintes du cerveau résultant des maladies neurodégénératives, spécialement celles impliquant l'activation inflammatoire des cellules gliales.

✓ **Contrôles moteurs et pathologies du mouvement.** Une des fonctions importantes sensibles aux cannabinoïdes est celle du contrôle moteur. La catalepsie, l'immobilité, l'ataxie, la diminution des actes comportementaux complexes sont les effets moteurs observés après une administration aiguë de cannabinoïdes (11). À des doses plus faibles, ce sont les effets inverses qui sont observés. La grande densité de récepteurs CB₁ dans le cervelet et le ganglion basal, zones contrôlant les activités motrices, est en accord avec les observations effectuées. Les récepteurs CB₁ augmentent l'action de l'acide γ -aminobutyrique dans le ganglion basal (65). Les cannabinoïdes semblent donc jouer un rôle important dans la modulation des effets moteurs (66).

D'autre part, des travaux récents ont montré que l'activation des récepteurs dopaminergiques D₂ dans le striatum entraîne une libération d'anandamide, qui produit ensuite un rétrocontrôle négatif s'opposant à l'augmentation de l'activité motrice induite par la dopamine (67). De ce fait, il a été suggéré que les cannabinoïdes constituent des agents potentiels dans le traitement des pathologies du mouvement telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette (68) et la maladie de Parkinson (67). Pour la chorée de Huntington, une baisse d'expression des récepteurs CB₁ au niveau de la substance grise a été constatée (69). De plus, il a été suggéré que l'activation des récepteurs CB₁, du fait de leurs liens avec le système dopaminergique, pourrait réduire la dyskinésie induite par la L-dopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (70). Les récepteurs CB₁ présents dans l'hippocampe, dans l'amygdale et dans le cortex cérébral sont à l'origine des observations de l'activité des cannabinoïdes dans ce type de crises (65).

Les effets anticonvulsivants et antispasmodiques des cannabinoïdes dans l'épilepsie sont bien décrits, mais leurs mécanismes d'action demeurent mal connus (65).

Des cannabinoïdes administrés par voie orale ont montré une activité contre certains symptômes de la sclérose en plaques (tels que les spasmes musculaires, la douleur, les tremblements, la nycturie) et contre les dommages de la myéline (34). Des travaux récents ont montré que l'injection de cannabinoïdes exogènes permettrait de diminuer l'intensité des spasmes dans le modèle de sclérose en plaques (71, 72). De même, les antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes bloqueraient ces effets antispasmodiques, suggérant une possible implication des deux récepteurs CB₁ et CB₂ dans l'expression de ces symptômes. Les cannabinoïdes pourraient donc constituer une voie de recherche pour le développement d'agents capables de réduire les spasmes résultant de maladies neurodégénératives. Certaines études ont ainsi montré que les cannabinoïdes

agissent sur les mécanismes spinaux et supraspinaux, ce qui permettrait de diminuer la spasticité produite par les atteintes de la moelle épinière (66). Les effets bénéfiques des cannabinoïdes sur les troubles neurologiques de la sclérose en plaques et des lésions médullaires se fondent sur des résultats obtenus sur un nombre réduit de patients. Par conséquent, des études complémentaires, comprenant des essais cliniques contrôlés sur un grand nombre de patients et une évaluation précise des résultats, sont nécessaires pour déterminer la réelle implication des cannabinoïdes dans les symptômes de ces maladies neurodégénératives.

