

TERAPEUTICKÉ VYUŽITÍ LÁTEK OVLIVŇUJÍCÍCH KANABINOIDNÍ RECEPTORY

STANISLAV RÁDL

Zentiva, U kabelovny 130, 102 37 Praha 10
stanislav.rادل@zentiva.com

Došlo 5.1.21, přijato 26.1.21.

Klíčová slova: konopí, kanabinoidy, fytoKANABINOIDY, endokanabinoidy, syntetické kanabinoidy, kanabinoIDNÍ receptory, agonisté kanabinoIDNÍCH receptorů, antagonisté kanabinoIDNÍCH receptorů, inhibitory odbourávání endokanabinoIDů, inhibitory transportu endokanabinoIDů

Obsah

1. Úvod
2. FytoKANABINOIDY
3. Endogenní kanabinoIDY
4. Syntetické kanabinoIDY
5. Léčebné využití fytoKANABINOIDů
6. Syntetická léčiva působící přímo na kanabinoIDNÍ receptory
7. Možnosti využití jiných látek ovlivňujících kanabinoIDNÍ systém
8. Závěr

1. Úvod

Původně se pojmem kanabinoIDY mínily obsahové látky z konopí setého (*Cannabis sativa*), rostliny hospodářsky využívané tisíce let. Nejznámějším kanabinoIDem je bezesporu Δ^9 -tetrahydrokanabinoID (THC)*, který vykazuje významné působení na centrální nervový systém (CNS), ale také na řadu dalších fyziologických funkcí. Jako zneužívané produkty s obsahem THC jsou dostupné hlavně marihuana a hašiš^{1,2}. V současné době se tyto látky označují jako přírodní kanabinoIDY nebo fytoKANABINOIDY, což vyjadřuje fakt, že existují i kanabinoIDY připravené synteticky.

Původní předpoklad existence specializovaných kanabinoIDNÍCH receptorů se potvrdil v roce 1988. Poměrně brzy bylo zjištěno, že existují dva subtypy kanabinoIDNÍCH receptorů CB₁ a CB₂ patřící mezi receptory spřažené

s G-proteiny (GPCR)³. Jsou obsaženy nejen v CNS, ale i v řadě periferních tkání celého těla a ovlivňují širokou paletu orgánů, které jsou součástí imunitního, zažívacího a dalších životně důležitých systémů. Receptory CB₁ se vyskytují hlavně v CNS, zatímco CB₂ v periferním nervovém a v imunitním systému. U nervových buněk jsou tyto receptory lokalizovány na presynaptické části neuronu a po své aktivaci ovlivňují uvolňování ostatních přenašečů.

Protože tělu vlastní endogenní látky strukturně podobné přírodním kanabinoIDům nejsou u savců známé, hledaly se v savčím organismu přítomné ligandy těchto receptorů. To vedlo k objevení takových látek nazývaných endogenní kanabinoIDY nebo endokanabinoIDY⁴. Ty nejsou na rozdíl od ostatních neurotransmiterů předem syntetizovány a skladovány, ale jsou po aktivaci uvolněny z jejich prekurzorů, které jsou součástí lipidové vrstvy. Po přenesení signálu na kanabinoIDNÍ receptory jsou pak transportovány zpět do neuronu, kde jsou příslušnými enzymy metabolizovány.

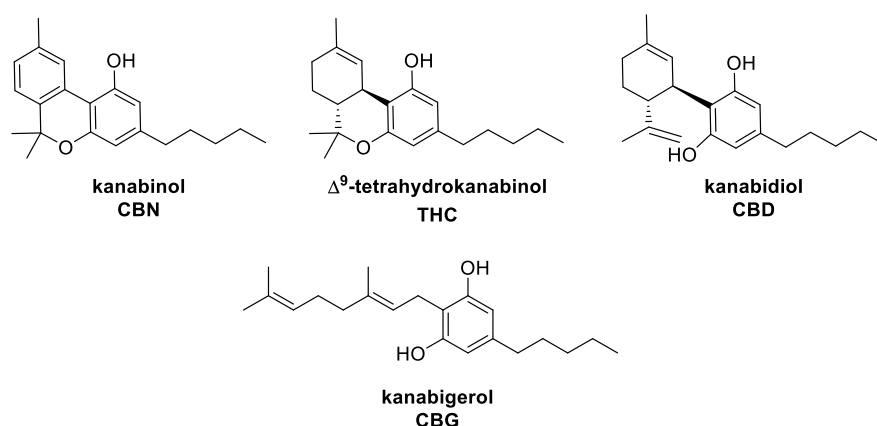
2. FytoKANABINOIDY¹

Je známo více než 100 fytoKANABINOIDů obsažených v rostlinách konopí. Není překvapivé, že u rostliny s historicky velmi dlouhým hospodářským využitím docházelo ke šlechtění. V současnosti jsou vyšlechtěny odrůdy produkující jako hlavní složku THC, kanabidiol (CBD), nebo přibližně stejný obsah obou. Je známo, že složení obsahových látek silně závisí nejen na odrůdě konopí, ale



*Doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc., (*1951) vystudoval organickou chemii na VŠCHT Praha. Poté nastoupil do Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii v Praze, kde se zabýval hlavně výzkumem originálních antibakteriálních léčiv a později nenarkotických analgetik. Po začlenění tohoto ústavu do struktury firmy Zentiva vedl oddělení vyvíjející syntézy generických léčiv a od roku 2017 tam působí jako konzultant. Na VŠCHT Praha, kde se v roce 2010 habilitoval v oboru organická chemie, přednáší profilový předmět Farmakochemie. Mezi jeho zájmy patří i historie a popularizace výzkumu léčiv.*

* Δ^9 -TetrahydrokanabinoID, někdy označovaný též jako Δ^1 -tetrahydrokanabinoID je historický triviální název pro (6aR,10aR)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol.



také na mnoha dalších faktorech jako na výživě a podmínkách pěstování (vlhkost vzduchu, teplota, přístup světla). U jednotlivých rostlin se pak složení mění u různých částí rostliny, nejvíce psychoaktivních látek je obsaženo v samičích květech, hlavně v jimi produkované pryskyřici. Pro technické účely se pěstuje konopí technické (anglicky hemp) s nízkým obsahem THC. V České republice umožňuje zákon č. 167/1998 Sb pěstování technického konopí s obsahem maximálně 0,3 % THC.

Strukturně jsou všechny fytoKANABINOIDY podobné a liší se hlavně způsobem navázání cyklů. Jako první z KANABINOIDŮ byl identifikován v roce 1940 KANABINOL (CBN), který je vlastně degradačním produktem THC a vyskytuje se v čerstvých rostlinách jen v nepatrném množství. Jeho psychoaktivní působení je omezené, hlavně interaguje s CB_2 receptory. Hlavním psychoaktivním KANABINOIDEM je Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC), který je hlavně u šlechtěných druhů konopí také hlavní složkou. Působí

jako agonista, hlavně na CB_1 receptorech. Bez psychostimulačního účinku je naopak KANABIDIOL (CBD), látka působící jako poměrně slabý antagonist na obou typech KANABINOIDNÍCH RECEPTŮ, ale také jako negativní alosterický modulátor na CB_1 receptorech. Navíc jsou jeho fyziologické účinky dané také interakcí s jinými typy receptorů. V poslední době se výzkum soustřeďuje také na dosud opomíjený minoritní KANABIGEROL (CBG), který má léčebný potenciál v řadě onemocnění.

Biosyntéza fytoKANABINOIDŮ je poměrně složitá¹ a zahrnuje v posledním stupni dekarboxylaci příslušných kyselin (Schéma 1). Meziproduktem syntézy všech hlavních KANABINOIDŮ je kyselina KANABIGEROLOVÁ, z níž vznikají působením příslušných enzymů další KANABINOIDNÍ KYSELINY. V rostlinách konopí jsou obsaženy tyto KANABINOIDNÍ KYSELINY spolu s příslušnými KANABINOIDY a poměr závisí hlavně na způsobu zpracování. KANABINOIDNÍ KYSELINY jsou poměrně náchylné k dekarboxylaci a dochází k ní nejen

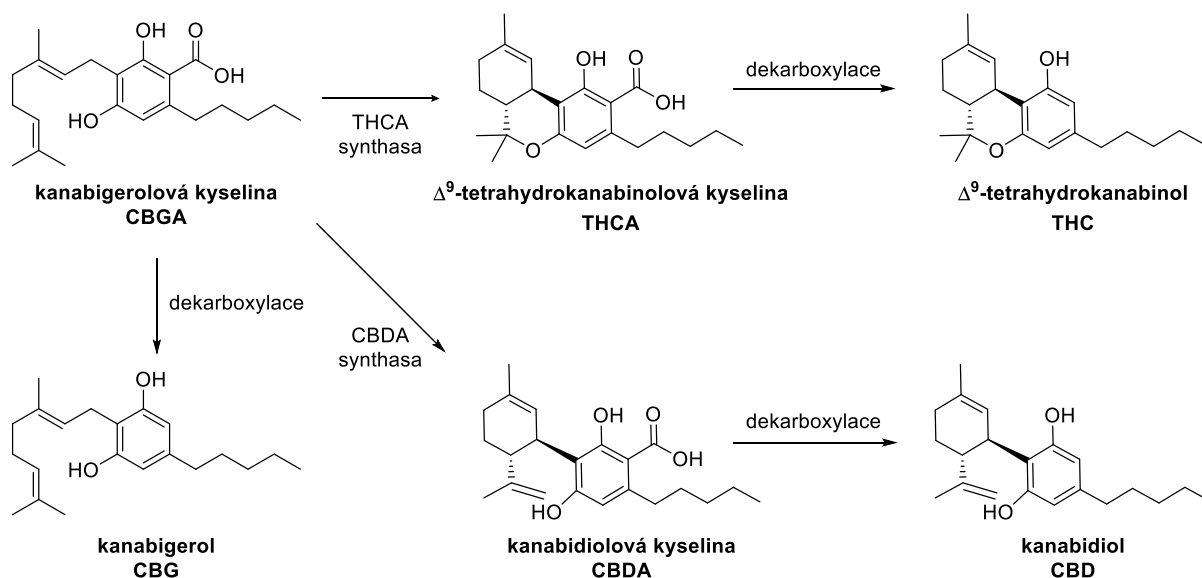
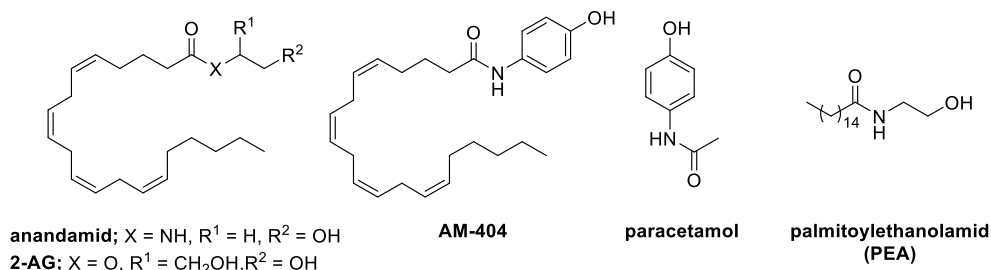


