

Received: 2006.12.01
Accepted: 2007.02.12
Published: 2007.02.22

Rola układu endokannabinoidowego w regulacji czynności dokrewnej i kontroli równowagi energetycznej człowieka*

The role of the endocannabinoid system in the regulation of endocrine function and in the control of energy balance in humans

Jan Komorowski¹, Henryk Stępień²

¹ Klinika Endokrynologii Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Immunoendokrynologii Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

W ostatnich latach odkryto, że układ endokannabinoidowy reguluje wielu procesów fizjologicznych u człowieka. Kontroluje mechanizmy równowagi energetycznej poprzez wpływ na ośrodki nerwowe odpowiedzialne za pobór pokarmu, wpływa na metabolizm lipidów i węglowodanów oraz na magazynowanie tłuszczów, oddziałuje na czynność układu dokrewnego i odpornościowego. Główne miejsce działania mediatorów tego układu to ośrodkowy układ nerwowy. Na układ endokannabinoidowy składają się receptory CB1 (centralne) i CB2 (obwodowe), agoniści egzogenni i endogenni: kannabinoidy i endokannabinoidy oraz enzymy regulujące syntezę i degradację endogennych ligandów tego układu. Kannabinoidy wpływają na reakcje psychiczne i stan dobrego samopoczucia, łagodzą sytuacje stresowe, zmniejszają ból, zwiększają głód i pobudzają apetyt szczególnie na słodkie i smaczne potrawy (hedonistyczny aspekt jedzenia), regulują motorykę przewodu pokarmowego.

Po 2000 roku przeprowadzono szeroko zakrojone badania kliniczne III fazy u pacjentów z otyłością i zespołem metabolicznym dotyczące zastosowania nowego preparatu farmakologicznego o nazwie rimonabant. Związek ten należy do nowej grupy leków – selektywnych antagonistów receptorów CB1 w ośrodkowym układzie nerwowym i tkankach obwodowych. Obserwacje kliniczne udokumentowały korzystny wpływ rimonabantu u pacjentów z otyłością. Planuje się także zastosowanie antagonistów receptora CB1 w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego oraz w leczeniu niepłodności.

Z kolei leki aktywujące układ endokannabinoidowy (np. Dronabinol) mogą być skuteczne nie tylko w leczeniu zespołu wyniszczenia w przebiegu infekcji HIV, ale również stanów niepokoju, depresji, fobii, przewlekłego stresu pourazowego, w protekcji neurotoksyczności, chorobach neurozwyrodnieniowych (choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane) oraz w niektórych postaciach padaczki. Dexanabinol (HU-211 – syntetyczny kannabinoid) jest również stosowany w próbach leczenia choroby Parkinsona, w udarach mózgu oraz w pourazowym uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego.

Słowa kluczowe: endokannabinoidy • hormony • cytokiny • pobór pokarmu • otyłość

* Praca finansowana z grantów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi: 503-8084-1 oraz 503-1084-3.

Summary

The endocannabinoid system has been recently recognized as an important modulatory system in the function of brain, endocrine, and immune tissues. It appears to play a very important regulatory role in the secretion of hormones related to reproductive functions and response to stress. The important elements of this system are: endocannabinoid receptors (types CB1 and CB2), their endogenous ligands (N-arachidonoyl ethanolamide, 2-arachidonoyl glycerol), enzymes involved in their synthesis and degradation, as well as cannabinoid antagonists. In humans this system also controls energy homeostasis and mainly influences the function of the food intake centers of the central nervous system and gastrointestinal tract activity. The endocannabinoid system regulates not only the central and peripheral mechanisms of food intake, but also lipids synthesis and turnover in the liver and adipose tissue as well as glucose metabolism in muscle cells. Rimonabant, a new and selective central and peripheral cannabinoid-1 receptor (CB1) blocker, has been shown to reduce body weight and improve cardiovascular risk factor (metabolic syndrome) in obese patients by increasing HDL-cholesterol and adiponectin blood levels as well as decreasing LDL-cholesterol, leptin, and C-reactive protein (a proinflammatory marker) concentrations. It is therefore possible to speculate about a future clinical use of CB1 antagonists, as a means of improving gonadotrophin pulsatility and fertilization capacity as well as the prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Drugs acting as agonists of CB1 receptors (Dronabinol, Dexamabinol) are currently proposed for evaluation as drugs to treat neurodegenerative disorders (Alzheimer's and Parkinson's diseases), epilepsy, anxiety, and stroke.

Key words: enndocannabinoids • hormones • cytokines • food intake • obesity

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/10161.pdf

Word count: 1791

Tables: –

Figures: –

References: 93

Adres autora: prof. dr hab. n.med. Jan Komorowski; Klinika Endokrynologii Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Sterlinga 3, 91-425 Łódź; e-mail: komorowski.j@wp.pl

WSTĘP

Ponad 4000 lat temu wykorzystano po raz pierwszy w chińskiej i hinduskiej medycynie ludowej psychotropowe, przeciwbólowe i przeciwbiegunkowe działanie związków zawartych w konopii indyjskiej (*Cannabis sativa*) [67]. Pierwszą z poznanych i aktywnie działających substancji obecną w kwiatach i liściach (marihuana) oraz w żywicy z łądy (haszysz) tych roślin poznano dopiero przed 42 laty [29]. Wyizolowanie tego związku i określenie jego lipidowej struktury (Δ^9 -tetrahydrokannabinol = Δ^9 -THC) umożliwiło prowadzenie dalszych badań nad jego działaniem. W ostatnich latach dokonano syntezy wielu innych kannabinoidów [44] co pozwoliło na odkrycie ważnej roli układu endokannabinoidowego (EKAN) w kontroli wielu mechanizmów fizjologicznych człowieka. W skład tego układu wchodzi endogenne ligandy zwane endokannabinoidami, enzymy odpowiedzialne za ich biosyntezę i degradację oraz swoiste dla nich receptory (CB) obecne w błonach wielu rodzajów komórek [60,93]. Główne miejsce działania układu EKAN to ośrodkowy układ nerwowy [16,68].

