

Kannabinoid Tip 1 Reseptör (CB₁) ve Terapötik Yaklaşımlara Genel Bakış-II

Özge Gündüz Çınar¹, Reşat Çınar²

¹Laboratory of Behavioral and Genomic Neuroscience, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIH, Bethesda, MD 20852 USA

²Laboratory of Physiologic Studies, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIH, Bethesda, MD 20852 USA

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Özge Gündüz Çınar

Laboratory of Behavioral and Genomic Neuroscience, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 5625 Fishers Lane Room 2N09, Rockville, MD, USA 20852-9411
Telefon / Phone: 001-301-443-4052 Faks / Fax: 001-301-480-1952 Elektronik posta adresi / E-mail address: gunduzcinaro@mail.nih.gov, ozgegunduz@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 14 Şubat 2012 / February 14, 2012

ÖZET

Kannabinoid tip 1 reseptör (CB₁) ve terapötik yaklaşımlara genel bakış-II

Kannabinoid tip 1 (CB₁) reseptörleri merkezi sinir sistemi ve periferik organlardaki düzenleyici rollerinden dolayı pek çok hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynarlar. Kannabinoidlerin psikotrop etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlandığından endokannabinoidleri metabolize eden enzimlerin (FAAH, MAGL) inhibisyonuyla endokannabinoidlerin arttırılması daha avantajlı bir tedavi stratejisi olabilir. Ayrıca kan-beyin engelini geçmeyen antagonistler ve agonistler de periferik CB₁ reseptörlerini hedefleyerek terapötik amaçlı kullanılabilirler. Genel olarak CB₁ reseptör aktivasyonu ağrı, anksiyete, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, postmenopozal osteoporoz, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde, inhibisyonu ise obezite, diyabet, karaciğer hastalıkları, kardiyometabolik komplikasyonlar, alkol ve ilaç bağımlılığı ve postmenopozal osteoporoz tedavisinde terapötik amaçlı kullanılabilirler. Derlememizin bu kısmında kannabinoid reseptörlerin tedavi potansiyelleri özetlenmiştir.

Anhtar sözcükler: Kannabinoidler, Kannabinoid tip-1 reseptör, FAAH, MAGL, Santral sinir sistemi hastalıkları, metabolik hastalıklar

ABSTRACT

An overview of cannabinoid receptor 1 (CB₁) and therapeutic approaches-II

Cannabinoid receptor 1 (CB₁) is highly important in the pathophysiology of several diseases due to their regulatory roles in central nervous system and peripheral tissues. Direct use of cannabinoids is limited mostly because of their psychoactive properties; therefore augmenting endocannabinoids by inhibiting the enzymes responsible for their degradation (e.g. FAAH, MAGL) appears as a valuable therapeutic strategy. Furthermore, peripherally restricted CB₁ agonists and antagonists emerge as novel therapeutics. While activation of CB₁ receptors can be used for the treatment of pain, anxiety, depression, PTSD, post-menopausal osteoporosis, cancer and neurodegenerative disorders; inhibition of this system can be used for the treatment of obesity, diabetes, liver and cardiometabolic disorders, post-menopausal osteoporosis and addiction. Here we summarized the therapeutical considerations for the cannabinoid system.

Key words: Cannabinoids, CB₁ receptor, FAAH, MAGL, CNS disorders, metabolic disorders

Derlememizin ilk kısmında endokannabinoid sistemin vücuttaki dağılımından ve sinyal yollarından söz ederek Kannabinoid tip 1 (CB₁) reseptörlere değinmiştik (1). Bu kısımda ise CB₁ reseptör sisteminin patofizyolojik durumlardaki öneminden ve terapötik potansiyelinden söz edeceğiz.

Fizyolojik ve Patofizyolojik Durumlarda Endokannabinoid Sistem Merkezi Sinir Sistemi Hastalıkları

Endokannabinoid sistemin merkezi sinir sistemi hastalıklarındaki rolü kannabinoid sistem farmakolojisi alanında en yoğun çalışılan araştırma alanı olmuştur. Bunun nedeni

hint kenevirinin çok eskilerden beri insanlar tarafından kullanılıyor olmasının yanısıra ağrı tedavisi ve iştah açıcı etki potansiyelinin biliniyor olmasıdır. Yapılan nöroanatomik, fizyolojik ve davranışsal çalışmalarda endokannabinoid sistemin psikofarmakolojik ve fizyolojik önemi gösterilmiştir. Endokannabinoid sistem birçok merkezi sinir sistemi hastalıklarının patogenezinde ve tedavisinde önemli roller almaktadır. Bu derlemede bunlardan genel çerçevede söz edeceğiz.

Nörodejeneratif hastalıklar

Eksitator nörotransmitter glutamat ve glutamat reseptör sisteminin yüksek düzeyde aktive olması ve bunun oksida-

tif stres düzeyini artırması eksitotoksositeye ve dolayısıyla sinir hücrelerinin fonksiyon bozukluğuna ve ölümüne neden olarak hem akut hem de kronik düzeyde nörodejenereyona yol açmaktadır (2,3). Endokannabinoidler eksitator glutamaterjik nörotransmisyonu ve sinaptik plastisiteyi presinaptik CB₁ reseptörleri aracılığı ile inhibe ederek düzenlemektedirler (4,5). Ayrıca endokannabinoidler CB₁ ve CB₂ reseptörleri aracılığıyla immun yanıtı düzenleyerek nöroprotektif etki gösterirler (6). Bu mekanizmalardan dolayı endokannabinoid sistem hem epilepsi, travmatik beyin hasarı ve felç gibi akut sinirsel hasarlarda hem de multipl skleroz (MS), Parkinson, Huntington, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ve Alzheimer hastalıkları gibi kronik nörodejenereyatif hastalıklarda önemli nöroprotektif role sahiptir (7).