Schéma 1. Poslední stupně biosyntézy KANABINOIDŮ THC, CBD a CBG



během zpracování (sušení, lisování, odpařování extraktů), ale i během nevhodně zvoleného analytického hodnocení. K dekarboxylaci přítomných kanabinoidních kyselin dochází také při užívání konopných produktů kouřením nebo vaporizací, ale i při jiných způsobech užívání. Protože vlastními biologicky aktivními složkami jsou kanabinoidy, je tato dekarboxylace samozřejmě žádoucí.

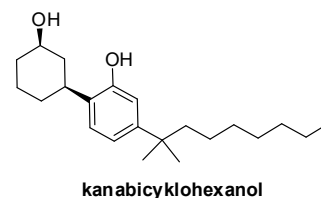
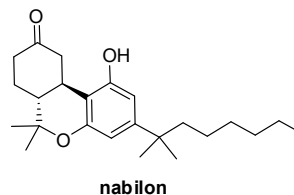
Informace o biologické aktivitě kanabinoidních kyselin nejsou příliš časté a omezují se na výsledky získané *in vitro* nebo na zvířecích modelech. Pokud je mi známo, žádné klinické studie dosud neproběhly.

3. Endogenní kanabinoidy⁴

Strukturně jsou všechny známé endokanabinoidy podobné a jsou to vlastně lipidické látky odvozené od arachidonové kyseliny. Nejznámějšími jsou v roce 1992 objevený anandamid⁵ (arachidonylethanolamid; AEA) a 2-arachidonolglycerol (2-AG). Původně byla za endokanabinoid považována i látka označovaná jako AM-404 (cit.⁶), později bylo zjištěno, že se jedná o přirozený metabolit paracetamolu.

Podle nejnovějších znalostí se interakce tohoto metabolitu s endokanabinoidním systémem také podílí na účinku paracetamolu. Mechanismus působení paracetamolu není ještě zcela objasněn, je ale zřejmé, že interaguje i s dalšími receptory. Přesto je inhibice transportu endokanabinoidů v současné době považována za podstatnou, není hlavní součástí tohoto mechanismu. Podobná situace je i u dalšího analgetika metamizolu, kde byly také identifikovány obdobné metabolity acylované kyselinou arachidonovou⁷.

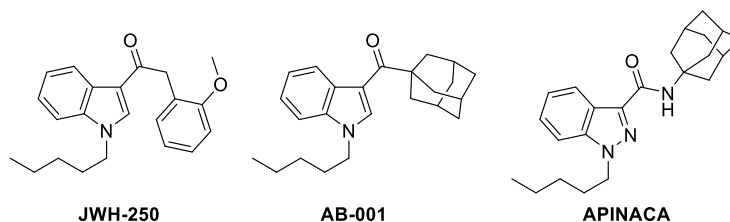
Za endokanabinoid byl zpočátku považován i palmitoylethanolamid (PEA)⁸ vykazující významný protizánětlivý účinek. Později se předpokládalo, že palmitoylethanolamid, 2-lineoyleglycerol a 2-palmitoyleglycerol interagují s endokanabinoidy a tímto způsobem ovlivňují pocit bolesti⁹. Nejnovější poznatky ukazují, že pravděpodobně fun-