Wykazano, że środki psychodysleptyczne zawierające kannabinole (wyciąg z konopii indyjskich [Δ^9 -THC = Dronabinol] i syntetyczna pochodna – nabilon [Cesamet]) wpływają na reakcje psychiczne i stan dobrego samopo-

czucia, łagodzą sytuacje stresowe, zmniejszają wrażliwość na ból, potęgują głód i pobudzają apetyt, szczególnie na słodkie i smaczne potrawy (hedonistyczny aspekt jedzenia), regulują motorykę przewodu pokarmowego [5,11,12,36,60,93]. W latach 80 ub.w. egzogenne związki aktywujące układ EKAN zostały z powodzeniem zastosowane w leczeniu zespołu wyniszczenia w przebiegu AIDS, choroby Alzheimera oraz w długotrwałej chemioterapii [83]. Wykazano ponadto, że Δ^9 -THC reguluje czynność układu odpornościowego [4,43], sercowo-naczyniowego [42,72], płodność [46,81], a także reguluje ciśnienie śródgałkowe oka [41].

ENDOKANNABINOIDY

Endogenne ligandy receptora kannabinoidowego – endokannabinoidy należą do związków pochodnych omega 6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [44,51,60]. W 1992 r. odkryto i określono strukturę pierwszego endokannabinoidu, którego nazwano – anandamidem (AEA – amidowa pochodna kwasu arachidonowego) ([20]. Kolejnymi odkrytymi endokannabinoidami zostały: 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) [53,84], noladine- ether (2-AG ether) [35], virodhamine (O-arachidonoyl ethanolamine) [71], endovanilloid (N-arachidonoyl dopamine-NADA) [39,77] i prawdopodobnie także pochodna anadamidu – oleoyethanolamide (OEA) [75].

PRZEBIEG SYNTEZY I DEGRADACJI ANANDAMIDU (AEA) I 2-ARACHIDONOYL GLICEROLU (2-AG)

Prekursor fosfolipidowy jest substratem dla obu tych substancji należących do najlepiej poznanych dotychczas endogennych kannabinoidów: anandamidu (AEA) i 2-arachidonoyl glicerolu (2-AG). W ich biosyntezie bierze udział fosfolipaza, a w inaktywacji tych związków hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych (FAAH dla AEA) lub lipaza monoglicerolowa (dla 2-AG). Produktem degradacji są: kwas arachidonowy + etanoloamina [13,17,20,52,59].

W obrębie układu nerwowego endokannabinoidy wytwarzane są w błonie komórek neuronu postsynaptycznego (działają lokalnie para- i autokrynnie) [23,93] oraz:

- nie są magazynowane jak neuroprzekaźniki (są natychmiast metabolizowane),
- są uwalniane do przestrzeni synaptycznej, co następuje wskutek depolaryzacji i napływu jonów wapnia,
- oddziałują na receptory CB1 w błonie presynaptycznej i hamują uwalnianie neuroprzekaźników z błony presynaptycznej (działają jako neuroprzekaźnik wsteczny: hamują uwalnianie kwasu gammaaminomasłowego, kwasu glutaminowego, noradrenaliny i serotoniny).

RECEPTORY KANNABINOIDOWE

Poznano i sklonowano dwa typy receptorów kannabinoidów, ale prawdopodobnie jest ich więcej [20,51,60]: CB1 i CB2. Należą do nadrodziny receptorów sprzężonych z białkiem G, ich struktura jest podobna do serpentyny, 7-krotnie przenikający błonę komórkową. W układzie nerwowym zidentyfikowano ich obecność w błonie presynaptycznej połączeń synaptycznych (interakcja z aktywowanymi receptorami: oreksyny typ 1, serotoninowymi-5HT₂ i dopaminowymi D₂).

Receptory CB1 zlokalizowano w ośrodkowym układzie nerwowym (głównie w podwzgórzu, jądrach pnia mózgu i układzie limbicznym), przysadce, tkance tłuszczowej (przewaga CB1 nad CB2), przewodzie pokarmowym, mięśniach, wątrobie, sercu, płucach, pęcherzu moczowym, współczulnych zwojach nerwowych [31,37,49,60,86].

Receptory CB2 – odkryto prawie wyłącznie w obrębie komórek układu odpornościowego (makrofagi mają również receptory CB1), adipocytów oraz keratynocytów [46,60].

Pobudzenie receptorów (CB1) prowadzi do:

- wzrostu aktywności cykazy adenylowej,
- zablokowania kanałów wapniowych,
- aktywacji kanałów potasowych,
- zmniejszenia uwalniania wielu neuroprzekaźników.