Şizofreni

Endokannabinoid sistemin aşırı aktive olmasına bağlı olarak dopaminerjik ve glutamaterjik sistemlerdeki dengenin bozulması şizofreni semptomları ile ilişkilendirilip şizofrenide endokannabinoid hipotezinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (8). Sağlıklı bireylerde aşırı dozda esrar ve tetrahidrokannabinol (THC) kullanımından sonra psikotik semptomların (delüzyon, halüsinasyon, bilişsel bozukluklar) gelişimi; ve şizofrenlerde ise esrar kullanımının psikotik semptomları depreştirmesi söz konusudur. Şizofrenlerin kan ve boyun-omurilik sıvısında endokannabinoidlerin miktarının artmış olması (9) ve serumlarında yağ asidi amidleri miktarının (10,11) artmış olması; ve ayrıca postmortem beyinlerdeki CB₁ reseptör düzeylerindeki artış (11) bu hipotezi sağlamlaştıran bulgulardır. Şizofreni ve CB₁ reseptörünü kodlayan gen (Cnr1) polimorfizmi arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalar da bulunmaktadır (12-14). Son yıllarda CB₁ reseptör antagonistlerinin ve yağ asidi amid hidrolaz enzimi (FAAH) inhibitörlerinin şizofreni tedavisinde yeni ilaç hedefleri olabileceğine ilişkin yoğun çalışmalar vardır (15).

Anksiyete ve Depresyon

Esrar ve THC'nin kullanılan yol ve doza da bağlı olarak akut kullanımı sonucunda gösterdiği fizyolojik etkiler öforiden, disforiye, rahatlamaadan sedasyona, algıdaki artmadan algı bozukluklarına, artan motor aktiviteden motor bozukluklara kadar değişen yelpazede bifazik özelliktedir. THC'nin

hayvanlar üzerinde düşük dozlarda anksiyolitik, bazı sentetik kannabioidlerin ise yüksek dozlarında anksiyojenik etkileri görülmüştür (16,17). Öte yandan CB₁ reseptör aktivasyonu antidepresan benzeri etki gösterebileceği gibi, reseptör blokajı anksiyojenik ve depresyon benzeri etkilere neden olur. CB₁ reseptörü bulunmayan transgenik farelerde anksiyete ve depresyon benzeri bir fenotip görülmüştür (18). Nöropsikiyatrik yan etkileri göstermesinden dolayı piyasadan kaldırılan ilk CB₁ reseptör antagonisti ilaç Acomplia® (Rimonabant), CB₁ üzerinden gelişen etkilerin sekteye uğratıldığı takdirde depresyon ve anksiyeteye yatkınlığın artmasının en gerçekçi kanıtı olmuştur (19). Farmakolojik olarak kannabinoiderjik aktivasyonu sağlayabilecek terapötik ajanlar klasik ajanlardan farkları nedeniyle depresyon ve anksiyete tedavisinde önemli role sahip olacaktadırlar. Bu nedenle son zamanlarda endokannabinoid taşıyıcı protein ve endokannabinoidlerin yıkımını sağlayan enzimlerin [FAAH, monoaçil gliserol lipaz (MAGL)] inhibitörleri üzerinde pek çok çalışma vardır.

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB)

Kannabinoid reseptör sisteminin bloke edilmesi veya genetik olarak tamamen silinmesi sonucunda fareler üzerinde yapılan şartlandırılmış korku deneylerinde bu hayvanların şartlandırılmış uyarana karşı geliştirdikleri korkularını söndüremedikleri görülmüştür (20). Bu çalışmada endokannabinoidlerin aversif bellek oluşumunun ortadan kaldırılmasını kolaylaştırdıkları bulunmuştur. Bunun sonucunda farmakolojik ajanlarla endokannabinoid düzeylerinin artırılmasının TSSB tedavisinde etkili bir yaklaşım olacağına dair çalışmalar halen sürmektedir (21,22). Şizofreni, depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi TSSB ve kannabinoid reseptörünü kodlayan gen (Cnr1) ve FAAH polimorfizmi arasındaki ilişki de araştırılmaktadır (23,24). Dünyadaki TSSB hastalarının bir kısmının (çoğunlukla savaş gazileri) aynı zamanda esrar kullanıyor olmalarının altında yatan temel neden bu hastaların aslında farkında olmadan kendilerini tedavi ediyor olmalarından kaynaklanmaktadır (25).

Bu bağlamda endokannabinoidleri metabolize eden enzimlerin inhibitörleri ve endokannabinoid taşıyıcı protein inhibitörlerinin endokannabinoiderjik iletiyi spesifik olarak artırarak etki göstermesi, hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sinir sistemindeki yan etki potansiyelleri yüksek

olan CB₁ agonistlerinin kullanımından daha avantajlı bir tedavi stratejisi olarak kullanılabilir.

İlaç ve Alkol Bağımlılığı

Bağımlılık potansiyeli olan ilaçlar ve kimyasallar farklı mekanizmalarla, farklı reseptör sistemleriyle etkileşimlerine rağmen, etkilerini ortak bir şekilde mezolimbik dopaminergik ödül yolağını aktive ederek ve nucleus accumbens (nAC)'deki dopamin miktarını artırarak göstermektedirler. Bu nörokimyasal olayın da bağımlılık potansiyelinin bir özelliği olduğuna inanılmaktadır (26). Diğer bağımlılık yapıcı ilaçlar gibi esrardaki aktif fitokannabinoid olan THC de nAC'deki dopamin miktarını CB₁ reseptörlerinin aktivasyonunu takiben artırır (27). Ayrıca THC'nin yoksunluğu da amigdalada kortikotropin salıcı faktör düzeyini artırmaktadır ki bu da ilaç bağımlılığındaki belirgin fizyolojik semptomlardan birisidir (28).

