

Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral

The cannabinoids mechanism of action: an overview

Mauro Araújo¹, Mauro Brito Almeida², Luiza Lamartine Nogueira Araújo³

DOI 10.5935/2595-0118.20230028-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A descoberta do princípio psicoativo da *Cannabis sativa* (tetrahydrocannabinol - THC) na segunda metade do século XX inaugurou pesquisas que posteriormente vieram a identificar dezenas de outras substâncias a partir dessa planta, incluindo canabinoides, terpenos e flavonoides. A subsequente descrição dos sítios de interação dessas substâncias em animais e humanos, assim como seus ligantes endógenos, proteínas de transporte e enzimas de síntese e degradação, revelou o que veio a ser conhecido como sistema endocanabinoide. Diversos receptores participam deste sistema.

CONTEÚDO: Os primeiros receptores a serem descobertos foram denominados CB1 e CB2, ambos são acoplados à proteína G (GPCR). É importante ressaltar que os receptores CB1 estão entre os GPCRs mais abundantes e amplamente distribuídos do encéfalo de mamíferos, com marcada expressão, por exemplo, em gânglios da base, cerebelo e hipocampo; em contrapartida, são escassos em áreas do tronco cerebral relacionadas ao controle da respiração. Diante da multiplicidade de efeitos farmacológicos dos canabinoides, concomitante à falta de estudos mais esclarecedores sobre seus mecanismos de ação apesar do grande interesse na pesquisa de sua aplicação terapêutica, é preciso aprofundar o conhecimento nessa área.

CONCLUSÃO: Considerando as pesquisas bibliográficas realizadas para a composição deste artigo, é possível concluir que

os canabinoides possuem um amplo espectro de mecanismos de ação no organismo humano, e que mais estudos clínicos robustos são necessários para que seja possível entender melhor o seu amplo potencial terapêutico.

Descritores: Agonistas de receptores de canabinoides, Antagonistas de receptores de canabinoides, Cannabis, Canabinoides, Moduladores, Neurobiologia.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The discovery of the psychoactive agent of *Cannabis sativa* (tetrahydrocannabinol - THC) in the second half of the 20th century originated the research that later came to identify dozens of other substances from this plant, including cannabinoids, terpenes and flavonoids. Ensuing description of their interaction sites in animals and humans, together with endogenous ligands, transport proteins as well as synthesis and degradation enzymes, revealed what came to be known as the endocannabinoid system. Several receptors participate in this system.

CONTENTS: The first receptors to be discovered were called CB1 and CB2, both are G protein-coupled (GPCR). It is noteworthy that CB1 receptors are among the most abundant and widely distributed GPCR in the mammalian brain, with marked expression in basal ganglia, cerebellum and hippocampus, for instance; on the other hand, they are scarce in areas of the brainstem related to breathing control. In light of the multiplicity of pharmacological effects of cannabinoids, concomitant with the lack of more clarifying studies on their mechanisms of action despite the great interest in research on their therapeutic application, it is necessary to deepen the knowledge in this area.

CONCLUSION: Considering the literature research conducted for the composition of this article, it is possible to conclude that cannabinoids have a broad spectrum of action mechanisms in the human body, and that more robust clinical studies are needed to better understand their broad therapeutic potential.

Keywords: Cannabis, Cannabinoid receptor agonists, Cannabinoid receptor antagonists, Cannabinoids, Modulators, Neurobiology.

INTRODUÇÃO

A descoberta do princípio psicoativo da *Cannabis sativa* (tetrahydrocannabinol - THC) na segunda metade do século XX inaugurou pesquisas que posteriormente vieram a identificar dezenas de outras substâncias a partir dessa planta, incluindo canabinoides, terpenos e flavonoides^{1,2}. A subsequente descrição dos locais de interação dessas substâncias em animais (grande maioria dos vertebrados, como

Mauro Araújo – <https://orcid.org/0000-0003-1611-6609>;

Mauro Brito Almeida – <https://orcid.org/0000-0001-5275-7767>;

Luiza Lamartine Nogueira Araújo – <https://orcid.org/0009-0003-5187-5296>.