Komórki prawidłowej przysadki człowieka wykazują ekspresję receptorów typu CB1 w większości komórek kortykotropowych (ACTH), somatotropowych (GH) i w nielicznych komórkach prolaktynowych (PRL) oraz w komórkach pęcherzykowo-gwiazdzystych [25,32,33,60,61]. Komórki gruczołaków przysadki: kortykotropowych, somatotropowych i prolaktynowych również wykazują obecność receptorów CB1 (brak w obrębie guzów gonadotropowych: LH, FSH i wydzielających podjednostkę wspólną dla hormonów

glikoproteinowych – α -SU) [25,60,61]. Wykazano ponadto, że komórki przysadki (prawidłowe i uzyskane z gruczołaków) same mogą wytwarzać endokannabinoidy [61]. Poza przysadką wykazano ekspresję receptorów CB1 w innych komórkach wydzielniczych układu dokrewnego: w gruczole tarczowym (w komórkach pęcherzykowych i okołopęcherzykowych) [70], w nadnerczach (nie badano lokalizacji komórkowej) [27] oraz w zakończeniach nerwu błędnego stykających się z komórkami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego i wytwarzającymi sygnałowe peptydy biorące udział w zjawiskach alimentacyjnych. Neurony nerwu błędnego mają jednocześnie receptory typu CB1 oraz receptor: leptyny, oreksyny A i cholecystokininy (CCK) [8]. Ligandy tych receptorów wzmagają lub redukują anorektyczny wpływ CCK w przewodnictwie aferentnym nerwu błędnego. Receptory CB1 ujawniono w komórkach dna żołądka – ich blokowanie hamuje wydzielanie greliny [9]. Występowanie receptorów typu CB1 stwierdzono także w jajnikach, jądrach i łożysku. W jajnikach są one obecne w komórkach ziarnistych (oraz w mięśniówce macicy i jajowodów – tam wykazano koekspresję z receptorami β -adrenergicznymi co wskazuje na udział kannabinoidów w kontroli transportu zarodka) [15,27,89]. W łożysku stwierdzono receptory CB1 i CB2 we wszystkich jego warstwach [64]. W jądrach receptory typu CB1 są obecne tylko w komórkach Leydiga oraz w błonie komórkowej główki plemników [76].

DZIAŁANIE ENDOKANNABINOIDÓW

Do najlepiej poznanych funkcji endogennych kannabinoidów u człowieka należy regulacja równowagi energetycznej i poboru pożywienia [11,12,36,38,51,60,93]. W te mechanizmy zaangażowane są głównie receptory typu CB1, które znajdują się w:

1. Układzie limbicznym (ocena hedonistyczna pokarmów – pobór smacznego pokarmu będącego źródłem przyjemności).
2. Podwzgórzu (stymulacja apetytu w odpowiedzi na krótkotrwałe głodzenie).
3. Przewodzie pokarmowym (interakcja z wydzielaniem greliny, hamowanie opróżnianie żołądka i perystaltykę jelit).
4. Tkance tłuszczowej (aktywacji lipazy lipoproteinowej, nasilanie procesów lipogenezy i odkładania się tłuszczu).

Pobudzenie czynności receptorów CB1 układu endokannabinoidowego wywołuje:

- wzmożone przyjmowanie pożywienia i bilansu energetycznego,
- stymulację poboru pokarmu oraz apetytu na słodczyce i smaczne potrawy,
- hamowanie wydzielania wielu neuroprzekaźników (modulujących również pobór pokarmu): kwasu gammaaminomasłowego (GABA), serotoniny, noradrenaliny (NA), kortykoliberyny (CRH), CART (cocaine-amphetamine-regulated transcript), MCH (melanin concentrating hormone), pre-pro-oreksyny oraz kwasu glutaminowego i pobudzanie sekrecji neuropeptydu Y (NPY) [12,28] oraz przejawia się w:
- działaniu przeciwwymiotnym (wpływ na motorykę przewodu pokarmowego),
- uspokajającym i przeciwbólowym,

- regulacji przebiegu snu,
- wpływie na procesy zapamiętywania i uczenia się,
- wpływie na neuroprotekcję [14],
- modulacji czynności układu odpornościowego (zmniejszenie sekrecji cytokin prozapalnych z limfocytów TH1 (obniżenie wydzielania interferonu gamma i kachektyny alfa (IFN- γ i TNF- α) – zahamowaniu mechanizmów odporności komórkowej i zwiększenie wydzielania cytokin z limfocytów TH2 (nasilenie sekrecji interleukiny 4 i -10 (IL-4, -10) – pobudzeniu zjawisk odporności humoralnej) (oddziaływanie na receptor CB2, w makrofagach – także na receptor CB1) [30,60,91],
- zwiększeniu aktywności metaloproteinazy 9 (MMP-9) (pobudzenie migracji komórek immunokompetentnych),
- obniżeniu ciśnienia śródgałkowego.