✓ **Antinociception.** Le potentiel analgésique des cannabinoïdes a conduit à des investigations très poussées. En effet, le Δ^9 -THC, et plus généralement les agonistes cannabinoïdes (CB_1 et CB_2), ont montré une grande efficacité à bloquer les stimuli nociceptifs dans de nombreux tests de la douleur chez différentes espèces animales (souris, rat, lapin, chat, chien et singe) : modèles thermiques du test de retrait de la queue et de la plaque chaude, modèles mécaniques mesurant des réponses motrices ou réflexes, tests chimiques de crampes abdominales et modèles de stimulation électrique de la patte, du nerf sciatique ou de la pulpe dentaire. Ainsi, les cannabinoïdes se sont révélés efficaces pour traiter la douleur dans pratiquement tous les modèles expérimentaux testés à ce jour, et plus particulièrement dans les modèles de douleurs chroniques et aiguës, telles que les douleurs neuropathiques (causées par des dommages nerveux) (73), viscérales et inflammatoires (74, 75). Les cannabinoïdes synthétiques ont été classés au même niveau que la morphine du point de vue de leur efficacité et de leur puissance (76). L'analgésie s'applique à différents niveaux : directement au niveau de la moelle épinière (76), au niveau supraspinal notamment dans le thalamus et la substance grise périaqueducale (77, 78), au niveau périphérique en impliquant des récepteurs semblables aux CB_1 et CB_2 (45). D'autres systèmes, tels que les récepteurs κ et μ -opiacés, ainsi que les voies noradrénergiques spinales, semblent être impliqués dans l'analgésie produite par les cannabinoïdes (76). Des études réalisées sur différents modèles animaux ont montré que les cannabinoïdes sont actifs sur un type de douleur chronique, qui reste mal soulagé par les opiacés (75). Par conséquent, les ligands CB_1 pourraient être plus actifs que la morphine dans la suppression de douleurs neuropathiques (70). Ce type de douleur est produit par des décharges anormales dans les fibres A β et A δ , qui sont plus riches en récepteurs CB_1 qu'en récepteurs opiacés- μ . D'autres travaux ont montré que les endocannabinoïdes participent à la modulation endogène de la douleur au niveau de la substance grise péripendymaire du mésencéphale (PAG). En effet, l'administration d'antagonistes des cannabinoïdes produit une hyperalgésie (réponse accrue à la stimulation douloureuse) et inhibe l'analgésie produite par la stimulation électrique de la PAG dorsale (79, 80). De même, des inhibiteurs sélectifs de la FAAH, l'enzyme de dégradation de l'anandamide, ont montré un potentiel analgésique intéressant (81, 82). Il semble donc que la douleur elle-même ou la

stimulation électrique entraînent la libération d'anandamide, qui agit alors sur les récepteurs des cannabinoïdes dans le PAG pour inhiber la douleur.

Ces observations tendent à confirmer que les cannabinoïdes sont des analgésiques potentiellement puissants dont les effets antinociceptifs se produisent à divers niveaux du cerveau jusqu'aux nerfs périphériques, et que le système endocannabinoïde fait partie du réseau de défense contre la douleur de l'organisme. Ainsi, les cannabinoïdes pourraient constituer de nouveaux médicaments peu toxiques et efficaces pour traiter certaines douleurs mal contrôlées par la pharmacopée traditionnelle. Utilisés seuls ou en association, ils pourraient compléter la panoplie des antalgiques disponibles.

✓ **Effets sur la prise alimentaire.** Bien qu'encore mal compris, les effets centraux des cannabinoïdes sont bien connus : hypothermie, stimulation de l'appétit et effet antiémétique. L'hypothermie induite par les cannabinoïdes est due à la diminution du point de thermorégulation du fait des interactions avec les centres de l'hypothalamus (83). Les nausées et vomissements résultent de l'excitation d'un ou de plusieurs déclencheurs dans le tube digestif, le tronc cérébral et les centres nerveux supérieurs. Il existe un grand nombre de récepteurs aux cannabinoïdes dans le noyau du faisceau solitaire, un centre nerveux jouant un rôle important dans le contrôle des vomissements (84). Aussi, dans certains pays (États-Unis, Royaume-Uni ou Canada), une indication clinique connue des cannabinoïdes est associée à leurs propriétés antiémétiques et antinauséuses, spécialement dans le traitement des malades traités par chimiothérapie anticancéreuse. En effet, les cannabinoïdes modulent le réflexe de vomissement et agissent probablement sur les voies descendantes inhibitrices des aires inférieures du cerveau (85). Il a été montré que le Δ^9 -THC et les agonistes cannabinoïdes de synthèse permettent de diminuer les vomissements induits par les agonistes inverses, mais également par le cisplatine et l'apomorphine (86). De plus, les vomissements semblent être induits uniquement par le blocage du sous-type de récepteur CB_1 . L'implication des endocannabinoïdes dans les mécanismes du vomissement semble importante. Toutefois, la plupart des travaux de recherche réalisés sur le Δ^9 -THC et ses analogues ont montré que les cannabinoïdes sont des antiémétiques moyennement puissants. En effet, il existe des antiémétiques plus efficaces, mais leurs mécanismes d'action sont différents : les cannabinoïdes peuvent donc fournir une option thérapeutique supplémentaire pour la suppression des nausées et des vomissements réfractaires.