1. Anestesiologista no CET Integrado de Campinas, SP, Coordenador da Câmara Técnica de Dor da Associação Médica Brasileira de Endocanabinologia, Belém, PA, Brasil.

2. Universidade Federal do Pará, Mestre em Neurociências, Neurocirurgião com Especialização em Dor no AC Camargo, Belém, PA, Brasil.

3. Centro Universitário do Estado do Pará, Graduanda do 3º semestre, Monitora da Disciplina de Habilidades Clínicas I, Belém, PA, Brasil.

Apresentado em 13 de agosto de 2022.

Aceito para publicação em 24 de abril de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

DESTAQUES

- O conhecimento do sistema endocanabinoide permite um melhor entendimento dos seus efeitos benéficos.
- A eficácia clínica, positiva ou não, está muito relacionada ao funcionamento desse sistema de neurotransmissores, receptores e enzimas.

Correspondência para:

Mauro Araújo

E-mail: araujo431@hotmail.com

cachorros, gatos, cavalos, coelhos e outros) e humanos, assim como de seus ligantes endógenos, proteínas de transporte e enzimas de síntese e degradação, revelou o que veio a ser conhecido como sistema endocanabinoide¹.

Diversos receptores participam desse sistema. Os primeiros a serem descobertos foram denominados CB1 e CB2, ambos são receptores acoplados à proteína G (GPCR)³. Portanto, apresentam áreas de ligação extracelular e uma proteína intracelular de ligação ao nucleotídeo guanina. É importante ressaltar que os receptores CB1 estão entre os GPCR mais abundantes e amplamente distribuídos do encéfalo de mamíferos^{4,5}, com marcada expressão, por exemplo, em gânglios da base, cerebelo e hipocampo⁶; em contrapartida, são escassos em áreas do tronco cerebral relacionadas ao controle da respiração⁵.

Os CB1, contudo, têm expressão significativa na medula e em terminais nervosos periféricos⁶, e foram identificados em outros locais, como o sistema cardiovascular⁷, trato gastrointestinal⁸ e fígado⁹. Por sua vez, os receptores CB2 reconhecidamente predominam no sistema imunológico, em especial em células de origem macrófaga, inclusive a microglia³, mas também estão presentes em menor expressão em outros tecidos como ossos, sistema reprodutor, cardiovascular, gastrointestinal¹⁰ e cérebro¹¹. Curiosamente, alguns receptores também acoplados à proteína G com local de ligação extracelular, porém com ligantes endógenos desconhecidos (daí serem chamados receptores órfãos – GPR), também fazem parte do sistema em questão por possuírem afinidade com canabinoides¹².

Ainda são incluídos no sistema endocanabinoide receptores com locais de ligação intracelular, sendo os mais importantes nesse grupo os ionotrópicos vaniloides (receptores de potencial transitório - TRPV)¹³ e fatores de transcrição como os receptores ativados por proliferação de peroxissoma nuclear (PPAR)¹⁴.

As principais moléculas endógenas a interagirem com os receptores canabinoides são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG)¹⁵⁻¹⁷. Os efeitos dessa interação dependem da disponibilidade na célula dessas substâncias endocanabinoides, o que, por sua vez, resulta do equilíbrio entre sua síntese e degradação². Ambas provêm de atividade enzimática sobre fosfolípidos. A AEA pode ser sintetizada pela n-acetiltransferase (NAT), n-acil-fosfatidil-etanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD), glicero-fosfodiesterases¹⁸ e alfa/beta hidrolase¹⁹. A degradação da AEA se deve a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e amidase ácida n-aciletanolamina (NAAA)^{2,20}. Por sua vez, o 2-AG é produzido por diacilglicerol-lipases alfa e beta (DAGL) e inativado por monoacilglicerol lipase (MAGL)^{2,20} e alfa/betahidrolases¹⁹.