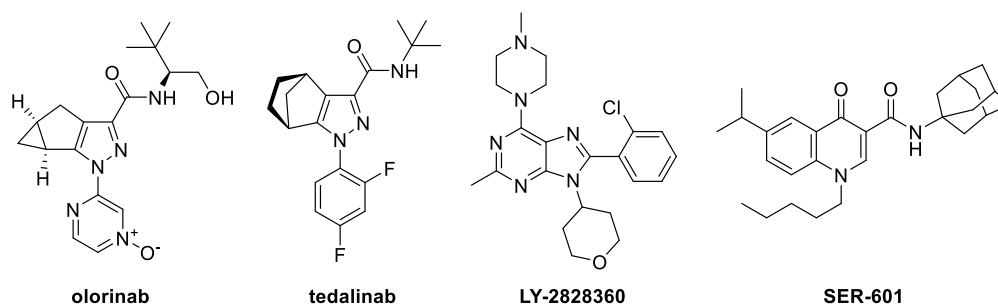


guje jiným, mnohem složitějším a dosud ne zcela objasněným mechanismem zahrnujícím několik synergistických cest¹⁰. Z našeho pohledu je zajímavé, že již koncem šedesátých let zavedla firma SPOFA do výroby tablety s PEA pod názvem Impulsin jako prostředek k posílení imunity. V současné době je na trhu potravních doplňků doporučován pro výživu osob s přetrvávajícími zánětlivými příznaky, například pod názvem Prodromin, Normast, PEACure, nebo OptiPEA. Zvažuje se také možnost použití k léčbě zánětlivých příznaků spojených s onemocněním covid-19.

4. Syntetické kanabinoidy

Syntetické kanabinoidy^{11,12} jsou buď látky strukturně podobné kanabinoidům přírodním, nebo mohou být strukturně zcela odlišné a příslušnost ke kanabinoidům je dána biologickým působením přes kanabinoidní receptory. Počáteční snahy o modifikaci struktury fyto-kanabinoidů nevedly vesměs k výhodnějším látkám, a proto jsou novější látky interagující s kanabinoidními receptory vyhledávány téměř výhradně mezi jinými strukturními typy. Studium těchto látek ale hrálo významnou roli při objasňování





struktury kanabinoidních receptorů. Do terapie se z těchto látek dostal jen nabilon pod názvem Cesamet, využívaný hlavně k léčbě zvracení a nauzey spojené s chemoterapií rakoviny¹³.

V posledních letech se objevily některé syntetické kanabinoidy původně vyvíjené jako léčiva i mezi zneužívanými látkami řazenými do skupiny nových syntetických drog^{14–16}. Tyto látky interagují jako THC hlavně s CB₁ receptory a vykazují vesměs déle trvající účinky. Jejich nebezpečnost spočívá v tom, že jsou obvykle aplikovány na rostlinný nosič a v této formě jsou inhalovány, takže lze obtížně odhadnout dávku účinné látky. Patří sem jak syntetické obměny fytoKANABINOIDŮ, např. kanabicyklohexanol, tak látky jiných struktur, například indolové deriváty JWH-250 nebo AB-001, popřípadě indazolový derivát nazývaný APINACA^{14,16}.

Zajímavé léčebné využití by mohly mít orálně podávané selektivní CB₂ agonisté působící pouze přes periferní nervovou soustavu. Z řady těchto zkoušených látek se zatím do stadia klinického zkoušení dostalo několik látek, např. olorinab, tedalinab, nebo LY-2828360. Ve fázi II klinického hodnocení v léčbě Crohnovy choroby a v potlačení bolesti spojené se syndromem dráždivého tračníku (IBS) je např. olorinab¹⁷. Podobná látka tedalinab¹⁸ vyvíjená indickou firmou Glenmark vykázala ve fázi I klinického hodnocení dobrý bezpečnostní profil a nadějně výsledky analgetické a protizánětlivé účinnosti, další vývoj ale zřejmě nepokračuje¹⁹. Ve fázi II klinického hodnocení k potlačení osteoartrické bolesti kloubů selhala látka LY-2828360, vzhledem k absenci vedlejších účinků se ale uvažuje o jejím použití k potlačení neuropatické bolesti²⁰. Vývoj strukturně odlišného chinolinového derivátu s vysokou selektivitou SER-601 byl zřejmě také zastaven²¹.

5. Léčebné využití fytoKANABINOIDŮ

Produkty z konopí byly léčebně užívány v přírodním léčitelství odnepaměti. Po zákazu těchto látek v západní civilizaci byl omezen výzkum jejich možného léčebného použití. Poměrně rozsáhlý výzkum pokračoval v Izraeli, kde došlo skupinou prof. Mechoulama k objevení jak řady přírodních kanabinoidů, tak některých endokanabinoidů. Pro nás zajímavým faktem je, že na úspěšný poválečný výzkum v této oblasti v Československu navázal objevitel prvního endokanabinoidu anandamidu Lumír Ondřej Hanuš⁵, pracující v uvedené izraelské skupině.