Mezokortikolimbik yolaktaki dopaminergik nöronlar, endokannabinoidlerin presinaptik CB₁ reseptörleri üzerinden ters yönde sinyal iletimi ile etki gösterip, düzenledikleri eksitator (glutamaterjik) ve inhibitör (GABAerjik) afferentler ile kontrol edilmektedir (29,30). İlaç bağımlılığına neden olan cannabinoidler, opioidler, nikotin ve alkol gibi kimyasal ajanların hepsi etkilerini ventral tegmental area (VTA)'da endokannabinoid salınımıyla gösterirler (31). Ayrıca endokannabinoidler bağımlılık yapan ilaca karşı aşırı arzu duyma davranışı üzerinde dopaminden bağımsız bir mekanizmayla da etki göstermektedir. Tüm bunlar endokannabinoid sistemin ilaç bağımlılığının mekanizmasındaki düzenleyici rolünü işaret etmektedir. Kronik CB₁ reseptör antagonizmasının opioid, alkol, nikotin, amfetamin ve kokain bağımlılığı gelişimini engellediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (32-34). Bu özelliklerinden dolayı CB₁ reseptör antagonistleri ilaç bağımlılığı tedavisinde yeni bir tedavi stratejisi sunmaktadır ve bugüne kadar sigara bırakırma potansiyeli üzerine yapılan klinik çalışmalar umut vericidir (35).

Ağrı

Esrarın belki de bilinen en eski tıbbi kullanımı ağrı kesici etkisinden dolayıdır. Hayvanlardaki ağrı modellerinde gerek endokannabinoidler gerek ise sentetik CB₁ reseptör agonistleri kullanılarak yapılan çalışmalar cannabinoidlerin kimyasal, mekanik ve termal ağrı uyaranları ile oluşturul-

muş akut ağrıya karşı etkili olduğunu göstermiştir (36-38). Ayrıca cannabinoidlerin enflamasyon kaynaklı ve nöropatik ağrı gibi kronik ağrılarda da etkili oldukları gösterilmiştir (36,39). Cannabinoidlerin ağrı kesici özellikleri merkezi sinir sistemi, omurilik ve periferik sinir sisteminin katıldığı karmaşık bir mekanizmanın etkileşimi ile düzenlenmektedir (40,41). CB₁ reseptörlerin beyin, omurilik boynuzları, dorsal kök ganglionu ve periferik afferent sinirler gibi ağrı ile ilişkili bölgelerdeki anatomik dağılımları da cannabinoidlerin karmaşık ağrı mekanizmasını desteklemektedir (41,42).

Anandamidin enzimatik olarak hidrolizine neden olan FAAH inhibitörlerinin de anandamidin yıkımını engelleyerek CB₁ reseptörler üzerinden gelişen mekanizmayla ağrı kesici etki gösterdikleri belirtilmiştir (43). Gerek FAAH inhibitörleri gerek ise endokannabinoid hücresel transport inhibitörlerinin akut ve kronik ağrı kesici etkilerinin keşfedilmesi bu ajanların da terapötik amaçlı kullanılabilceğini göstermiştir (43,44).

AIDS'li hastalarda da esrar kullanımının nöropatik ağrıları azalttığı belirtilmiştir (45). Esrar ekstresinden elde edilen THC ve cannabidiolun 1:1 oranında karışımını içeren preparat olan Sativex® ile yapılan klinik çalışmalar ağrı tedavisi açısından umut vericidir. Klinik çalışmalarda Sativex®'in travmatik sinir hasarı ve multiple sklerozdaki nöropatik ağrıları azalttığı (46,47) ve kanserli hastalarda da analjezik etki gösterdiği gözlenmiştir (48).

Cannabinoid agonistlerinin merkezi sinir sistemi üzerinden gelişen psikotropik etkilerini dikkate alırsak, periferik sinir sistemi merkezli ağrı tedavisinde merkezi sinir sistemine bağlı istenmeyen yan etkileri azaltmaya yönelik bir strateji olarak kan beyin engelini geçmeyen periferik CB₁ reseptör agonistleri kullanılabilir.

Obezite ve Metabolik Hastalıklarda Endokannabinoid Sistemin Rolü

Merkezi sinir sisteminde endokannabinoid sistem aktivasyonunun oreksijenik etkileri hipotalamus ve limbik sistemdeki yemek yeme motivasyonunu artırması sonucunda gerçekleşmektedir (49,50). Enerji homeostazını periferde kontrol eden karaciğer, yağ dokusu, pankreas ve iskelet kasları gibi dokularda endokannabinoid sistemin aktivasyonunun metabolik hastalıklarda abdominal yağ birikimine, hiperglisemiye ve dislipidemiye neden olduğu gösterilmiştir (51,52). Deneysel olarak CB₁ reseptörlerinin genetik ve