Esse conjunto de reações necessita ser altamente preciso, uma vez que os endocanabinoides têm meia-vida curta, aproximadamente 15 minutos². Com efeito, classicamente se reconhece que estas substâncias são produzidas e liberadas sob demanda. Entretanto, há evidências de que esses processos são, pelo menos, complementados por transporte e armazenamento intracelular²¹. Isso faz sentido na medida em que os endocanabinoides participam tanto em sinalização extracelular, como em todos os níveis do espaço intracelular. Ademais, essas substâncias são lipídicas, feitas para trafegarem pelos ambientes aquosos do citosol e espaço extracelular, dependendo de moléculas transportadoras²¹. O conhecimento sobre essas moléculas ainda é rudimentar, tendo sido identificadas uma chaperona (HSP70), a

albumina e proteínas de ligação a ácidos graxos (FABP)^{22,23}, que são transportadores intracelulares; há um transportador de membrana (EMT)²⁴ e no compartimento extracelular essa movimentação ocorre através de microvesículas².

Notavelmente, a cinética e dinâmica dos endocanabinoides revela que se trata de neurotransmissores predominantemente retrógrados^{25,26}. Desse modo sua síntese ocorre em resposta à despolarização e aumento dos níveis de cálcio da célula pós-sináptica, de onde são transportados através da fenda sináptica até a célula pré-sináptica²⁵⁻²⁷. Tal modelo se mostra interessante na regulação das vias nociceptivas, de forma que a ocorrência de estímulo nocivo transmitido ao neurônio pós-sináptico o faria sintetizar e liberar endocanabinoides. Esses chegariam ao neurônio pré-sináptico ativando e induzindo a expressão de receptores CB1, que, por sua vez, inibem canais de cálcio voltagem-dependentes e ativam canais de potássio. O resultado é a restrição da liberação de neurotransmissores excitatórios^{28,29}. A ativação dos receptores canabinoides, também via proteína G acoplada, determina a inibição da enzima adenilil-ciclase e síntese de AMP-cíclico, com consequente supressão de atividade da proteína-cinase A, via sinalizadora intracelular importante na produção de energia através de glicogenólise e metabolismo lipídico²⁷.

Esse conjunto de dados indica que o sistema canabinoide está amplamente envolvido na supressão de neurotransmissão e excitabilidade, indispensável ao controle de estados patológicos de excitotoxicidade, como é o caso da dor crônica²⁹. Isso vai ao encontro de evidências da participação desse sistema em neuroplasticidade de curto e longo prazos³⁰.

Por fim, é relevante considerar que a significativa presença de receptores CB1 em áreas essenciais ao controle algico, como córtex, sistema límbico³¹, substância cinzenta periaquedutal, porção rostral ventromedial do bulbo³², corno posterior da substância cinzenta da medula³³, gânglio trigeminal³⁴, gânglios de raízes dorsais e nervos periféricos³⁵, corrobora a importância do sistema endocanabinoide no potencial modificação de aspectos somáticos e afetivos da dor²⁹. Curiosamente, os receptores canabinoides são capazes de interagir com diferentes formas de proteína G, levando à ativação de outras vias importantes de sinalização intracelular. É o caso das proteína-cinases ativadas por mitógenos (MAPK), essa diversa classe de vias enzimáticas se encontra associada com a proliferação, ciclo e morte celular. Sua relação com o sistema canabinoide é de tal complexidade que dependendo do ambiente intracelular e dos ligantes envolvidos, pode resultar em sobrevida ou morte celular³⁶.