Les cannabinoïdes possèdent également la propriété de stimuler l'appétit et la prise de nourriture chez l'homme comme chez l'animal, particulièrement pour les nourritures solides et sucrées (77, 83), effet qui peut impliquer l'activation du système de récompense (78). Les endocannabinoïdes ont les mêmes propriétés, puisque le 2-AG, un des principaux endocannabinoïdes, est présent dans le lait maternel et stimule la tétée. Aussi, le blocage des récepteurs CB_1 chez des souriceaux nouveau-nés entraîne un arrêt de la prise de lait et la mort des animaux (87-89). Le Δ^9 -THC est utilisé cliniquement comme stimulant de la prise

de nourriture chez les malades atteints du sida. L'arrivée des ligands sélectifs CB₁ efficaces, ne possédant pas les propriétés immunosuppressives induites par le récepteur CB₂, pourrait présenter des avantages significatifs par rapport au Δ⁹-THC actuellement utilisé dans le traitement des personnes atteintes du sida, qui sont déjà immunodéficientes.

D'autre part, des travaux récents ont mis en évidence les propriétés anorexigènes des antagonistes CB₁. En effet, les études réalisées sur le rimonabant, un antagoniste/agoniste inverse sélectif CB₁, ont montré qu'il supprime l'appétit des rongeurs pour le sucrose et l'éthanol, ce qui confirme l'hypothèse de propriétés anorexigènes (90). Ces résultats suggèrent l'implication du système endocannabinoïde dans le contrôle de la balance énergétique (91). Ainsi, la stimulation des récepteurs CB₁ serait une composante essentielle du développement de l'obésité. Dans ce cadre, les études portant sur le SR141716 (rimonabant) ont montré que ce composé antagonise l'hyperphagie induite par l'anandamide et permet une baisse de poids chez le rat obèse. Les souris CB₁ (-/-) issues d'une totale délétion en récepteurs CB₁ ne sont pas sensibles à ce type de traitement, ce qui confirme l'implication des récepteurs CB₁ dans le contrôle de l'appétit (92). De plus, le rimonabant permet de réguler l'hyperglycémie et l'insulinorésistance chez la souris : en effet, il réduirait la concentration d'acides gras libres, entraînant une augmentation de la sensibilité à l'insuline (93). Le rimonabant permet d'augmenter les taux d'adiponectine, une substance sécrétée par le tissu adipeux faisant défaut chez le sujet obèse, ce qui induit une augmentation de l'oxydation des acides gras libres accompagnée d'une réduction de l'hyperglycémie et de l'insulinorésistance (94). Le rimonabant est actuellement en phase III des essais cliniques avec pour indication le traitement de l'obésité, du syndrome métabolique et des troubles associés, tels que le diabète de type 2 et la dyslipidémie.