Najważniejszych odkryć dokonano w trakcie badań nad znaczeniem układu EKAN w kontroli równowagi energetycznej człowieka [38,50,60]. Stwierdzono, że głodzenie pobudza czynność układu endokannabinoidowego, a spożycie pokarmu hamuje aktywność tego układu (hamowanie ekspresji receptorów CB1). Leptyna, hormon uwalniający się z tkanki tłuszczowej pod wpływem spożycia pokarmu, ogranicza wydzielanie endogennych kannabinoidów [22]. Układ EKAN działa synergistycznie z układem opiatowym [60,93]. Wykazano ponadto, że aktywacja podwzgórzowych receptorów CB1 zwiększa uwalnianie neuropeptydu Y (NPY) [87]. Pobudzenie układu EKAN prowadzi także do hamowania wydzielania innych neuroprzekazników kontrolujących pobór pokarmu [60]: kwasu gammaaminomasłowego (GABA), serotoniny, noradrenaliny (NA), kortykoliberyny (CRH), CART (cocaine-amphetamine-regulated transcript), MCH (melanin concentrating hormone), pre-pro-oreksyny oraz kwasu glutaminowego.

WSPÓŁDZIAŁANIE UKŁADÓW: ENDOKANNABINOIDOWEGO (EKAN) I ENDOKRYNNEGO

1. Regulacja mechanizmu stress-response [60,66]:
 - stres krótkotrwały – zahamowanie czynności układu EKAN;
 - stres długotrwały – pobudzenie układu EKAN (łagodzenie sytuacji stresowej);
2. Modulacja czynności wszystkich osi podwzgórze-przysadka-gruczoły obwodowe układu dokrewnego pod wpływem endokannabinoidów (przez receptory typu CB1):
 - pobudzenie wydzielania ACTH z przysadki w wyniku zwiększonego uwalniania CRH z podwzgórza [61],
 - dwufazowy wpływ na wydzielania prolaktyny (PRL) – pobudzenie sekrecji PRL (i wzrost wydzielania mleka) w wyniku bezpośredniego stymulującego działania na przysadkę oraz jednoczesne pobudzenie aktywności neuronów dopaminergicznym [7,26,58,74], co w konsekwencji prowadzi do przewagi hamującego oddziaływania kannabinoidów na wydzielanie PRL [40],
 - obniżenie sekrecji hormonu wzrostu (GH) (cztery dni po paleniu marihuany brak wyrzutu GH w próbie hipoglikemii poinsulinowej) z przysadki prawidłowej [3] i z komórek gruczolaków somatotropowych *in vitro* [61], prawdopodobnie także w wyniku stymulacji uwalniania somatostatyny w podwzgórzu [73],
 - obniżenie wydzielania tyrotropiny (TSH) w wyniku bezpośredniego działania na przysadkę [70] oraz przez blokowanie sekrecji tyreoliberyny (TRH) z podwzgó-

- rza [21]; zahamowanie uwalniania hormonów tarczycy w wyniku bezpośredniego działania na gruczoł tarczowy [70],
- obniżenie wydzielania lutropiny (LH) (oraz brak pulsacji LH) tylko w fazie lutealnej (po marihuanie u kobiet – prawdopodobnie przez wpływ na wydzielanie wielu neuropeptydów i neuroprzekazników w podwzgórzu [1,6,55,56,82],
- obniżenie sekrecji estradiolu i progesteronu po zastosowaniu syntetycznych endokannabinoidów [1] (paleniu marihuany 4 razy w tygodniu prowadzi do zaburzeń owulacji i/lub wystąpienia *oligomenorrhoea*, natomiast nie stwierdza się zaburzeń w zakresie stężeń hormonów płciowych u kobiet palących w ciąży [55,58],
- wytwarzanie endokannabinoidów w jajniku prawdopodobnie może kontrolować dojrzewanie pęcherzyka Graafa i przebieg owulacji [78], ich duże stężenia hamują implantację i wzrost zarodka (badania w programach „*in vitro* fertilization”) [46]
- kontrolowanie przebiegu ciąży przez układ EKAN [47,62,63,90],
- zmniejszenie wydzielania lutropiny (LH) i testosteronu u mężczyzn oraz pogorszenie przebiegu spermatogenezy, utrudnienie interakcji plemnik-komórka jajowa oraz obniżenie libido [24,34,45,57,79,85],
- kontrolowanie płodności i zachowań seksualnych poprzez wpływ na wydzielanie gonadotropin i hormonów płciowych [60],
- obniżenie wydzielania wazopresyny z podwzgórza (zwiększenie diurezy) u obu płci [60].

Doniesienia naukowe z ostatnich lat, opierające się na badaniach genetycznych, wskazują na to, że patologiczna otyłość może być wywołana przewlekłą nadaktywnością układu endokannabinoidowego [50,80]. W związku z tym przebadano u pacjentów z otyłością i zespołem metabolicznym działanie nowego preparatu farmakologicznego – rimonabantu - o właściwościach selektywnego antagonisty receptora CB1 w ośrodkowym układzie nerwowym i tkankach obwodowych. Badania kliniczne fazy III, nazwane programami („Rimonabant in obesity (RIO-North America, RIO-Lipids, RIO-Europe, RIO-Diabetes”) trwały 2 lata i objęły około 15 000 pacjentów w ponad 500 ośrodkach Ameryki Północnej i Europy [10,18,60,69,88,93].