Ainda há muito a desvendar acerca das vias de sinalização intracelular dos canabinoides, mas já é sabido que receptores CB1 também existem nesse espaço, tanto por internalização de receptores originalmente localizados na membrana celular³⁷, quanto como parte de um processo de dessensibilização na via de interação com beta-arrestina independente de proteína G³⁸, e, finalmente, como receptores de funcionalidades diversas e originalmente expressos dentro da célula³⁸. Há evidências, por exemplo, de receptores CB1 em lisossomos, paradoxalmente associados a um aumento intracelular de cálcio³⁹, bem como em mitocôndrias, onde determinam a redução de AMP-cíclico, da respiração mitocondrial, neuroproteção, apetite e memória, de acordo com estudos sobre neurônios hipotalâmicos⁴⁰.

Ao mesmo tempo que sua ampla distribuição no sistema nervoso indica que o CB1 pode ter diversas aplicações terapêuticas, essa mesma

característica tende a restringir sua aplicação clínica pelo potencial de efeitos adversos³⁸. Apesar da distribuição dos receptores CB1 ser bastante ampla no sistema nervoso central (SNC), levando a pensar que por isso teria diversas aplicações terapêuticas, essa propriedade anatômica leva à restrição da sua aplicação clínica, pois gera significativo potencial de efeitos adversos, ainda que a expressão desse receptor possa oscilar em estados patológicos⁴¹. Contudo, tal restrição parece ser bem menor no caso do receptor CB2, cuja expressão é muito mais dependente de demanda, de modo que tecidos acometidos por doenças seriam ativados com maior seletividade⁴². Apesar dessa característica ser vantajosa em termos terapêuticos, ela constitui significativo obstáculo no estudo da localização, estrutura e função desses receptores. A despeito de progressos nesse entendimento por estudos com modelos ativos e inativos desses receptores, maiores detalhes acerca dos mecanismos de ativação do CB2 ainda não estão esclarecidos⁴³.

Saber que são predominantes em células imunes e outros sistemas, como o cardiovascular e o digestivo já indica seu potencial para a terapêutica, porém, mais recentemente, o receptor CB2 também foi identificado no sistema nervoso e estudos apontam sua participação na modulação algica e na neuroinflamação¹⁰. Isso é reforçado pela ampla presença de receptores canabinoides também em células gliais, cuja importância é cada vez mais reconhecida na excitotoxicidade presente sobretudo em doenças neurodegenerativas⁴⁴.

A complexidade dos receptores canabinoides se estende também a suas relações com ligantes. Esses podem induzir expressões variáveis dos receptores, os quais podem apresentar surpreendente multiplicidade de conformações que, por sua vez, levarão à ativação de vias de sinalização diversas⁴². Desse modo, há uma seletividade funcional com grande variabilidade de afinidade e resposta a diferentes ligantes. Isso dificulta a definição, a pesquisa e o desenvolvimento de agonistas e antagonistas.

Estudos sobre a sinalização do sistema endocanabinoide sugerem que o 2-AG provavelmente seja o ligante endógeno primário dos receptores canabinoides, isso vai ao encontro do fato desse ligante ter níveis 1000 vezes maiores que a AEA no cérebro³⁸. Essas substâncias também diferem bastante no tocante à sua relação com os principais receptores desse sistema. Tradicionalmente, se considera que o 2-AG atua como agonista de afinidade moderada para CB1 e CB2; por sua vez, a AEA é agonista parcial de CB1 e é praticamente inativa para CB2⁴⁵. Isso não quer dizer que a AEA seja irrelevante, uma vez que também atua no sistema canabinoide, sobretudo em canais iônicos via receptores vaniloides do tipo 1 (TRPV1), podendo também agir de forma anterógrada⁴⁶.

Além dos endocanabinoides, existem mais de 100 substâncias derivadas da planta *cannabis* capazes de interação com receptores canabinoides, que são os fitocanabinoides, dentre os quais se destacam o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD).

O tetrahydrocannabinol foi o primeiro fitocanabinoide a ser descoberto. É o grande responsável pelos efeitos psicoativos da *cannabis*, através de sua ação agonista em receptores CB1 e consequente interferência no equilíbrio GABA/glutamato⁴⁷. Também causa liberação de dopamina com seletividade estriato-límbica, ainda que em níveis menores que outras substâncias de abuso, como anfetamina e nicotina, como foi demonstrado por um estudo com tomografia por emissão de pósitrons⁴⁸. A ampla distribuição dos

CB1 no sistema nervoso é compatível com a observação de múltiplos efeitos do THC.