farmakolojik olarak inhibisyonu sonucunda yüksek oranda yağ içeren diyetle beslenen hayvanlarda yağlı diyetle bağlı obezite gelişmediği ve yüksek kolesterol, yüksek trigliserit, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hiperadiponektinemi gibi metabolik sendroma eşlik eden metabolik parametrelerin de düzeldiği gözlenmiştir (53, 54). Bu gözlemler CB₁ reseptör antagonizmasının obezite tedavisinde kullanılabileceğini işaret etmiştir ve takibinde ilk CB₁ reseptör antagonisti olan rimonabant etken maddesini içeren Acomplia® ile yapılan klinik çalışmalar da bu hipotezi desteklemiştir. Sonuç olarak da Acomplia® Avrupa öncelikli olarak obezite tedavisinde kullanılmıştır. Ancak Rimonabant'ın kullanımı insanlarda depresyon, anksiyete gibi ağır yan etkilere neden olmuş hatta intihar eğilimini artırmıştır (19). Bunun sonucunda da ilaç 2008 yılında piyasadan kaldırılmıştır. Aslında endokannabinoid sisteminin merkezi sinir sistemindeki yoğun dağılımını ve fizyolojik önemini göz önünde bulundurursak, kannabinoid reseptörlerinin uzun süreli inhibe edilmesinin merkezi sinir sistemi kaynaklı istenmeyen yan etkileri ortaya çıkarması olası bir sonuçtur. Dr. George Kunos ve ekibinin yapmış oldukları çalışmalarda, obezitenin patofizyolojisinde karaciğerdeki endokannabinoid sistemin aktivasyonunu artması ve bunun yanı sıra metabolik sendroma eşlik eden steatoz gelişiminde, dislipidemide, insülin ve leptin direnci gelişiminde karaciğerdeki kannabinoid reseptörlerin gerekli olduğunun gösterilmesi, dikkatleri periferik CB₁ reseptörlerin terapötik potansiyeli üzerine yoğunlaştırmıştır (52,55). Kan beyin engelini geçmeyen ve etkisi periferle sınırlı kalan CB₁ reseptör antagonistlerinin, nöro-psikiyatrik yan etkiler göstermeden obezite ve metabolik hastalıkların tedavisinde yeni bir umut olacağı konusunda bir görüş ortaya çıkmıştır (55). Bu görüş periferik etkili CB₁ reseptör antagonisti AM6545'in farelerdeki obezite modelinde kardiyometabolik risk faktörlerini düzenlemesi ile desteklenmiştir (56).

Karaciğer Hastalıkları

Karaciğerdeki CB₁ reseptörlerinin lipid metabolizmasında ve lipojenizde kritik rolü vardır. Karaciğer hasarı ile gelişen birçok hastalıkta lipid metabolizmasında bozukluklar görülür. Örneğin, karaciğer hasarına neden olan en bilinen örneklerden kronik alkolizm, karaciğer yağlanması (steatoz), siroz, ve karaciğer kanserine yol açar. Alkol karaciğerdeki endokannabinoid ve CB₁ reseptör düzeylerini artırır.

Aynı zamanda alkolün lipojenizi artırıcı ve yağ asidi oksidasyonunu azaltıcı etkilerini karaciğerdeki CB₁ reseptörleri üzerinden gösterdiği belirtilmiştir (57,58). CB₁ reseptör antagonizmi alkole bağlı karaciğer yağlanması engellemiştir ve bu yönde özellikle periferik etkili CB₁ reseptör antagonistleri gelecekte tedavi amaçlı kullanılabilirler (59).

Endokannabinoid Sistemin Kardiyovasküler Etkileri

Endokannabinoid sistemin damarlar, miyokard, otonom sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi üzerinden önemli kardiyovasküler etkileri vardır (60,61). CB₁ reseptörleri miyokarda negatif inotropik etki gösterirler (62), damarlar üzerindeki CB₁ reseptörleri ise vasodilatör etkilidirler (63). CB₁ reseptörlerin miyokard ve damarlardaki fonksiyonu anandamidin hipotansif etkisini açıklamaktadır. Otonom sistemdeki sempatik sinir uçlarında bulunan presinaptik CB₁ reseptörlerinin aktivasyonunun noradrenalin salımını inhibe etmesi bradikardik etkiye neden olmaktadır (64). Bu çalışmalar kardiyovasküler sistemde endokannabinoid sistemin hipertansiyon tedavisinde hedef olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Yakın zamanda yaptığımız çalışmalarda FAAH inhibitörlerinin de CB₁ reseptörler üzerinden antihipertansif etkileri elde edilmiştir (65).

Endokannabinoid sistemin hipotansiyonun eşlik ettiği endotoksik, hemorajik ve kardiyojenik şok gibi durumlarda rol oynadığı gösterilmiştir (66,67). Bu hipotansif şok durumunun CB₁ reseptör antagonisti rimonabant ile önlenmesi de CB₁ antagonistlerinin bu tip şoklarda terapötik olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Ayrıca diyabetik kardiyomyopatilerde endokannabinoidlerin ve kannabinoid reseptörlerin aktivasyonunun kardiyak disfonksiyon, enflamasyon ve oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir (68). Bu da CB₁ reseptör antagonistlerinin diyabete bağlı kardiyovasküler komplikasyonlarda tedavi amaçlı kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Kannabinoidlerin Rolü

Postmenopozal osteoporozda, menopoz sonrası kadınlarda östrojen hormonunun azalması öncelikle osteoklast sayısının artmasıyla akut olarak kemik yıkımını artırmakta, buna ek olarak hastalığın seyir sürecindeki ileri evrede de

kemik yapımında azalmaya neden olmaktadır. Endokannabinoidler ve kannabinoid reseptörleri kemik hücrelerinde bulunmakta, osteoklast ve osteoblast hücrelerinin farklılaşması, gelişimi ve fonksiyonunda rol oynamaktadırlar (69,70). CB₁ reseptörlerin farmakolojik modülasyonlarında CB₁ reseptör antagonistleri, menopoz sonrasında osteoklast hücrelerinin sayısındaki artışı engelleyerek aşırı kemik yıkımını baskılayıcı, diğer tarafta CB₁ reseptör agonistleri ise ileri evrede osteoblastların farklılaşmasını destekleyerek kemik oluşumunu artırıcı etki göstermiştir (71,72). Yani hem CB₁ reseptör antagonistlerinin hem de CB₁ reseptör agonistlerinin postmenopozal osteoporozun tedavisinin çeşitli evrelerinde kullanılarak etkili olabileceği prelinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Endokannabinoid Sistem ve Kanser