✓ **Action antidépressive.** Des études portant sur le principal représentant des endocannabinoïdes, l'anandamide, ont montré que ce composé reproduit certains effets pharmacologiques du Δ⁹-THC, notamment sa capacité à réguler l'humeur, en activant des mécanismes impliqués dans le contrôle des émotions. L'anandamide possède toutefois l'avantage de ne pas générer les effets psychotropes du Δ⁹-THC et représente une cible thérapeutique originale pour l'élaboration de nouveaux composés antidépresseurs. En effet, des travaux récents portant sur un inhibiteur de la FAAH, l'URB597, ont mis en évidence le potentiel antidépresseur de ce composé dans de nombreux modèles animaux. Ainsi, en bloquant l'hydrolyse intracellulaire de l'anandamide dans le système nerveux central, l'URB597 permet l'activation des neurones sérotoninergiques situés dans le noyau raphé dorsal, mais également celle des neurones noradrénergiques du noyau locus coeruleus, et produit des effets antidépresseurs significatifs, au moins équivalents à ceux induits par les antidépresseurs d'usage courant (95). Les inhibiteurs de FAAH pourraient donc constituer une nouvelle classe d'antidépresseurs dotée d'une marge d'efficacité plus large et qui n'entraînerait pas le phénomène de dépendance (figure 4).

Potentiel addictogène ou antiaddictif des cannabinoïdes

Les drogues sont généralement classées en fonction de leur aptitude à générer des phénomènes de dépendance physiques et psychiques. De nombreuses études portant sur le cannabis ont montré une dépendance physique minime mais bien réelle, puisque des travaux menés sur le rat ont mis en évidence des syndromes comportementaux consécutifs au sevrage brutal semblables à ceux des opiacés (salivation, diarrhées, toilette compulsive). Ces signes de sevrage restent cependant limités, les rats ne cherchant pas à réaliser des autoadministrations, comme dans le cas de substances addictives telles que la cocaïne ou l'héroïne.

La dépendance au cannabis chez l'homme est également psychique, et elle reste actuellement l'objet de débats. En effet, la consommation de cannabis solliciterait le système de récompense : l'injection de Δ⁹-THC chez le rat déclencherait la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens (centre du plaisir), de façon similaire à de nombreuses drogues. Cette propriété pourrait ainsi être exploitée pour le développement de composés utilisables dans le sevrage tabagique. Des études portant sur les antagonistes sélectifs CB₁, et plus particulièrement le SR141716A (rimonabant), ont montré leur potentiel antiaddictif dans la cessation tabagique sans prise de poids, ouvrant ainsi la voie au développement de nouveaux composés pouvant faciliter le sevrage tabagique (96, 97) [tableau I].

CONCLUSION

Depuis la découverte des récepteurs aux cannabinoïdes dans les années 1990, beaucoup de progrès ont été faits dans la compréhension de leur pharmacologie. Ces avancées ont été réalisées grâce à la caractérisation des ligands endogènes, tels que l'anandamide, et la synthèse de nombreux ligands sélectifs vis-à-vis des différents sous-types de récepteurs. L'implication des récepteurs aux cannabinoïdes dans la régulation de nombreux processus physiologiques paraît très importante. Les récepteurs aux cannabinoïdes représentent donc des cibles de choix pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques applicables à de nombreuses pathologies. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Breivogel CS, Childers SR. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis* 1998;5:417-31.
2. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in the rat brain. *Mol Pharmacol* 1988;34:605-13.
3. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561-4.
4. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61-5.
5. Begg M, Pacher P, Bátkai S et al. Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacol Ther* 2005;106:133-45.