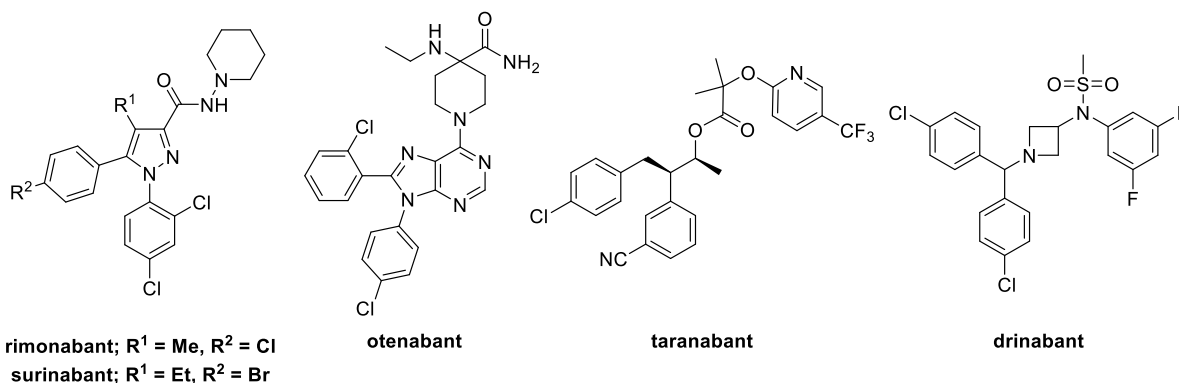
Striktní zákaz produktů konopí je postupně zmírňován a v řadě zemí je možné k léčebným účelům marihuany používat^{1,22}. Hlavními indikacemi jsou v současné době léčba chronické bolesti, hlavně spojené s nádorovým onemocněním, nebo zmírnění projevů Parkinsonovy choroby. Prokázán je i pozitivní účinek marihuany v léčbě glaukomu, kde dochází ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku. Řada zpráv o účinnosti marihuany i v dalších indikacích, včetně léčby různých typů rakoviny, Alzheimerovy choroby, nebo roztroušené sklerózy není ale dostatečně klinicky prokázána. Vzhledem k prokazatelným nežádoucím vedlejším účinkům je třeba důsledně zvažovat poměr přínosu a škod a pro takové posouzení většinou chybí dlouhodobé vědecky vedené studie²³.

Kromě léčebného využití marihuany se v posledních letech zkoumá i využití jednotlivých obsahových látek²⁴. Problémem je nízká orální biodostupnost kanabinoidů, které jsou vesměs značně lipofilní. Proto je použití těchto látek zatím omezeno na aplikace využívající vstřebávání přes kůži, popřípadě přes nosní nebo ústní sliznice. Výjimkou je orální forma syntetického THC (dronabinol, Marinol) schválená v USA a v řadě dalších zemí pro stimulaci chuti k jídlu a ke zvýšení tělesné hmotnosti u pacientů s HIV/AIDS a rakovinou. Dalšími indikacemi jsou také zvracení a nauzea spojená s chemoterapií rakoviny. V těchto případech je zřejmě použitá forma kapslí vhodná. Kromě nových přístupů v oblasti formulací kanabinoidů se studují i možnosti použití jejich proléčiv²⁵.

V řadě zemí, včetně ČR, je registrován lék Sativex pro léčbu ztuhlosti svalů (spasticity) při roztroušené skleróze. Jedná se o extrakt obsahující přibližně ekvivalentní množství THC a CBD používaný ve formě ústního spreje.

Vzhledem k absenci psychostimulačních účinků je intenzivně studována hlavně možnost léčebného užití kanabidiolu. Jeho účinek byl prokázán v léčbě řady onemocnění, včetně úzkosti, pohybových problémů, nebo neuropatické bolesti. Nejnovější zprávy dokonce ukazují možnost využití jako antibiotikum. V roce 2018 byl v USA schválen kanabidiol pod názvem Epidiolex a o rok později v Evropě jako Epidyolex pro léčbu dvou forem jinak neléčitelné epilepsie ve formě oleje aplikovaného do dutiny ústní.

Kanabinoidy bez psychostimulačních účinků, hlavně CBD a v poslední době také CBG, jsou v řadě států dostupné ve formě potravních doplňků a kosmetiky. V ČR se prodává řada potravních doplňků s fytoKANABINOIDY obsa-



hující CBD a neobsahující THC. Hlavními produkty jsou konopný olej s CBD (až 24 %), CBD sprej (olej ve spreji), popřípadě konopný olej s CBD a CBG, nebo takzvaná trojkombinace s obsahem CBD, CBG a CBN. Jako potravina lze koupit kávu s CBD nebo čaj s obsahem CBD a dalších přísad. Rozsáhlá je také paleta léčebné kosmetiky s obsahem konopných látek jako různé masti a krémy, ale i hřejivý gel nebo zubní pasta.

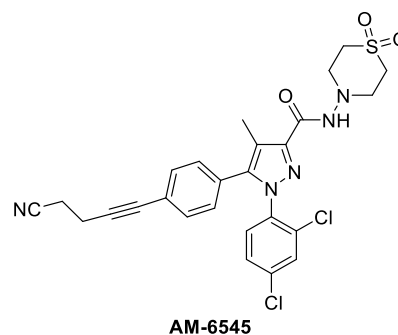
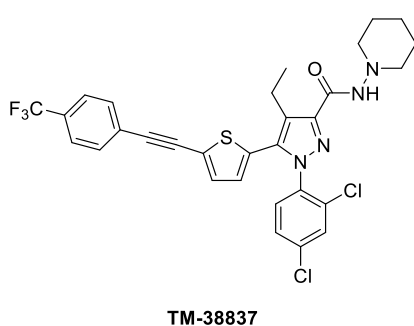
Na budoucí využívání konopných produktů pro nemedicínské užití v zemích Evropské unie může mít značný vliv v současnosti implementovaná legislativa týkající se takzvaných nových potravin (novel foods). Nová potravina je definována jako potravina, která dosud nebyla lidmi v EU ve značné míře konzumována před 15. květnem 1997. Může se přitom jednat o nově vyvinutou potravinu, tradiční potravina produkovanou pomocí nových technologií, nebo potravina tradičně používanou mimo EU. Směrnice zahrnuje i potravní doplňky, tedy většinu konopných produktů. Pokud legislativa bude aplikována ve stávající podobě, bude i u již používaných potravin a potravních doplňků vyžadována autorizace, jejíž součástí mohou být i požadavky na toxikologické studie. Teprve po zapsání na seznam nových potravin EU by bylo možno je uvádět na trh. To by zřejmě hlavně u malých výrobců znamenalo trvalé stažení jejich výrobků z trhu. V polovině července 2020 EU zastavila další registrace nových potravin obsahujících CBD a spekuluje se, že zvažuje označení takových potravin za narkotika, což by znamenalo další významné zpřísnění. V současné době lze prodávat výrobky obsahující konopný olej s přirozeným obsahem CBD, tedy do nichž nebyl CBD jakéhokoli původu záměrně přidán.