Kanser ağrıları, kemoterapi sürecindeki iştahsızlık ve bulantılar hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli unsurlardandır. Bu noktada bitkisel kaynaklı kannabinoid agonistleri anti-emetik, analjezik ve iştah açıcı etkilerinden dolayı hastaların yaşam kalitesi açısından destekleyici tedavide önemli bir strateji oluşturmaktadır ve kanser hastalarıyla yapılan klinik çalışmalar da bunu ispatlamıştır (48,73,74).

Destekleyici tedavi yaklaşımı dışında, endokannabinoid sistemin etkilerinin ve mekanizmalarının zamanla anlaşılması ve meme, prostat, glioma, karaciğer, kemik kanserleri gibi birçok kanser türünde son zamanlarda yapılan çalışmalar, endokannabinoidleri katabolize eden enzimlerin ve kannabinoid reseptörlerinin kanserli dokularda fonksiyonel olarak bulunduğunu hatta bazı kanser türlerinde arttığını göstermiştir (75). Kannabinoid reseptör aktivasyonunun kanserli dokularda hücre gelişimini, tümör büyümesini, metastazi önleyerek ve programlanmış hücre ölümünü (apoptozis) artırarak antitümör etki gösterdiği birçok çalışmada kaydedilmiştir (76-77).

Endokannabinoid Sistemin Geleceği Üzerine Yaklaşımlar

Lipid yapısındaki mesajcı moleküller olan endokannabinoidlerin ve reseptörlerinin fizyolojik ve patofizyolojik durumlardaki düzenleyici rolleri üzerine son zamanlarda ortaya çıkan bilgiler endokannabinoid sisteme yönelik

yapılan araştırmalara ilgiyi artırmıştır. Eminiz ki yakın gelecekte de bu sistemin farklı hastalıkların patogenezerindeki yeni rollerini öğreneceğiz. CB₁ reseptörleri, agonistlerinin, antagonistlerinin ve de endokannabinoidleri yıkan enzim inhibitörlerinin tedavide farklı endikasyonlarla kullanılması açısından önemli bir örnek teşkil eder. Mesela CB₁ reseptör antagonisti rimonabant etken maddesini içeren Acomplia® Avrupa ülkeleri dahil olmak üzere dünyada bir çok ülkede obeziteye karşı piyasaya çıkıp, merkezi sinir sistemindeki yan etkilerinden dolayı piyasadaki kısa sürede kaldırılmıştır. Sanofi-Aventis'in Acomplia®'yı 2008'de piyasadaki çekmesinden sonra, birçok ilaç firması da CB₁ reseptör antagonistleri üzerine sürdürdükleri prelinik ve klinik programlarını askıya almışlardır. Bu süreçte araştırmacılar önemli dersler çıkartmışlardır. Sonrasında periferik antagonist kavramı ile kan-beyin engelini geçmeyen molekül tasarımıyla istenmeyen nöropsikiyatrik etkilerin önlenmesi fikri benimsenmiştir ve bu yönde çalışmalar yapılmaktadır. Büyük olasılıkla çok yakın gelecekte periferik antagonistlerin etkileri ile ilgili kapsamlı çalışmalar göreceğiz.

Diğer yandan CB₁ reseptör agonisti olarak esrar ekstresinden elde edilen bir preparat olan Sativex® şu anda etkin şekilde piyasada, nöropatik ağrı, kanser kemoterapisi sonrasındaki bulantıyı önleyici ve multipl skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda kullanılmaktadır ve halen başka endikasyonlar üzerine de klinik çalışmalar devam etmektedir. Aslında fitokannabinoidlerin kullanımıyla elde edilen klinik veriler esrarın da tıbbi amaçlı kullanımını gündeme getirmiştir. Şu an Amerika'da bazı eyaletlerde tıbbi amaçlı esrar kullanımı ve reçetelendirilmesi serbesttir ve bunun diğer eyaletlerde de yaygınlaştırılması konusunda etik, hukuki ve bilimsel tartışmalar sürmektedir. Bilim adamları arasında da farklı görüşler vardır. Örneğin, THC'yi esrardan izole edip kimyasal yapısını aydınlatıp AEA ve 2-AG'yı bulan Dr. Raphael Mechoulam, esrarın tıbbi amaçlı kullanımını desteklememekle beraber doz ayarlamasında zorluk yaratacağına inanmaktadır ve fitokannabinoidlerin standardize edilmiş dozlarda uygun karışımlar halinde kullanılması gerektiğini savunmaktadır. Diğer taraftan esrarın tıbbi kullanımını destekleyenler ise esrardaki birçok fitokannabinoidin birbiri üzerindeki sinerjistik etkisinden dolayı daha etkili bir terapötik potansiyel elde edileceği düşüncesindedirler. Tabi bu düşüncüyü destekleyenlerin en önemli dayanağı Sativex® örneğidir. Sativex®'in içindeki etken maddelerden THC ve Kannabidiol tek başlarına kullanıldıklarında etkileri yok ya da sınırlı olsa da istenilen

düzeydeki terapötik etkiye ancak kombine edilmeleri sonucunda ulaşılabilir (78). Bu nedenle tıbbi amaçlı esrarın etken madde düzeylerinin ve verimliliğinin standardize edileceği uygun yetiştirme şartlarında üretilmesi gerektiği görüşü hakimdir. Son zamanlarda hint kenevir türleri üzerine yoğun genomik ve biyoteknolojik araştırmaların yapılmasının altında yatan bir neden de fitokannabinoidlerin terapötik potansiyelidir (79). Tıbbi esrar kullanımı konusu üzerindeki tartışma uzun bir süre devam edecektir.

