

účinných látek, zejména kanabinoidy, terpeny a flavonoidy.

## Endokanabinoidní systém

Endokanabinoidní systém je komplexní buněčný systém, označovaný také jako endokanabinoidom, zahrnující endogenní kanabinoidy, kanabinoidní receptory internalizované v buněčné membráně a enzymy zodpovědné za syntézu a degradaci endokanabinoidů. Má význam pro vývoj mozku, synaptickou plasticitu (učení a paměť) a vnímání bolesti. Kanabinoidní receptory se objevují již v embryu před implantací v děloze, v placentě i ve vyvíjejícím se mozku plodu. Jsou aktivovány ligandy: endokanabinoidy, fyto-kanabinoidy (CBD, THC) a syntetickými kanabinoidy (HU-210) (Ligresti et al., 2016). Endokanabinoidy 2-arachidonoylglycerol (2-AG) a anandamid organismus syntetizuje de novo. V malém množství jej obsahují kakaové boby a čokoláda. Uplatňují se v modulaci bolesti, deprese, chuti k jídlu, učení a paměti. Podílí se na změnách v neuronální excitabilitě, například přímou modulací iontových a napěťově řízených kanálů a receptorů (5-HT<sub>3</sub>, TRPV1, GABA-A, glycinových a dalších) aj. Kanabinoidy exacerbují protizánětlivou aktivitu toll-like receptorů (TLRs) u roztroušené sklerózy a přispívají k imunosupresi (Cui et al., 2024).

## Kanabinoidní receptory

CB1 a CB2 receptory patří do skupiny receptorů spřažených s G-proteinem. Po navázání inhibitorů G-proteinů a následné inhibici adenylcyklázy se dalšími molekulárními mechanismy moduluje otevírání napěťově řízených vápníkových kanálů (Lu et al., 2021). Kapsaicinový (vaniloidní) TRPV1 zprostředkuje influx Ca<sup>2+</sup> na presynaptické membráně a zvýšení množství uvolňovaného glutamátu. Zároveň se aktivují AMPA receptory a spouští se další kaskáda buněčných pochodů vedoucích k fosforylaci lipidů a aktivaci s G-proteinem spřažených draslíkových kanálů umožňujících influx Na<sup>+</sup> a K<sup>+</sup> (GIRKs). Výše uvedené vede k tzv. neuromodulaci. Proces allosterické modula- ce na molekulární úrovni je předmětem preklinických a klinických studií z pohledu fyziologie a patofyziologie. Spojení kanabi-

noidních receptorů s ostatními G-proteinem spřaženými receptory vyvolává dimerizaci až multimerizaci a umožňuje šíření signálních molekul na synapsích (Zhu et al., 2024).

CB1 receptory jsou exprimovány v kůře, bazálních gangliích, hippokampu, hypothalamu, mozečku, spinální míše, gangliích zadních rohů míšních, gastrointestinálním traktu, kardiovaskulárním systému, svalech a adipocytech (Pertwee, 1997; Svizenska et al., 2008). Stimulací CB1 receptorů se snižuje influx vápníkových iontů z presynaptických neuronů inhibicí napěťově řízených vápníkových kanálů na presynaptické membráně, což způsobí inhibici vlastního neurotransmiteru a v důsledku toho redukcí přenosu algických podnětů z periferního nervového systému do centrálního nervového systému (Chunhao et al., 2023).

CB2 receptory v buňkách a tkáni imunitního systému (tonzily, slezina), v B-lymfocytech, v mikroglia a astrocytech (zejména při zánětu), při stimulaci agonistou (např. fyto-kanabinoidy navázané na CB2 receptory ve frontálním laloku a v limbickém systému) indukují protizánětlivou odpověď, a dochází tak ke snížení zánětu doprovázejícího neuropatickou bolest. Byly identifikovány i jiné kanabinoidní receptory, např. GPR55 (CB3 receptor), GPR 119, GPR18 a další v hippokampu, nicméně je zapotřebí dalšího preklinického výzkumu v oboru molekulární biologie a fyziologie k objasnění jejich funkce.

## Delta-9-tetrahydrokanabinol (THC)

Struktura THC byla popsána v roce 1964 Raphaellem Mechoulamem, profesorem organické chemie z Izraele. Od policie získal asi 5 kilogramů zabavené marihuany a její účinky studoval na opicích, zdravým dobrovolníkům pak podával koláč s marihuanou. Jeho poznatky vedly k zájmu o výzkum endokanabinoidom a popisu prvního kanabinoidního receptoru CB1 u potkanů a v lidském mozku (Crocq, 2020). THC se váže jako parciální agonista na kanabinoidní receptory CB1 a CB2. Psychoaktivní účinky (euforie) a mírná psychická závislost u THC je daná vazbou THC na CB1 receptory v mozku a aktivováním tzv. dráhy odměny mezolimbickém systému uvolňováním dopaminu (Koob et al., 2016).

THC lze však využít pro léčbu bolesti nádorové i nenádorové, chronické centrální neuropatie, periferní neuropatické bolesti, u pacientů se spasticitou pro antispastický účinek, ke zvýšení chuti k jídlu a antiemetické působení u pacientů s nádorovým onemocněním léčených chemoterapií (Nelson et al., 1994)

## Kanabidiol (CBD)

CBD byl poprvé izolován z konopí v roce 1940 a jeho struktura byla popsána v roce 1963. Nemá psychoaktivní účinky. Působí na serotoninový 5-HT<sub>1A</sub> receptor jako agonista a na CB<sub>2</sub> receptorech jako antagonist a jako negativní allosterický modulátor CB<sub>1</sub> receptorů (snižuje účinnost THC a anandamidu) (Landa et al., 2020). Má potenciální efekt v léčbě epilepsií, parkinsonských syndromů a amyotroické laterální sklerózy, snižuje spasticitu (De Fatima et al., 2024). Aktivací obou  $\alpha$ - a  $\beta$ -podjednotek glycinových receptorů zprostředkujících inhibici synaptického přenosu mezi interneurony a motoneurony v mozkovém kmeni a míše je možno vysvětlit antinociceptivní účinky CBD bez analgetické tolerance (Alvarez et al., 2024). CBD je potenciálně uplatnitelný v psychiatrii pro své anxiolytické, panikolytické, antiaversionní a antischizofrenní účinky. V neurologii se používá přípravek Epidiolex® u pacientů s farmakorezistentní epilepsií (syndrom Dravetové, Lennox-Gastautův syndrom) a také u pacientů s tuberózní sklerózou od 1 roku věku (Schouten et al., 2024).

## Neuropatická bolest

Chronickou bolestí spojenou s neuropatickou bolestí různé etiologie trpí asi 6–10 % populace. Periferní neuropatická bolest může být zapříčiněna zánětem (postherpetická neuralgie postihující například nervus trigeminus, polyradikuloneuritida, radikulitida nebo plexitida) nebo metabolickou poruchou (nejčastěji diabetická polyneuropatie nebo paraneoplastická polyneuropatie). Periferní neuropatická bolest se může objevit i po traumatech periferních nervů a u kompresivních syndromů (Mortonova metatarzalgie, syndrom karpálního tunelu, meralgia paresthetica) (Štětkářová et al., 2021). S centrální neuropatickou bolestí se setkáváme u pacientů s roztroušenou sklerózou, po ischemické