Um dos mais importantes, conhecidos e interessantes do ponto de vista terapêutico é certamente sua ação antiemética. Ela se deve, principalmente, à importante expressão de receptores CB1 no complexo vagal dorsal. Contudo, há evidências de que receptores centrais serotoninérgicos (5HT₃) e vaniloides (TRPV1), bem como CB1s periféricos também participem⁴⁹. O THC também apresenta potencial analgésico, tanto por receptores CB1, cuja presença em sítios chave da transmissão e processamento da dor no SNC já foi citada; como por ação agonista em receptores CB2 com resultados antiinflamatórios⁴⁷. Entretanto, o uso clínico do THC comumente é limitado por seus efeitos psicoativos, incluindo euforia, ansiedade e mesmo psicose⁵⁰.

Esse não é o caso do CBD, fitocanabinoide descoberto alguns anos depois do THC, que curiosamente atua como antagonista para receptores CB1 e CB2⁵¹, o que oferece vantagem não somente por não lhe conferir os efeitos adversos cognitivo-comportamentais do THC sobre o CB1, mas por poder atenuá-los⁵² quando essas substâncias são usadas em preparações que as combinam. Há evidências de que o CBD atua em diversos outros receptores. Suas ações antiemética, ansiolítica e analgésica, pelo menos em parte, podem ser mediadas por ligação a receptores serotoninérgicos, sobretudo o 5HT_{1A}^{47,53}. Essa mesma via estaria envolvida na redução de excitotoxicidade, estresse oxidativo e ativação pró inflamatória, inclusive microglial e linfocitária.

Tal efeito seria compatível com a possível ação protetora do CBD em doenças diversas, como, por exemplo, doenças neurodegenerativas (incluindo doença de Parkinson e mal de Alzheimer), dor crônica, moléstias inflamatórias, cardíacas, hepáticas, renais e gastrointestinais, sepse e diabetes⁵³. Uma das primeiras aplicações descobertas para o CBD foi sua capacidade de contribuir significativamente para aliviar o sofrimento de pacientes com epilepsia de difícil controle⁵⁴. Ainda se tenta desvendar os mecanismos subjacentes. Além da ação em receptores 5HT₁, postula-se que haja atividade do CBD em receptores gabaérgicos e canais iônicos⁵³.

Também é alvo de grande interesse a possível contribuição do CBD para a terapia antineoplásica. Em concentrações mais elevadas, foi verificada a inibição da proliferação de células cancerígenas humanas de linhagem diversas, como próstata, mama e colorretal⁵³. Diversas vias para explicar esse resultado foram aventadas, incluindo a participação de receptores vaniloides (TRPV1), CB2 e PPAR, compatível com a grande versatilidade farmacológica desse fitocanabinoide⁵³. Ainda nesse sentido, há evidências da interação do CBD com receptores opioides mu e delta, o que, em associação a sua afinidade com receptores vaniloides, reforça sua aplicação no tratamento da dor^{47,55}. Mais recentemente, outro fitocanabinoide tem ganhado atenção, o canabigerol (CBG), que possui perfil farmacológico intermediário entre o THC e o CBD. Ele apresenta agonismo tanto para CB1 como para CB2, porém com afinidade bem menor que o THC, e, ao mesmo tempo, é capaz de se associar a diversos receptores vaniloides (TRPV) como o CBD, também com menor afinidade⁵⁶. Contudo, existem algumas peculiaridades; o CBG é um potente agonista de receptores alfa-2 adrenérgicos⁵⁶. A importância destes na modulação da pressão arterial, sedação e analgesia é bem conhecida. Sua extensa distribuição no sistema nervoso, com especial destaque para