6. Syntetická léčiva působící přímo na kanabinoidní receptory

Značný zájem již řadu let vyvolává studium látek interagujících s kanabinoidním systémem. Teoreticky by se taková léčba dala terapeuticky využít k léčbě řady onemocnění, například neuropatické bolesti, Parkinsonovy choroby, komplikací roztroušené sklerózy, nebo obezity. Dalším možným využitím je také léčba závislosti na alkoholu, kouření, nebo dalších závislostí.

Zajímavé biologické účinky byly nalezeny u některých syntetických agonistů, ale i antagonistů kanabinoidních receptorů. Agonisté receptorů jsou látky, které se vážou na daný receptor a vyvolávají reakci podobnou jako přirozený mediátor a bylo o nich referováno v předchozích odstavcích. Antagonisté pak svou vazbou nevyvolávají takový efekt, naopak blokují přístup k vazebnému místu pro přirozené mediátory, v tomto případě pro endokanabinoidy.

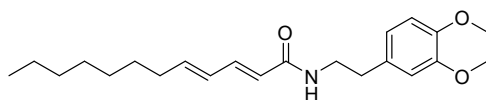
Prvním podrobněji zkoumaným syntetickým antagonistou kanabinoidních CB_1 receptorů byl rimonabant²⁶, který působí v nižších koncentracích i jako inverzní agonista na těchto receptorech. Látka byla v roce 2006 uvedena na trh pod názvem Acomplia k léčbě obezity snížením chuti k jídlu. Vzhledem k neexistenci účinné a bezpečné léčby obezity byla prokazatelná účinnost léčiva značnou nadějí. Bohužel se ukázalo, že podobně jako u látek působících na snížení chuti k jídlu jiným mechanismem docházelo i zde k psychickým problémům vedoucím až k sebevražedným tendencím a lék byl dva roky po zavedení stažen z používání²⁷. Dodnes se objevují úvahy, že



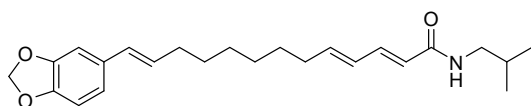
vzhledem k absenci jiného stejně účinného preparátu v uvedené indikaci to bylo předčasné. Navíc důsledkem stažení rimonabantu z trhu bylo i zastavení vývoje dalších podobných látek vyvíjených jak k léčbě obezity (např. otenabant, taranabant), tak k podpoře odvykání kouření (surinabant)^{28,29}. V současné době se nezdá, že by byl některý antagonista tohoto typu v pozdních fázích preklinického vývoje, snad s výjimkou drinabantu³⁰. Tato látka byla vyvíjena firmou Sanofi ve stejné indikaci, jako byl rimonabant. Po stažení rimonabantu byl vývoj zastaven, v roce 2018 byla ale látka licencována firmě Opiant Pharmaceuticals, která drinabant vyvíjí pro injekční použití v případech akutního předávkování kanabinoidy. Protože případy takového předávkování nejsou zdaleka ojedinělé, byla by existence takového antidota žádoucí.

V poslední době se objevují zprávy o vývoji některých selektivních antagonistů CB₁, které by účinkovaly výhradně periferně. Příkladem může být TM-38837 (cit.³¹) nebo AM-6545 (cit.³²), jejichž struktury nezapřou, že byly odvozeny od struktury rimonabantu³³.

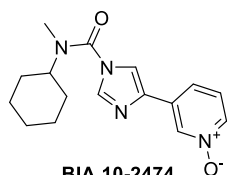
Zajímavým a dosud nepříliš sledovaným přístupem je vývoj selektivních protilátek vázících se na CB₁ receptor. V Rusku je takový preparát Brizantin používán pro léčbu nikotinové závislosti a odvykání kouření a Dietressa pro snížení váhy³⁴. Oba preparáty jsou podávány orálně a dávkováním představují spíše homeopatické přípravky.