Kannabinoid agonistlerin yan etki potansiyellerinin fazla olması nedeniyle kullanımları kısıtlıdır. Bu nedenle eksojen agonistler yerine vücudun homeostatik düzenini taklit edici yönde bir yaklaşımla endokannabinoidlerin düzeyini artır-

maya yönelerek bunların hücre içi yıkımından sorumlu enzimler (FAAH, MAGL) ve taşıyıcı proteinlerin inhibe edilmesi daha etkili bir stratejidir. Endokannabinoidlerin gereksinim duyulduğu zaman ve spesifik olarak etki bölgesinde sentezlenmesi tedavi yaklaşımlarının da özelleşmesini sağlayabilir.

Fitokannabinoidlerin ve endokannabinoidlerin göze çarpan önemli bir özelliği de antitümör etkileridir. Bu konuda farklı kanser türleri üzerine yapılan çalışmalarda da ileriki yıllarda bir artış olabilir.

Endokannabinoid sistemle ilgili öğrendiklerimizi ve şu an için henüz bilmediğimiz etki mekanizmalarını düşünürsek aslında uzun bir yolun daha başında olduğumuzu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Çınar R, Gündüz Çınar Ö. Kannabinoid tip 1 reseptör (CB₁) ve terapötik yaklaşımlara genel bakış-1. MÜSBED 2011;1(2):149-154.
2. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 1993;262(5134):689-695.
3. Lutz B. On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochem Pharmacol* 2004;68(9):1691-1698.
4. Marsicano G, Lutz B. Expression of the cannabinoid receptor CB₁ in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *Eur J Neurosci* 1999;11(12):4213-4225.
5. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 2003;83(3):1017-1066.
6. Cabral GA, Toney DM, Fischer-Stenger K, Harrison MP, Marciano-Cabral F. Anandamide inhibits macrophage-mediated killing of tumor necrosis factor-sensitive cells. *Life sciences* 1995;56(23-24):2065-2072.
7. Mechoulam R. Discovery of endocannabinoids and some random thoughts on their possible roles in neuroprotection and aggression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002 F;66(2-3):93-99.
8. Emrich HM, Leweke FM, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56(4):803-807.
9. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999;10(8):1665-1669.
10. Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Harris LW, Wang L, Leweke FM, Rothermundt M, Bogerts B, Koethe D, Kranaster L, Ohrmann P, Suslow T, McAllister G, Spain M, Barnes A, van Beveren NJ, Baron-Cohen S, Steiner J, Torrey FE, Yolken RH, Bahn S. Identification of a biological signature for schizophrenia in serum. *Mol Psych*. 2011. DOI 10.1038/mp.2011.42
11. Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. Studies on [3H] CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neurosci* 2001;103(1):9-15.
12. Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2000;10(3):149-151.
13. Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M, Fujiwara Y, Sakai A, Kuroda S. CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatr* 2002;7(5):515-518.
14. Hamdani N, Tabeze JP, Ramoz N, Ades J, Hamon M, Sarfati Y, Boni C, Gorwood P. The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. *Euro Neuropsychopharmacol* 2008;18(1):34-40.
15. Seillier A, Advani T, Cassano T, Hensler JG, Giuffrida A. Inhibition of fatty-acid amide hydrolase and CB1 receptor antagonism differentially affect behavioural responses in normal and PCP-treated rats. *Neuropsychopharmacologicum* 2010;13(3):373-386.
16. McGregor IS, Issakidis CN, Prior G. Aversive effects of the synthetic cannabinoid CP 55,940 in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 1996;53(3):657-664.
17. Arevalo C, de Miguel R, Hernandez-Tristan R. Cannabinoid effects on anxiety-related behaviours and hypothalamic neurotransmitters. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;70(1):123-131.
18. Haller J, Bakos N, Szirmay M, Ledent C, Freund TF. The effects of genetic and pharmacological blockade of the CB1 cannabinoid receptor on anxiety. *Eur J Neurosci* 2002;16(7):1395-1398.
19. Moreira FA, Crippa JA. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Revista brasileira de psiquiatria* 2009;31(2):145-153.
20. Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglgansberger W, Di Marzo V, Lutz B. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 2002;418(6897):530-534.