a sua participação na modulação de atividade do córtex pré-frontal, atraiu bastante interesse sobre o uso de agonistas alfa-2 adrenérgicos no tratamento de doenças neuropsiquiátricas incluindo distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção⁵⁷. Outra singularidade do CBG é seu antagonismo ao receptor 5HT₁, contrariamente ao CBD e ao THC⁵⁶. Tudo isso considerado, há necessidade de conhecer melhor a interação do CBG com as diferentes subfamílias da grande variedade de receptores com que se relaciona, no sentido de elucidar, com segurança, quais são as suas indicações e limitações. Tal cuidado, obviamente, deve se aplicar ao uso de qualquer grupo de substâncias. É o caso, em especial, dos canabinoides, não somente pela diversidade farmacológica já mostrada dos fitocanabinoides, que chegam a mais de uma centena, e dos quais são citados apenas os mais conhecidos; mas também porque há outros grupos de substâncias presentes na *Cannabis sativa*, como os terpenos, hidrocarbonetos responsáveis pelo aroma da cannabis, que também possuem potencial terapêutico⁵⁸. Aparentemente, essas substâncias não atuam através dos receptores CB₁ e CB₂⁵⁹, mas estudos que mostraram superioridade de efeitos de extratos da planta em comparação com fitocanabinoides isolados, sugerem fortemente a existência de um efeito “*entourage*”^{60,61}. Este corresponderia a uma sinergia entre fitomoléculas da cannabis. Se isso ocorrer entre fitocanabinoides ou entre terpenos, será um efeito *intra-entourage*, se, por outro lado, fitocanabinoides e terpenos participarem da sinergia, se tratará de uma *inter-entourage*⁵⁸. Os processos farmacológicos através dos quais esses fenômenos podem ocorrer não são conhecidos, porém são extremamente interessantes como possibilidades futuras.

CONCLUSÃO

A grande complexidade do sistema endocanabinoide, além de suas relações com canabinoides exógenos e diversos tipos de receptores e sistemas em distribuição tão ampla e variada no organismo, dão a medida do fascinante desafio de explorar tantas possibilidades, as quais podem beneficiar a saúde de muitas pessoas.