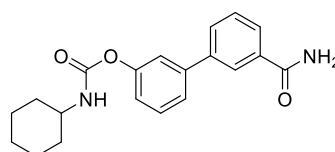
WOBE-437



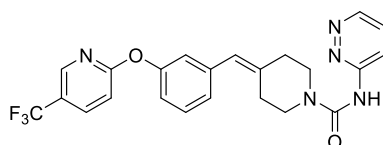
guineesin



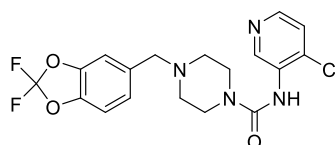
BIA 10-2474



URB-597



PF-04457845



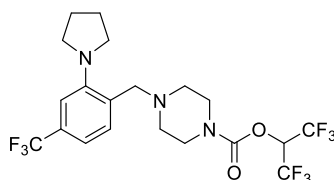
JNJ-42165279

7. Možnosti využití jiných látek ovlivňujících kanabinoidní systém

Zvýšení koncentrace endokanabinoidů v okolí receptorů lze dosáhnout jednak inhibicí jejich zpětného transportu ze synaptické štěrby do neuronu, ale také inhibicí enzymů odbourávajících tyto neurotransmitery. Vzhledem k rozdílnému charakteru endokanabinoidů existuje několik typů těchto enzymů. Anandamid je odbouráván hlavně enzymem FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase), zatímco 2-arachidonoylglycerol má esterovou vazbu hlavně enzymem monoacylglycerollipasou (MAGL, MonoAcyl-Glycerol Lipase).

Nedávný objev metabolitu paracetamolu AM-404, působícího mimo jiné i přes endokanabinoidní systém⁶, může vést k dalšímu zintenzivnění těchto výzkumů. Hlavním mechanismem účinku tohoto metabolitu paracetamolu je inhibice transportu endokanabinoidů. Je známa řada látek majících tuto aktivitu, např. v preklinických studiích účinná látka WOBE-437 (cit.³⁵), většina z nich ale není dostatečně selektivní. To je i případ guinee(n)sinu³⁶, alkaloidu izolovaného z některých druhů pepře. Látka kromě inhibice transportu endokanabinoidů působí také jako inhibitor enzymu monoaminooxidasy.

První FAAH inhibitory, např. BIA 10-2474 nebo URB-597, vykazaly ve fázi I klinického hodnocení značnou toxicitu a jejich další vývoj byl zastaven^{37–39}. FAAH inhibitor PF-04457845 vykazoval v preklinických testech značný protizánětlivý a analgetický účinek a byl ve fázi I klinického hodnocení dobře tolerován. Bohužel ve fázi II neprokázal požadovanou účinnost v léčbě osteoartrity a další vývoj byl také zastaven⁴⁰. Po zprávách o úmrtí pacienta v rámci klinických studií BIA 10-2474 byl ve fázi II zastaven i vývoj JNJ-42165279, který byl vyvíjen jako antidepresivum a anxiolytikum⁴¹ a není zřejmé, zda bude ve studii pokračováno.



ABX-1431

Řada látek různých strukturních typů je schopna poměrně selektivně inhibovat MAGL, a to jak vratně, tak nevratně. Pokud je mi známo, tak nejdále se dostala ve vývoji látka ABX-1431, která snadno penetruje do CNS a je značně selektivním nevratným inhibitorem⁴². Klinicky je studována k léčbě neuropatické bolesti (fáze I) a zmírnění potíží spojených s Touretteovým syndromem (fáze II).

8. Závěr

Endokanabinoidní systém je důležitou součástí systémů udržujících rovnováhu tělesných funkcí. Poslední výzkumy ukazují, že by mohla být platná teorie známá jako CECD (clinical endocannabinoid deficiency), čili klinický nedostatek endokanabinoidů⁴³. Podle ní nízké hladiny endokanabinoidů nebo nefunkčnost endokanabinoidního systému (ECS) se může podílet na řadě onemocnění, jejichž příčiny zatím zcela neumíme vysvětlit. Mezi ně patří například migréna, syndrom dráždivého tračníku (IBS), fibromyalgie a další. I přes přibývající znalosti tohoto systému je ještě mnoho aspektů, které se musí vyjasnit tak, aby bylo možné plně využít možnosti ECD v terapii.