Działanie terapeutyczne rimonabantu (podawanego w dawce 5 i 20 mg/dobę przez okres jednego roku) ujawniło wiele korzystnych zmian u pacjentów z otyłością (przy znikomych objawach niepożądanych): zmniejszyło łaknienie, zredukowało masę ciała o 5–10%, zmniejszyło obwód talii, zahamowało rozwój zespołu metabolicznego, zwiększyło stężenia adiponektyny, HDL-cholesterolu, a zmniejszyło stężenia: leptyny, trójglicerydów, LDL-cholesterolu i C-reaktywnego peptydu (wskaźnik zapalenia) we krwi. Nastąpiła poprawa w zakresie insulinooporności (HOMA indeks) i tolerancji glukozy [10,18,60,69,88,91,93]. Rimonabant, poza regulacją spożycia pokarmów i wydatków energetycznych, odgrywa istotną rolę w kontroli różnego rodzaju uzależnień, m.in. ułatwia zaprzestanie palenia tytoniu [60].

W ostatnich latach, w badaniach przedklinicznych i klinicznych znajdują się liczne syntetyczne ligandy o różnej aktywności biologicznej (selektywnej lub nieselektywnej)

receptorów CB1/CB2. Są to: agoniści (HU210, HU308, CP-55,940, R-(+)-WIN-55,212-2) i antagoniści (SR141716, SR14778, AM251, AM281, LY320135, SLV319) [30,44,60] układu EKAN.

PERSPEKTYWY KLINICZNEGO ZASTOSOWANIA LIGANDÓW RECEPTORÓW UKŁADU ENDOKANNABINOIDOWEGO

Blokada farmakologiczna receptorów CB1 układu endokannabinoidowego z użyciem rimonabantu budzi nadzieję ograniczenia czynników miazdżycy nie tylko w otyłości, ale także może się okazać skuteczny w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. Planuje się zastosowanie antagonistów receptora CB1 w leczeniu niepłodności (wzmoczenie pulsacji GnRH i poprawy jakości nasienia) [60].

Leki aktywujące układ endokannabinoidowe (np. Dronabinol) mogą się okazać skuteczne nie tylko w leczeniu zespołu wyniszczenia w przebiegu infekcji HIV, ale również stanów niepokoju, depresji, fobii, przewlekłego stresu pourazowego, w protekcji neurotoksyczności, chorobach neurozwyrodnieniowych (choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane) oraz w niektórych postaciach padaczki [2,48,53,54,65,92].

Dexanabinol (HU-211 – syntetyczny cannabinoid) znajduje się obecnie w badaniach klinicznych. Trwają badania nad stosowaniem tego preparatu w leczeniu choroby Parkinsona (przeciwdziałanie uszkodzeniom receptorów dopaminergicznych, hamowanie neuroprzebiegu glutaminy), udarów mózgu oraz w pourazowym uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego [14,49,60].