COLABORAÇÕES DOS AUTORES

Mauro Araújo

Coleta de Dados

Mauro Brito Almeida

Coleta de Dados

REFERÊNCIAS

- Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. in: *Advances in Pharmacology* [Internet]. Elsevier; 2017 [citado 23 de junho de 2022]. p. 437–75. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358917300443>
- Maccarrone M. Missing pieces to the endocannabinoid puzzle. *Trends Mol Med*. 2020;26(3):263-72.
- Pertwee RG. The diverse CB₁ and CB₂ receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ⁹-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ⁹-tetrahydrocannabivarin: Δ⁹-THC, CBD and Δ⁹-THCV. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):199-215.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(5):1932-6.
- Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(s1):10-4.
- Hu SSJ, Mackie K. Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. In: Pertwee RG, organizador. *Endocannabinoids* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 22 de julho de 2022]. 59-93p. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 231). Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-20825-1_3
- Montecucco F, Di Marzo V. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(6):331-40.
- Cohen L, Neuman MG. Cannabis and the gastrointestinal tract. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23:301-13.
- González-Mariscal I, Krzysik-Walker SM, Doyle ME, Liu QR, Cimbino R, Santa-Cruz Calvo S, Ghosh S, Ciesla E, Moaddel R, Carlson OD, Witek RP, O’Connell JF, Egan JM. Human CB₁ receptor isoforms, present in hepatocytes and β-cells, are involved in regulating metabolism. *Sci Rep*. 2016;6:33302.
- Howlett AC. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):161-202.
- Den Boon FS, Chameau P, Schaafsma-Zhao Q, van Aken W, Bari M, Oddi S, Kruse CG, Maccarrone M, Wadman WJ, Werkman TR. Excitability of prefrontal cortical pyramidal neurons is modulated by activation of intracellular type-2 cannabinoid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(9):3534-9.
- Irving A, Abdulrazzaq G, Chan SLF, Penman J, Harvey J, Alexander SPH. Cannabinoid receptor-related orphan G protein-coupled receptors. *Adv Pharmacol*. 2017;80:223-47.
- Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front Mol Neurosci*. 2019;11:487.
- O’Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids: cannabinoids and PPARs. *Br J Pharmacol*. 2016;173(12):1899-910.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin 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(5090):1946-9.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almog S, Martin BR, Compton DR. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 1995;50(1):83-90.
- Suchopár Josef, Laštůvka Zdeněk, Mašková Simona, Albová Miroslava, Pařízek Antonín. Endocannabinoids. *Česka Gynekol*. 2021;86(6):414-20.
- Hussain Z, Uyama T, Tsuboi K, Ueda N. Mammalian enzymes responsible for the biosynthesis of N-acylethanolamines. *Biochim Biophys Acta BBA. Mol Cell Biol Lipids*. 2017;1862(12):1546-61.
- Cao JK, Kaplan J, Stella N. ABHD6: its place in endocannabinoid signaling and beyond. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(4):267-77.
- Ligresti A, Cascio M, Marzo V. Endocannabinoid metabolic pathways and enzymes. *Curr Drug Target -CNS Neurol Disord*. 2005;4(6):615-23.
- Maccarrone M, Dainese E, Oddi S. Intracellular trafficking of anandamide: new concepts for signaling. *Trends Biochem Sci*. 2010;35(11):601-8.
- Oddi S, Fezza F, Pasquariello N, D’Agostino A, Catanzaro G, De Simone C, Rapino C, Finazzi-Agrò A, Maccarrone M. Molecular identification of albumin and Hsp70 as cytosolic anandamide-binding proteins. *Chem Biol*. 2009;16(6):624-32.
- Kaczocha M, Glaser ST, Deutsch DG. Identification of intracellular carriers for the endocannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(15):6375-80.
- Chicca A, Marazzi J, Nicolussi S, Gertsch J. Evidence for bidirectional endocannabinoid transport across cell membranes. *J Biol Chem*. 2012;287(41):34660-82.
- Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*. 2009;89(1):309-80.
- Kreitzer AC, Regehr WG. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto purkinje cells. *Neuron*. 2001;29(3):717-27.
- Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;29:1-8.
- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors. *Pharmacol Ther*. 1997;74(2):129-80.
- Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:119-43.
- Chevalyere V, Takahashi KA, Castillo PE. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29(1):37-76.
- Herkenham M, Lynn A, Johnson M, Melvin L, de Costa B, Rice K. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci*. 1991;11(2):563-83.
- Bouchet CA, Ingram SL. Cannabinoids in the descending pain modulatory circuit: role in inflammation. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107495.
- Hegyi Z, Kis G, Holló K, Ledent C, Antal M. Neuronal and glial localization of the cannabinoid-1 receptor in the superficial spinal dorsal horn of the rodent spinal cord. *Eur J Neurosci*. 2009;30(2):251-62.
- Price TJ, Helesic G, Parghi D, Hargreaves KM, Flores CM. The neuronal distribution of cannabinoid receptor type 1 in the trigeminal ganglion of the rat. *Neuroscience*. 2003;120(1):155-62.
- Veress G, Meszar Z, Muszil D, Avelino A, Matesz K, Mackie K, Nagy I. Characterisation of cannabinoid 1 receptor expression in the perikarya, and peripheral and spinal processes of primary sensory neurons. *Brain Struct Funct*. 2013;218(3):733-50.
- Olianas MC, Dedoni S, Onali P. Cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors differentially regulate TNF-α-induced apoptosis and LPA₁-mediated pro-survival signaling in HT22 hippocampal cells. *Life Sci*. 2021;276:119407.