21. Pamplona FA, Prediger RD, Pandolfo P, Takahashi RN. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 facilitates the extinction of contextual fear memory and spatial memory in rats. *Psychopharmacol* 2006;188(4):641-649.
22. Chhatwal JP, Davis M, Maguschak KA, Ressler KJ. Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacol* 2005;30(3):516-524.
23. Lu AT, Ogdie MN, Jarvelin MR, Moilanen IK, Loo SK, McCracken JT, McGough JJ, Yang MH, Peltonen L, Nelson SF, Cantor RM, Smalley SL. Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics* 2008;147B(8):1488-1494.
24. Hariri AR, Gorka A, Hyde LW, Kimak M, Halder I, Ducci F, Ferrell RE, Goldman D, Manuck SB. Divergent effects of genetic variation in endocannabinoid signaling on human threat- and reward-related brain function. *Biol Psychiat* 2009;66(1):9-16.
25. Calhoun PS, Sampson WS, Bosworth HB, Feldman ME, Kirby AC, Hertzberg MA, Wampler TP, Tate-Williams F, Moore SD, Beckham JC. Drug use and validity of substance use self-reports in veterans seeking help for posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 2000;68(5):923-927.
26. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13(5):177-184.
27. Tanda G, Loddo P, Di Chiara G. Dependence of mesolimbic dopamine transmission on delta9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol* 1999;376(1-2):23-26.
28. Rodriguez de Fonseca F, Carrera MR, Navarro M, Koob GF, Weiss F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997;276(5321):2050-2054.
29. Melis M, Pistis M, Perra S, Muntoni AL, Pillolla G, Gessa GL. Endocannabinoids mediate presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons through activation of CB1 receptors. *J Neurosci* 2004 ;24(1):53-62.
30. Robbe D, Kopf M, Remaury A, Bockaert J, Manzoni OJ. Endogenous cannabinoids mediate long-term synaptic depression in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(12):8384-8388.
31. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends in neurosciences* 2006;29(4):225-232.
32. Mas-Nieto M, Pommier B, Tzavara ET, Caneparo A, Da Nascimento S, Le Fur G, Roques BP, Noble F. Reduction of opioid dependence by the CB1 antagonist SR141716A in mice: evaluation of the interest in pharmacotherapy of opioid addiction. *Brit J Pharmacol* 2001;132(8):1809-1816.
33. Castane A, Valjent E, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Lack of CB₁ cannabinoid receptors modifies nicotine behavioural responses, but not nicotine abstinence. *Neuropharmacol* 2002;43(5):857-867.
34. Cippitelli A, Bilbao A, Hansson AC, del Arco I, Sommer W, Heilig M, Massi M, Bermudez-Silva FJ, Navarro M, Ciccocioppo R, de Fonseca FR. Cannabinoid CB1 receptor antagonism reduces conditioned reinstatement of ethanol-seeking behavior in rats. *Eur J Neurosci* 2005;21(8):2243-2251.
35. Cahill K, Ussher MH. Cannabinoid type 1 receptor antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(3):CD005353.
36. Guindon J, Beaulieu P. Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide, ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a model of neuropathic pain. *Neuropharmacol* 2006;50(7):814-823.
37. Ulugol A, Ozyigit F, Yesilyurt O, Dogrul A. The additive antinociceptive interaction between WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, and ketorolac. *Anesth Analg* 2006;102(2):443-447.
38. Guindon J, De Lean A, Beaulieu P. Local interactions between anandamide, an endocannabinoid, and ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in acute and inflammatory pain. *Pain* 2006;121(1-2):85-93.
39. Li J, Daughters RS, Bullis C, Bengiamin R, Stucky MW, Brennan J, Simone DA. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 mesylate blocks the development of hyperalgesia produced by capsaicin in rats. *Pain* 1999;81(1-2):25-33.
40. Hohmann AG, Tsou K, Walker JM. Cannabinoid modulation of wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat by spinally administered WIN55,212-2. *Neurosci Lett* 1998;257(3):119-122.
41. Hohmann AG, Herkenham M. Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neurosci* 1999;92(4):1171-1175.
42. Hohmann AG, Tsou K, Walker JM. Cannabinoid suppression of noxious heat-evoked activity in wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat. *J Neurophysiol* 1999;81(2):575-583.
43. Suplita RL, 2nd, Gutierrez T, Fegley D, Piomelli D, Hohmann AG. Endocannabinoids at the spinal level regulate, but do not mediate, nonopioid stress-induced analgesia. *Neuropharmacol* 2006;50(3):372-379.
44. Jayamanne A, Greenwood R, Mitchell VA, Aslan S, Piomelli D, Vaughan CW. Actions of the FAAH inhibitor URB597 in neuropathic and inflammatory chronic pain models. *Brit J Pharmacol* 2006;147(3):281-288.
45. Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(4):358-367.
46. Rog DJ. Cannabis-based medicines in multiple sclerosis--a review of clinical studies. *Immunobiology* 2010;215(8):658-672.
47. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, Notcutt W, O'Leary C, Ratcliffe S, Novakova I, Zapletalova O, Pikova J, Ambler Z. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neuro Res* 2010;32(5):451-459.
48. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(2):167-179.
49. Tucci SA, Rogers EK, Korbonits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB₁ receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Brit J Pharmacol* 2004;143(5):520-523.
50. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;410(6830):822-825.

51. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertaler L, Wang L, Kunos G. Endocannabinoid activation at hepatic CB₁ receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005;115(5):1298-1305.
52. Kunos G, Osei-Hyiaman D, Liu J, Godlewski G, Batkai S. Endocannabinoids and the control of energy homeostasis. *J Biol Chem* 2008;283(48):33021-33025.
53. Ravinet Trillou C, Delgorge C, Menet C, Arnone M, Soubrie P. CB₁ cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(4):640-648.
54. Poirier B, Bidouard JP, Cadrouvele C, Marniquet X, Staels B, O'Connor SE, Janiak P, Herbert JM. The anti-obesity effect of rimonabant is associated with an improved serum lipid profile. *Diab Obes Metab* 2005;7(1):65-72.
55. Kunos G, Osei-Hyiaman D, Batkai S, Sharkey KA, Makriyannis A. Should peripheral CB(1) cannabinoid receptors be selectively targeted for therapeutic gain? *Trends Pharmacol Sci* 2009;30(1):1-7.
56. Tam J, Vemuri VK, Liu J, Batkai S, Mukhopadhyay B, Godlewski G, Osei-Hyiaman D, Ohnuma S, Ambudkar SV, Pickel J, Makriyannis A, Kunos G. Peripheral CB1 cannabinoid receptor blockade improves cardiometabolic risk in mouse models of obesity. *J Clin Invest* 2010;120(8):2953-2966.
57. Jeong WI, Osei-Hyiaman D, Park O, Liu J, Batkai S, Mukhopadhyay P, Horiguchi N, Harvey-White J, Marsicano G, Lutz B, Gao B, Kunos G. Paracrine activation of hepatic CB₁ receptors by stellate cell-derived endocannabinoids mediates alcoholic fatty liver. *Cell Metab* 2008;7(3):227-235.
58. Caraceni P, Viola A, Piscitelli F, Giannone F, Berzigotti A, Cescon M, Domenicali M, Petrosino S, Giampalma E, Riili A, Grazi G, Golfieri R, Zoli M, Bernardi M, Di Marzo V. Circulating and hepatic endocannabinoids and endocannabinoid-related molecules in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010;30(6):816-825.
59. Tam J, Liu J, Mukhopadhyay B, Cinar R, Godlewski G, Kunos G. Endocannabinoids in liver disease. *Hepatology* 2011;53(1):346-355.
60. Bonz A, Laser M, Kullmer S, Kniesch S, Babin-Ebell J, Popp V, Ertl G, Wagner JA. Cannabinoids acting on CB₁ receptors decrease contractile performance in human atrial muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41(4):657-664.
61. Szabo B, Nordheim U, Niederhoffer N. Effects of cannabinoids on sympathetic and parasympathetic neuroeffector transmission in the rabbit heart. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297(2):819-826.
62. Batkai S, Pacher P, Osei-Hyiaman D, Radaeva S, Liu J, Harvey-White J, Offertaler L, Mackie K, Rudd MA, Bukoski RD, Kunos G. Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation* 2004;110(14):1996-2002.
63. Gebremedhin D, Lange AR, Campbell WB, Hillard CJ, Harder DR. Cannabinoid CB₁ receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca²⁺ channel current. *Am J Physiol* 1999;276(6 Pt 2):H2085-2093.
64. Ishac EJ, Jiang L, Lake KD, Varga K, Abood ME, Kunos G. Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB₁ receptors on peripheral sympathetic nerves. *Br J Pharmacol* 1996;118(8):2023-2028.
65. Godlewski G, Alapafuja SO, Batkai S, Nikas SP, Cinar R, Offertaler L, Osei-Hyiaman D, Liu J, Mukhopadhyay B, Harvey-White J, Tam J, Pacak K, Blankman JL, Cravatt BF, Makriyannis A, Kunos G. Inhibition of fatty acid amide hydrolase normalizes cardiovascular function in hypertension without adverse metabolic effects. *Chemistry & biology* 2010;17(11):1256-1266.
66. Wagner JA, Varga K, Ellis EF, Rzigalinski BA, Martin BR, Kunos G. Activation of peripheral CB₁ cannabinoid receptors in haemorrhagic shock. *Nature* 1997;390(6659):518-521.
67. Varga K, Wagner JA, Bridgen DT, Kunos G. Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *Faseb J* 1998;12(11):1035-1044.
68. Rajesh M, Batkai S, Kechrid M, Mukhopadhyay P, Lee WS, Horvath B, Holovac E, Cinar R, Liaudet L, Mackie K, Hasko G, Pacher P. Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2012 doi:10.2337/db11-0477
69. Bab I, Zimmer A. Cannabinoid receptors and the regulation of bone mass. *Brit J Pharmacol* 2008;153(2):182-188.
70. Idris AI, van 't Hof RJ, Greig IR, Ridge SA, Baker D, Ross RA, Ralston SH. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. *Nature medicine* 2005;11(7):774-779.
71. Idris AI, Sophocleous A, Landao-Bassonga E, Canals M, Milligan G, Baker D, van't Hof RJ, Ralston SH. Cannabinoid receptor type 1 protects against age-related osteoporosis by regulating osteoblast and adipocyte differentiation in marrow stromal cells. *Cell Metab*. 2009;10(2):139-147.
72. Tam J, Ofek O, Fride E, Ledent C, Gabet Y, Muller R, Zimmer A, Mackie K, Mechoulam R, Shohami E, Bab I. Involvement of neuronal cannabinoid receptor CB₁ in regulation of bone mass and bone remodeling. *Molecular pharmacology* 2006;70(3):786-792.
73. Liu WM, Fowler DW, Dalglish AG. Cannabis-derived substances in cancer therapy--an emerging anti-inflammatory role for the cannabinoids. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5(4):281-287.
74. Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care* 2008;17(5):431-443.
75. Endsley MP, Thill R, Choudhry I, Williams CL, Kajdacsy-Balla A, Campbell WB, Nithipatikom K. Expression and function of fatty acid amide hydrolase in prostate cancer. *Int J Cancer* 2008;123(6):1318-1326.
76. Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De Petrocellis L, Laezza C, Portella G, Bifulco M, Di Marzo V. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318(3):1375-1387.
77. Ramer R, Merkord J, Rohde H, Hinz B. Cannabidiol inhibits cancer cell invasion via upregulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. *Biochem Pharmacol* 2010;79(7):955-966.
78. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses* 2006;66(2):234-246.
79. Techen N, Chandra S, Lata H, ElSohly MA, Khan IA. Genomic Profiling of Cannabis sativa L. *Planta Med* 2009;75(4):416.