6. Gérard CM, Mollerau C, Vassart G et al. Molecular cloning of human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J* 1991;279:129-34.
7. Howlett AC. The CB1 cannabinoid receptor in the brain. *Neurobiol Dis* 1998; 5:405-16.
8. Deadwyler SA, Hampson RE, Childers SR. Functional significance of cannabinoid receptors in brain. In: Pertwee RG Ed. *Cannabinoid receptors*. New York: Academic Press 1995;206-31.
9. Mackie K, Hille B. Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3825-9.
10. Bouaboula M, Poinot-Chazel C, Bourrié B et al. Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB₁. *Biochem J* 1995;312:637-41.
11. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors. *Pharmacol Ther* 1997;74:129-80.
12. Felder CC, Joyce KE, Briley EM et al. Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors. *Mol Pharmacol* 1995;48:443-50.
13. Herkenham M, Lynn AB, Little MD et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1932-6.
14. Gattley SJ, Lan R, Volkow ND et al. Imaging of the brain marijuana receptor: development of a radioligand that binds to cannabinoid CB₁ receptors in vivo. *J Neurochem* 1998;70:417-23.
15. Schuel H, Chang MC, Burkman LJ et al. Cannabinoid receptors in sperm. In: Nahas GG, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S Eds. *Marijuana and Medicine*. Humana Press Inc 1999;335-45.
16. Cabral GA. Marijuana and the immune system. In: Nahas GG, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S Eds. *Marijuana and Medicine*. Humana Press Inc 1999; 317-25.
17. Devane WA, Hanus L, Breuer A et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptors. *Science* 1992;258:1946-9.
18. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L et al. Identification of an endogenous 2-monoacylglycerol, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995;50:83-90.
19. Martin BR, Mechoulam R, Razdan RK. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sci* 1999;65:573-95.
20. Schmid CP, Paria BC, Krebsbach RJ et al. Changes in anandamide levels in mouse uterus are associated with uterine receptivity for embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4188-92.
21. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997;388:773-8.
22. Di Marzo V. 2-Arachidonyl-glycerol as an endocannabinoid: lime-light for a formerly neglected metabolite. *Biochemistry* 1998;63:13-21.
23. Razdan RK. Structure-activity relationships in cannabinoids. *Pharmacol Rev* 1986;38:75-149.
24. Mechoulam R, Devane WA, Glaser R. Cannabinoid geometry and biological activity. In: Nahas GG, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S Eds. *Marijuana and Medicine*. Humana Press Inc 1999;65-90.
25. Abadji V, Lin S, Taha G et al. (R)-Methanandamide: a chiral novel anandamide possessing higher potency and metabolic stability. *J Med Chem* 1994;37: 1889-93.
26. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994;350:240-4.
27. D'Ambra TE, Estep KG, Bell MR et al. Conformationally restrained analogs of pravadoline: nanomolar potent, enantioselective (aminoalkyl)indole agonists of the cannabinoid receptor. *J Med Chem* 1992;35:124-35.
28. Mechoulam R, Hanus L. The cannabinoid, an overview. Therapeutic implications in vomiting and nausea after cancer chemotherapy, in appetite promotion, in multiple sclerosis and neuroprotection. *Pain Res Manage* 2001;6:67-73.
29. Walker JM et al. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:12198-203.
30. Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature* 2001;410:588-92.