37. Leterrier C, Bonnard D, Carrel D, Rossier J, Lenkei Z. Constitutive endocytic cycle of the CB1 cannabinoid receptor. *J Biol Chem*. 2004;279(34):36013-21.
38. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):833.
39. Brailoiu GC, Oprea TI, Zhao P, Abood ME, Brailoiu E. Intracellular cannabinoid type 1 (CB1) receptors are activated by anandamide. *J Biol Chem*. 2011;286(33):29166-74.
40. Bénard G, Massa F, Puente N, Lourenço J, Bellocchio L, Soria-Gómez E, Matias I, Delamarre A, Metna-Laurent M, Cannich A, Hebert-Chatelain E, Mülle C, Ortega-Gutiérrez S, Martín-Fontecha M, Klugmann M, Guggenhuber S, Lutz B, Gertsch J, Chauloff F, López-Rodríguez ML, Grandes P, Rossignol R, Marsicano G. Mitochondrial CB1 receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat Neurosci*. 2012;15(4):558-64.
41. Miller LK, Devi LA. The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: mechanisms and their therapeutic implications. *Pharmacol Rev*. 2011;63(3):461-70.
42. Atwood BK, Straiker A, Mackie K. CB2: therapeutic target-in-waiting. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;38(1):16-20.
43. Ye L, Cao Z, Wang W, Zhou N. New insights in cannabinoid receptor structure and signaling. *Curr Mol Pharmacol*. 2019;12(3):239-48.
44. Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia*. 2010;58(9):1017-30.
45. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, Greasley PJ, Hansen HS, Kunos G, Mackie K, Mechoulam R, Ross RA. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):588-631.
46. Aguiar DC, Moreira FA, Terzian AL, Fogaça MV, Lisboa SF, Wortjak CT, Guimaraes FS. Modulation of defensive behavior by Transient Receptor Potential Vanilloid Type-1 (TRPV1) channels. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;46(Pt 3):418-28.
47. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and pre-clinical evidence for functional interactions of cannabidiol and Δ⁹-Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(1):142-54.
48. Bossong MG, Mehta MA, van Berckel BNM, Howes OD, Kahn RS, Stokes PRA. Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of Δ⁹-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(15):2723-9.
49. Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids: cannabinoids and nausea and vomiting. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1411-22.
50. Banister SD, Arnold JC, Connor M, Glass M, McGregor IS. Dark classics in chemical neuroscience: δ⁹-tetrahydrocannabinol. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(5):2160-75.
51. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB₁ and CB₂ receptor agonists *in vitro*: Cannabinoid antagonism by cannabidiol. *Br J Pharmacol*. 2007;150(5):613-23.
52. Zornitsky S, Porvin S. Cannabidiol in humans--the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals*. 2012;5(5):529-52.
53. Pacher P, Kogan NM, Mechoulam R. Beyond THC and endocannabinoids. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020;60(1):637-59.
54. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiol Rev*. 2016;96(4):1593-659.
55. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(10):515-27.
56. Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The pharmacological case for cannabigerol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021;376(2):204-12.
57. Arnsten AF. The use of α-2A adrenergic agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(10):1595-605.
58. Koltai H, Namdar D. Cannabis phytomolecule "entourage": from domestication to medical use. *Trends Plant Sci*. 2020;25(10):976-84.
59. Santiago M, Sachdev S, Arnold JC, McGregor IS, Connor M. Absence of entourage: terpenoids commonly found in *cannabis sativa* do not modulate the functional activity of Δ⁹-THC at human CB₁ and CB₂ receptors. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2019;4(3):165-76.
60. Gonçalves ECD, Baldasso GM, Bicca MA, Paes RS, Capasso R, Dutra RC. Terpenoids, cannabimimetic ligands, beyond the cannabis plant. *Molecules*. 2020;25(7):1567.
61. Russo EB. The case for the entourage effect and conventional breeding of clinical cannabis: no "strain," no gain. *Front Plant Sci*. 2019;9:1969.