PIŚMIENICTWO

- [1] Asch R.H., Smith C.G., Siler-Khodr T.M., Pauerstein C.J.: Effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol during the follicular phase of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981; 52: 50–55
- [2] Baker D., Pryce G., Croxford J.L., Brown P., Pertwee R.G., Huffman J.W., Layward L.: Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*, 2000; 404: 84–87
- [3] Benowitz N.L., Jones R.T., Lerner C.B.: Depression of growth hormone and cortisol response to insulin-induced hypoglycemia after prolonged oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol administration in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976; 42: 938–941
- [4] Berdyshev E.V.: Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chem. Phys. Lipids*, 2000; 108: 169–190
- [5] Berry E.M., Mechoulam R.: Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacol. Ther.*, 2002; 95: 185–190
- [6] Besch N.F., Smith C.G., Besch P.K., Kaufman R.H.: The effect of marijuana (Δ^9 -tetrahydrocannabinol) on the secretion of luteinizing hormone in the ovariectomized rhesus monkey. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977; 128: 635–642
- [7] Bonnin A., Ramos J.A., Rodriguez de Fonseca F., Cebeira M., Fernandez-Ruiz J.J.: Acute effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on tuberoinfundibular dopamine activity, anterior pituitary sensitivity to dopamine and prolactin release vary as a function of oestrous cycle. *Neuroendocrinology*, 1993; 58: 280–286
- [8] Burdyla G., Lal S., Varro A., Dimaline R., Thompson D., Dockray G.J.: Expression of cannabinoid CB1 receptors by vagal afferent neurons is inhibited by cholecystokinin. *J. Neurosci.*, 2004; 24: 2708–2715
- [9] Cani P.D., Montoya M.L., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., Lambert D.M.: Potential modulation of plasma ghrelin and glucagon-like peptide 1 by anorexigenic cannabinoid compounds, SR141716 (rimonabant) and oleylethanolamide. *Br. J. Nutr.*, 2004; 92: 757–761
- [10] Cleland J.G., Ghosh J., Freemantle N., Kaye G.K., Nasir M., Clark A.L., Coletta A.P.: Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, Stratus-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Eur. J. Heart. Fail.*, 2004; 6: 501–508
- [11] Cota D., Marsicano G., Tschöp M., Grubler Y., Flachskamm C., Schubert M., Auer D., Yassouridis A., Thone-Reineke C., Ortman S., Tomassoni F., Cervino C., Nisoli E., Linthorst A.C., Pasquali R., Lutz B., Stalla G.K., Pagotto U.: The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 423–431
- [12] Cota D., Marsicano G., Vicennati V., Stalla G.K., Pasquali R., Pagotto U.: Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003; 27: 289–301
- [13] Cravatt B.F., Giang D.K., Mayfield S.P., Boger D.L., Lerner R.A., Gilula N.B.: Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature*, 1996; 384: 83–87
- [14] Croxford J.L.: Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs*, 2003; 17: 179–202
- [15] Denny M.C., Friel A.M., Houlihan D.D., Broderick V.M., Smith T., Morrison J.J.: Cannabinoids and the human uterus during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004; 190: 2–9
- [16] De Petrocellis L., Cascio M.G., Di Marzo V.: The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br. J. Pharmacol.*, 2004; 141: 765–774
- [17] Desarnaud F., Cadas H., Piomelli D.: Anandamide amidohydrolase activity in rat brain microsomes identification and partial characterization. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 6030–6035
- [18] Despres J.P., Golay A., Sjöström L., Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 353: 2121–2134
- [19] Deutsch D.G., Chin S.A.: Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist. *Biochem. Pharmacol.*, 1993; 46: 791–796
- [20] Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pretwee R.G., Stevenson L.A., Griffing G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 1992; 258: 1946–1949
- [21] Di S., Malcher-Lopes R., Halmos K.C., Tasker J.G.: Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J. Neurosci.*, 2003; 23: 4850–4857
- [22] Di Marzo V., Goparaju S.K., Wang L., Liu J., Bakai S., Jarai Z., Fezza F., Miura G.I., Palmiter R.D., Sugiura T., Kunos G.: Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*, 2001; 410: 822–825
- [23] Di Marzo V., Matias I.: Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat. Neurosci.*, 2005; 8: 585–589
- [24] Dixit V.P., Sharma V.N., Lohiya N.K.: The effect of chronically administered cannabis extracts on the testicular function on mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 1974; 26: 111–114
- [25] Evans C.O., Young A.N., Brown M.R., Brat D.J., Parks J.S., Neish A.S., Oyesiku N.M.: Novel patterns of gene expression in pituitary adenomas identified by complementary deoxyribonucleic acid microarrays and quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 3097–3107
- [26] Fernandez-Ruiz J.J., Munoz R.M., Romero J., Villanua M.A., Makriyannis A., Ramos J.A.: Time course of the effects of different cannabimimetics on prolactin and gonadotrophin secretion: evidence for the presence of CB1 receptors in hypothalamic structures and their involvement in the effects of cannabimimetics. *Biochem. Pharmacol.*, 1997; 53: 1919–1927
- [27] Galieue S., Mary S., Marchand J., Dussosoy D., Carriere D., Carayon P., Bouaboula M., Shire D., Le Fur G., Casellas P.: Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur. J. Biochem.*, 1995; 232: 54–61
- [28] Gamber K.M., Macarthur H., Westfall T.C.: Cannabinoids augments the release of neuropeptide Y in the rat hypothalamus. *Neuropharmacology*, 2005; 49: 646–652
- [29] Gaoni Y., Mechoulam R.: Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964; 86: 1646–1647
- [30] Ghosh S., Preet A., Groopman J.E., Ganju R.K.: Cannabinoid receptor CB2 modulates the CXCL12/CXCR4-mediated chemotaxis of T lymphocytes. *Mol. Immunol.*, 2006; 43: 2169–2179