LITERATURA

1. Fišar Z.: *Chem. Listy* 100, 233 (2006).
2. Šulcová A.: *Vesmír* 81, 686 (2002).
3. Mackie K.: *J. Neurocrinol.* 20 (Suppl. 1), 10 (2008).
4. Fišar Z.: *Chem. Listy* 100, 314 (2006).
5. Devane W. a 9 spoluautorů: *Science* 258, 1946 (1992).
6. Beltramo M., Stella N., Calignano A., Lin S. Y., Makriyannis A., Piomelli D.: *Science* 277, 1094 (1997).
7. Rogosch T. a 10 spoluautorů: *Bioorg. Med. Chem.* 20, 101 (2012).
8. Facci L., Daltoso R., Romanello S., Buriani A., Skaper S. D., Leon A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 3376 (1995).
9. Walker J. M., Krey J. F., Chu C. J., Huang S. M.: *Chem. Phys. Lipids* 121, 159 (2002).
10. Petrosino S., Di Marzo V.: *Br. J. Pharmacol.* 174, 1349 (2017).
11. Prandi C., Blangetti M., Namdar D., Koltai H.: *Molecules* 23, 1526 (2018).
12. Schlatter J.: *Stud. Nat. Prod. Chem.* 43, 291 (2014).
13. Smith L. A., Azariah F., Lavender V. T. C., Stoner N. S., Bettiol S.: *Cochrane Database Syst. Rev.* CD009464 (2015).
14. Fojtíková L., Holubová B., Kuchař M.: *Chem. Listy* 111, 234 (2017).
15. Šíchová K., Štefková K., Pinterová N.: *Vesmír* 96, 644 (2017).
16. Le Boisselier R., Alexandre J., Lelong-Boulouard V., Debruyne D.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 101, 220 (2017).
17. Han S. a 17 spoluautorů: *ACS Med. Chem. Lett.* 8, 1309 (2017).
18. Nevalainen T.: *Curr. Med. Chem.* 21, 187 (2014).
19. Differding E.: *ChemMedChem* 12, 786 (2017).
20. Lin X. Y., Dhopeswarkar A. S., Huibregtse M., Mackie K., Hohmann A. G.: *Mol. Pharmacol.* 93, 49 (2018).
21. Pasquini S. a 15 spoluautorů: *J. Med. Chem.* 53, 5915 (2010).
22. Kaczorová D., Béres T., Čavar Zeljković S., Bjelková M., Kuchař M., Tarkowski P.: *Chem. Listy* 114, 277 (2020).
23. Pratt M. a 8 spoluautorů: *Syst. Rev.* 8, 320 (2019).
24. Badowski M. E.: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 80, 441 (2017).
25. Bruni N., Della Pepa C., Oliaro-Bosso S., Pessione E., Gastaldi D., Dosio F.: *Molecules* 23, 2478 (2018).
26. Barth F., Rinaldi-Carmona M.: *Curr. Med. Chem.* 6, 745 (1999).
27. Sam A. H., Salem V., Ghatei M. A.: *J. Obes.* 2011, 432607 (2011).
28. Erkekoglu P., Giray B., Sahin G.: *FABAD J. Pharm. Sci.* 33, 95 (2008).
29. Lamota L., Bermudez-Silva F. J., Marco E. M., Llorente R., Gallego A., de Fonseca F. R., Viveros M. P.: *Neuropharmacol.* 54, 194 (2008).
30. Lee H.-K., Choi E. B., Pak C. S.: *Curr. Top. Med. Chem.* 9, 482 (2009).
31. Micale V., Drago F., Noerregaard P. K., Elling C. E., Wotjak C. T.: *Front. Pharmacol.* 10, 207 (2019).
32. Cluny N. L. a 10 spoluautorů: *Br. J. Pharmacol.* 161, 629 (2010).
33. Ward S. J., Raffa R. B.: *Obesity* 19, 1325 (2011).
34. Barchukov V. V., Zhavbert E. S., Dugina Y. L., Epstein O. I.: *Bull. Exp. Biol. Med.* 160, 61 (2015).
35. Reynoso-Moreno I., Chicca A., Flores-Soto M. E., Viveros-Paredes J. M., Gertsch J.: *Front. Mol. Neurosci.* 11, 180 (2018).
36. Nicolussi S., Viveros-Paredes J. M., Gachet M. S., Rau M., Flores-Soto M. E., Blunder M., Gertsch J.: *Pharmacol. Res.* 80, 52 (2014).
37. Otrubova K., Ezzili C., Boger D. L.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 4674 (2011).
38. Kerbrat A. a 10 spoluautorů: *N. Engl. J. Med.* 375, 1717 (2016).
39. Piomelli D. a 9 spoluautorů: *CNS Drug Rev.* 12, 21 (2006).
40. D'Souza D. C. a 16 spoluautorů: *Lancet Psychiatry* 6, 35 (2019).
41. Keith J. M. a 16 spoluautorů: *ACS Med. Chem. Lett.* 6, 1204 (2015).
42. Deng W., Li H.: *Acta Pharm. Sinica B* 10, 582 (2020).
43. Russo E. B.: *Cannabis Cannabinoid Res.* 1, 154 (2016).

S. Rádl (*Zentiva, Prague*): **Therapeutic Utilization of Compounds Affecting Cannabinoid Receptors**

The endocannabinoid system (ECS) is becoming a hot issue of the pharmacology research due to its potential to regulate many physiological and cognitive processes. This

paper is a brief overview of the system and of the compounds affecting it as agonists (phytocannabinoids, synthetic cannabinoids, endocannabinoids) or antagonists. Possible utilization of compounds leading to higher levels of endocannabinoids (inhibitors of reuptake/transport of endocannabinoids, inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolyase – FAAH, inhibitors of Monoacylglycerol Lipase – MAGL), is also covered.

Keywords: cannabis, cannabinoids, phytocannabinoids, endocannabinoids, synthetic cannabinoids, cannabinoid receptors, cannabinoid receptor agonists, cannabinoid receptor antagonists, endocannabinoid-degrading enzymes inhibitors, endocannabinoid transport inhibitors