31. Mishkin EM, Cabral GA. Delta-9-tetrahydrocannabinol decreases host resistance to herpes simplex virus type 2 vaginal infection in B6C3F1 mice. *J Gen Virol* 1985;66:2539-49.
32. Cabral GA, Vasquez R. Marijuana decreases macrophage antiviral and antitumor activities. *Adv Biosci* 1991;80:93-105.
33. Specter S, Lancz G, Goodfellow D. Suppression of human macrophage function in vitro by Δ⁹-tetrahydrocannabinol. *J Leukoc Biol* 1991;50:423-6.
34. Pertwee RG. Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to the future drug discovery and development. *Expert Opin Invest Drugs* 2000;9:1553-71.
35. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritis therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9561-6.
36. Járai Z, Wagner JA, Varga K et al. Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB₁ and CB₂ receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14136-41.
37. Vidrio H, Sanchez-Alvatori MA, Medina M. Cardiovascular effects of (-)-11-OH-delta 8-tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28:332-6.
38. Järvinen T, Pate DW, Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther* 2002;95:203-20.
39. Joy JE, Watson SJ, Benson JA. *Marijuana and medicine: assessing the science base*. Washington DC: National Academy Press 1999.
40. Green K. Marijuana and intraocular pressure. In: Nahas GG, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S Eds. *Marijuana and Medicine*. Humana Press Inc 1999; 581-9.
41. Kalant H. Medicinal use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manage* 2001;6:80-91.
42. Laine K, Jarvinen T, Savinainen J et al. Effects of topical anandamide-transport inhibitors, AM404 and olvanil, on intraocular pressure in normotensive rabbits. *Pharmacol Res* 2001;18:494-9.
43. Vachon L, Fotzerald MX, Solliday NH et al. Single-dose effect of marijuana smoke: bronchial dynamics and respiratory-center sensitivity in normal subject. *N Engl J Med* 1973;288:985-9.
44. Shire D, Carillon C, Kaghad M et al. An amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing. *J Biol Chem* 1995; 270:3726-31.
45. Calignano A, Kátón I, Désarnaud F et al. Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. *Nature* 2000;408:96-101.
46. Coutts AA, Izzo AA. The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: an update. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:572-9.
47. Mazarri S, Canella R, Petrelli L et al. N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol* 1996;300:227-36.
48. Bass R, Engelhard D, Trembovler V et al. A novel nonpsychotropic cannabinoid, HU-211, in treatment of experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1996;173:735-8.
49. Shohami E, Gallily R, Mechoulam R et al. Cytokine production in the brain following closed head injury: dexabinol (HU-211) is a novel TNF-α inhibitor and an effective neuroprotectant. *J Neuroimmunol* 1997;72:169-77.
50. Kogan NM, Rabinowitz R, Levi P et al. Synthesis and antitumor activity of quinonoid derivatives of cannabinoids. *J Med Chem* 2004;47:3800-6.
51. Sánchez MG, Ruiz-Llorente L, Sánchez AM et al. Activation of phosphoinositide 3-kinase/PKB pathway by CB₁ and CB₂ cannabinoid receptors expressed in prostate PC-3 cells. Involvement in Raf-1 stimulation and NGF induction. *Cell Signal* 2003;15:851-9.
52. Zhu W, Friedman H, Klein TW. Δ⁹-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in macrophages and lymphocytes: involvement of Bcl-2 and capsase-1. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:1103-9.