- [31] Glass M., Dragunow M., Faull R.L.: Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*, 1997; 77: 299–318
- [32] Gonzales S., Bisogno T., Wenger T., Manzanares J., Milone A., Berrendero F., Di Marzo V., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J.J.: Sex steroid influence on cannabinoid CB1 receptor mRNA and endocannabinoid levels in the anterior pituitary gland. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000; 270: 260–266
- [33] Gonzales S., Manzanares J., Berrendero F., Weger T., Corchero J., Bisogno T., Romero J., Fuentes J.A., Di Marzo V., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J.J.: Identification of endocannabinoids and cannabinoid CB1 receptor mRNA in the pituitary gland. *Neuroendocrinology*, 1999; 70: 137–145
- [34] Haclerode J., Nyquist S.E., Nazar B., Lowe D.: Effects of cannabinoids on sex hormones and testicular enzymes of the rodent. *Adv. Biosci.*, 1978; 22–23: 395–405
- [35] Hanus L., Abu-Lafi S., Fride E., Breuer A., Fogel Z., Shalev D.E., Kustanovich I., Mechoulam R.: 2-arachidonoyl glycerol ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 3662–3665
- [36] Harrold J.A.; Williams G.: The cannabinoid system: a role in both the homeostatic and hedonic control of eating? *Br. J. Nutr.*, 2003; 90: 729–734
- [37] Herkenham M., Lynn A.B., Johnson M.R., Melvin L.S., De Costa B.R., Rice K.C.: Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990; 87: 1932–1936
- [38] Horvath T.: Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 323–326
- [39] Huang S.M., Bisogno T., Trevisani M., Al-Hayani A., De Petrocellis L., Fezza F., Tognetto M., Petros T.J., Krey J.F., Chu C.J., Miller J.D., Davies S.N., Geppetti P., Walker J.M., Di Marzo V.: An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc. Natl., Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 8400–8405
- [40] Hughes C.L.Jr, Everett J.W., Tyrey L.: Δ^9 -tetrahydrocannabinol suppression of prolactin secretion in the rat: lack of direct pituitary effect. *Endocrinology*, 1981; 109: 876–880
- [41] Jarvinen T., Pate D.W., Laine K.: Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol. Ther.*, 2002; 95: 203–220
- [42] Jones R.T.: Cardiovascular system effects of marijuana. *J. Clin. Pharmacol.*, 2002; 42: 58S–63S
- [43] Klein T.W., Newton C.A., Friedman H.: Cannabinoids and the immune system. *Pain Res. Manag.*, 2001; 6: 95–101
- [44] Kogan N.M., Mechoulam R.: The chemistry of endocannabinoids. *J. Endocrinol. Invest.*, 2006; 29 (3 Suppl.): 3–14
- [45] Kolodny R.C., Masters W.H., Kolodner R.M., Toro G.: Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marijuana use. *N. Engl. J. Med.*, 1974; 290: 872–874
- [46] Maccarrone M., Falciglia K., Di Rienzo M., Finazzi-Agro A.: Endocannabinoids, hormone-cytokine networks and human fertility. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002; 66: 309–317
- [47] Maccarrone M., Finazzi-Agro A.: Anandamide hydrolase: a guardian angel of human reproduction? *Trends Pharmacol. Sci.*, 2004; 25: 353–357
- [48] Mackie K.: Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2006; 46: 101–122
- [49] Marsicano G., Lutz B.: Neromodulatory functions of the endocannabinoid system. *J. Endocrinol. Invest.*, 2006; 29 (3 Suppl.): 27–46
- [50] Matias I., Bisogno T., Di Marzo V.: Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *Int. J. Obes.*, 2006; 30 (Suppl. 1): S7–S12
- [51] Matias I., Di Marzo V.: Endocannabinoid synthesis and degradation, and their regulation in the framework of energy balance. *J. Endocrinol. Invest.*, 2006; 29 (3 Suppl.): 15–26
- [52] Matsunaga I., Yokotani N., Gotoh O., Kusunose E., Yamada M., Ichihara K.: Molecular cloning and expression of fatty acid alpha-hydroxylase from *Sphingomonas paucimobilis*. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 23592–23596
- [53] Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N.E., Schatz A.R., Gopher A., Almog S., Martin B.R., Compton D.R. et al.: Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.*, 1995; 50: 83–90
- [54] Mechoulam R., Fride E.: Physiology. A hunger for cannabinoids. *Nature*, 2001; 410: 763–765
- [55] Mendelson J.H., Cristofaro P., Ellingboe J., Benedict R., Mello N.K.: Acute effects of marijuana on luteinizing hormone in menopausal women. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1985; 23: 765–768
- [56] Mendelson J.H., Mello N.K., Ellingboe J., Skupny A.S., Lex B.W., Griffin M.: Marijuana smoking suppresses luteinizing hormone in women. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1986; 237: 862–866
- [57] Merari A., Barak A., Plaves M.: Effects of 1(2) tetrahydrocannabinol on copulation in the male rat. *Psychopharmacologia*, 1973; 28: 243–246
- [58] Murphy L.L., Newton S.C., Dhali J., Chavez D.: Evidence for a direct anterior pituitary site of Δ^9 -tetrahydrocannabinol action. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991; 40: 603–607
- [59] Omeir R.L., Chin S., Hong Y., Ahern D.G., Deutsch D.G.: Arachidonoyl ethanolamide-[1,2-14C] as a substrate for anandamide amidase. *Life Sci.*, 1995; 56: 1999–2005
- [60] Pagotto U., Marsicano G., Cota D., Lutz B., Pasquali R.: The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr. Rev.*, 2006; 27: 73–100
- [61] Pagotto U., Marsicano G., Fezza F., Theodoropoulou M., Grubler Y., Stalla J., Arzberger T., Milone A., Lusa M., Di Marzo V., Lutz B., Stalla G.K.: 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: 2687–2696
- [62] Paria B.C., Dey S.K.: Ligand-receptor signaling with endocannabinoids in preimplantation embryo development and implantation. *Chem. Phys. Lipids.*, 2000; 108: 211–220
- [63] Paria B.C., Ma W., Andrenyak D.M., Schmid P.C., Schmid H.H., Moody D.E., Deng H., Makriyannis A., Dey S.K.: Effects of cannabinoids on preimplantation mouse embryo development and implantation are mediated by brain-type cannabinoid receptors. *Biol. Reprod.*, 1999; 58: 1490–1495
- [64] Park B., Gibbons H.M., Mitchell M.D., Glass M.: Identification of the CB1 cannabinoid receptor and fatty acid amide hydrolase (FAAH) in the human placenta. *Placenta*, 2003; 24: 990–995
- [65] Parmentier-Batteur S., Jin K., Mao X.O., Xie L., Greenberg D.A.: Increased severity of stroke in CB1 cannabinoid receptor knock-out mice. *J. Neurosci.*, 2000; 22: 9771–9775
- [66] Patel S., Roelke C.T., Rademacher D.J., Cullinan W.E., Hillard C.J.: Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*, 2004; 145: 5431–5438
- [67] Peters H., Nahas G.G.: A brief history of four millennia (B.C. 2000–A.D. 1974). W: Marijuana and medicine, ed.: G.G. Nahas, K.M. Sutin, D. Harvey, S. Agurell. Humana Press, Totowa, NJ 1999, 3–7
- [68] Piomelli D.: The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2003; 4: 873–884
- [69] Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M., Devin J., Rosenstock J., RIO-North America Study Group: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006; 295: 761–775
- [70] Porcella A., Marchese G., Casu M.A., Rocchitta A., Lai M.L., Gessa G.L., Pani L.: Evidence for functional CB1 cannabinoid receptor expressed in the rat thyroid. *Eur. J. Endocrinol.*, 2002; 147: 255–261
- [71] Porter A.C., Sauer J.M., Knierman M.D., Becker G.W., Berna M.J., Bao J., Nomikos G.G., Carter P., Bymaster F.P., Leese A.B., Felder C.C.: Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002; 301: 1020–1024
- [72] Randall M.D., Harris D., Kendall D.A., Ralevic V.: Cardiovascular effects of cannabinoids. *Pharmacol. Ther.*, 2002; 95: 191–202
- [73] Rettori V., Aguila M.C., Gimeno M.F., Franchi A.M., McCann S.M.: *In vitro* effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol to stimulate somatostatin release and block that of luteinizing hormone-releasing hormone by suppression of the release of prostaglandin E2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990; 87: 10063–10066
- [74] Rodriguez de Fonseca F., Cebeira M., Fernandez-Ruiz J.J., Navarro M., Ramos J.A.: Effects of pre- and perinatal exposure to hashish extracts on the ontogeny of brain dopaminergic neurons. *Neuroscience*, 1991; 43: 713–723
- [75] Rodriguez de Fonseca F., Navarro M., Gomez R., Escuredo L., Nava F., Fu J., Murillo-Rodriguez E., Giuffrida A., LoVerme J., Gaetani S., Kathuria S., Gall C., Piomelli D.: An anorectic lipid mediator regulated by feeding. *Nature*, 2001; 414: 209–212

- [76] Rossato M., Ion Popa F., Ferigo M., Clari G., Foresta C.: Human sperm express cannabinoid receptor CB1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 2005; 90: 984–991
- [77] Sagar D.R., Smith P.A., Millns P.J., Smart D., Kendall D.A., Chapman V.: TRPV1 and CB(1) receptor-mediated effects of the endovanilloid/endocannabinoid N-arachidonoyl-dopamine on primary afferent fibre and spinal cord neuronal responses in the rat. *Eur. J. Neurosci.*, 2004; 20: 175–184
- [78] Schuel H., Burkman L.J., Lippes J., Crickard K., Forester E., Piomelli D., Giuffrida A.: N-Acetyloethanolamines in human reproductive fluids. *Chem. Phys. Lipids*, 2002; 121: 211–227
- [79] Schuel H., Goldstein E., Mechoulam R., Zimmerman A.M., Zimmerman S.: Anandamide (arachidonyl ethanolamide), a brain cannabinoid receptor agonist, reduces sperm fertilizing capacity in sea urchins by inhibiting the acrosome reaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 7678–7682
- [80] Sipe J.C., Waalen J., Gerber A., Beutler E.: Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydroxylase (FAAH). *Int. J. Obes.*, 2005; 29: 755–759
- [81] Smith C.G., Asch R.H.: Acute, short-term, and chronic effects of marijuana on the female primate reproductive function. *NIDA Res. Monogr.* 1984; 44: 82–96
- [82] Smith C.G., Smith M.T., Besch N.F., Smith R.G., Asch R.H.: Effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) on female reproductive function. *Adv. Biosci.*, 1978; 22–23: 449–467
- [83] Struwe M., Kaempfer S.H., Geiger C.J., Pavia A.T., Plasse T.F., Shepard K.V., Ries K., Evans T.G.: Effects of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann. Pharmacother.*, 1993; 27: 827–831
- [84] Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A., Nakane S., Shinoda A., Itoh K., Yamashita A., Waku K.: 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous receptor ligand in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995; 215: 89–97
- [85] Symons A.M., Teale J.D., Marks V.: Proceedings: effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the hypothalamic-pituitary-gonadal system in the maturing male rat. *J. Endocrinol.*, 1976; 68: 43P–44P
- [86] Tsou K., Brown S., Sanudo-Pena M.C., Mackie K., Walker J.M.: Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 1998; 83: 393–411
- [87] Tzavara E.T., Li D.L., Moutsimilli L., Bisogno T., Di Marzo V., Phebus L.A., Nomikos G.G., Giros B.: Endocannabinoids activate transient receptor potential vanilloid 1 receptors to reduce hyperdopaminergia-related hyperactivity: Therapeutic implications. *Biol. Psychiatry*, 2006; 59: 508–515
- [88] Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J., Ziegler O., Rossner S., RIO-Europe Study Group: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, 2005; 365: 1389–1397
- [89] Wang H., Guo Y., Wang D., Kingsley P.J., Marnett L.J., Das S.K., Du Bois R.N., Dey S.K.: Aberrant cannabinoid signaling impairs oviductal transport of embryos. *Nat. Med.*, 2004; 10: 1074–1080
- [90] Wang J., Paria B.C., Dey S.K., Armant D.R.: Stage-specific excitation of cannabinoid receptor exhibits differential effects on mouse embryonic development. *Biol. Reprod.*, 1999; 60: 839–844
- [91] Weiss L., Zeira M., Reich S., Har-Noy M., Mechoulam R., Slavin S., Gallily R.: Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity*, 2006; 39: 143–151
- [92] Wotjak C.T.: Role of endogenous cannabinoids in cognition and emotionality. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2005; 5: 659–670
- [93] Zahorska-Markiewicz B., Kocelak P.: Rola układu kannabinoidowego w regulacji poboru pokarmu. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 2005; 1: 12–17