53. Di Marzo V, Melck D, De Petrocellis L et al. Cannabimimetic fatty acid derivatives in cancer and inflammation. *Prostag Oth Lipid M* 2000;61:43-61.
54. Guzmán M, Galve-Roperh I, Sanchez C. Ceramide: a new second messenger of cannabinoid action. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:19-22.
55. Velasco G, Galve-Roperh I, Sánchez C et al. Hypothesis: cannabinoid therapy for the treatment of gliomas? *Neuropharmacology* 2004;47:315-23.
56. Velasco G, Galve-Roperh I, Sánchez C et al. Cannabinoids and ceramide: two lipids acting hand-by-hand. *Life Sci* 2005;77:1723-31.
57. Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML et al. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* 2000;6:313-9.
58. Guzmán M, Sánchez C, Galve-Roperh I. Cannabinoids and cell fate. *Pharmacol Ther* 2002;95:175-84.
59. Reynolds CP, Maurer BJ, Kolesnick RN. Ceramide synthesis and metabolism as a target for cancer therapy. *Cancer Lett* 2004;206:169-80.
60. Mimeault M, Pommery N, Watzet N et al. Anti-proliferative and apoptotic effects of anandamide in human prostatic cancer cell lines: implication of epidermal growth factor receptor down-regulation and ceramide production. *Prostate* 2003;56:1-12.
61. Bifulco M, Laezza C, Valenti M et al. A new strategy to block tumor growth by inhibiting endocannabinoid inactivation. *FASEB J* 2004;18:1606-8.
62. Grundy RI, Rabuffetti M, Beltramo M. Cannabinoids and neuroprotection. *Mol Neurobiol* 2001;24:29-51.
63. Nagayama T, Sinor AD, Simon RP et al. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *J Neurosci* 1999;19:2987-95.
64. Waksman Y, Olson JM, Carlisle SJ et al. The central cannabinoid receptor (CB1) mediates inhibition of nitric oxide production by rat microglial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:1357-66.
65. Consroe P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis* 1998;5:534-51.
66. Sañudo-Peña MC, Tsou K, Walker JM. Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sci* 1999;65:703-13.
67. Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM et al. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat Neurosci* 1999;2:358-63.
68. Muller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U et al. Cannabinoids: possible role in the pathophysiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:502-6.
69. Glass M, Faull RLM, Dragunow M. Loss of cannabinoid receptors in the substantia nigra in Huntington's disease. *Neuroscience* 1993;56:523-7.
70. Brotchie JM. Adjuncts to dopamine replacement: a pragmatic approach to reducing the problem of dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:871-6.
71. Baker D, Pryce G, Croxford JL et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 2000;404:84-7.
72. Baker D, Pryce G, Croxford JL et al. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J* 2000;15:300-2.
73. Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ et al. The analgesic effects of R(+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 1997;221:157-60.
74. Walker JM, Huang SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther* 2002;95:127-35.
75. Martin BR, Lichtman AH. Cannabinoid transmission and pain perception. *Neurobiol Dis* 1998;5:447-61.
76. Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ et al. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci* 1999;65:665-73.
77. Williams CM, Kirkham TC. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB₁) receptors. *Psychopharmacology* 1999;143:315-7.
78. Aceto MD, Scates SM, Razdan RK et al. Anandamide, an endogenous cannabinoid, has a very low physical dependence potential. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287:598-605.
79. Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. SR141716A, a cannabinoid receptor antagonist, produces hyperalgesia in untreated mice. *Eur J Pharmacol* 1997;319:R3-R4.
80. Strangman NM, Patrick SL, Hohmann AG et al. Evidence for a role of endogenous cannabinoids in the modulation of acute and tonic pain sensitivity. *Brain Res* 1998;813:323-8.
81. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM et al. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature* 2005;435:1108-12.
82. Suplita RL, Farthing JN, Gutierrez T et al. Inhibition of fatty-acid amide hydrolase enhances cannabinoid stress-induced analgesia: sites of action in the dorsolateral periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. *Neuropharmacology* 2005;49:1201-9.
83. Pertwee R, Griffin G, Fernando S et al. AM630, a competitive cannabinoid receptor antagonist. *Life Sci* 1995;56:1949-55.
84. Herkenham M. Localization of cannabinoid receptors in brain and periphery. In: Pertwee RG Ed. *Cannabinoid receptors*. New York: Academic Press 1995;145-66.
85. Levitt M. Cannabinoids as antiemetics in cancer chemotherapy. In: Mechoulam R Ed. *Cannabinoids as therapeutic agents*. Boca Raton: CRC Press 1986; 71-83.
86. Darmani NA. Δ^9 -tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB₁ receptor antagonist/inverse agonist SR141716A. *Neuropsychopharmacol* 2001;24:198-203.
87. Frède E, Ginzburg Y, Breuer A et al. Critical role of the endogenous cannabinoid system in mouse pup suckling and growth. *Eur J Pharmacol* 2001;419:207-14.
88. Frède E. Endocannabinoids in the central nervous system - an overview. *Prostag Leukotr Ess* 2002;66:221-33.
89. Berry EM, Mechoulam R. Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacol Ther* 2002;95:185-90.
90. Arnone M, Maruani J, Chaperon F et al. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR141716, an antagonist of central cannabinoid (CB₁) receptors. *Psychopharmacology* 1997;132:104-6.
91. Horvath TL. Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J Clin Invest* 2003;112:323-6.
92. Ravinet-Trillou C, Arnone M, Delgorge C et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB₁ receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R345-R353.
93. Cota D, Marsicano G, Tschöp M. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112:423-31.
94. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclandron A. The cannabinoid CB₁ receptor antagonist SR141716 increases Acp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003;63: 908-14.
95. Gobbi G, Bambico FR, Mangieri R et al. Antidepressant-like activity and modulation of brain monoaminergic transmission by blockade of anandamide hydrolysis. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:18620-5.
96. Cohen C, Kodas E, Griebel G. CB₁ receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:387-95.
97. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci* 2006;29:225-39.