

(71)

Rola układu endokannabinoidowego w fizjologicznych i patologicznych procesach w gałce ocznej

The role of endocannabinoid system in physiological and pathological processes in the eye

Krystyna Nadolska, Roman Goś

Z Kliniki Okulistyki i Rehabilitacji Wzrokowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Roman Goś

Summary:

Plant of *Cannabis sativa*/ marihuana except for its psychotropic effects possesses a range of pharmacological properties, that has been utilized for medical purposes over a period of millenia. Investigations concerning biochemical mechanism of action of the main and most active pharmacological compound of *Cannabis sativa*, cannabinoid 9-THC, contributed to the discovery of cannabinoid receptors both in the central nervous system (CNS) and peripheral tissues, that mediated actions of this substance. The discovery made possible identification of a new, endogenous signaling system referred to as the endocannabinoid system. Besides cannabinoid receptors CB1 and CB2, the system includes it's endogenic ligands (endocannabinoids) and compounds that participate in their biosynthesis and inactivation. Structure and functioning of the endocannabinoid system is conservative in all vertebrates. It's activation with plant, synthetic and endogenous cannabinoids has an influence on multiple physiological and pathological processes within the eye.

Słowa kluczowe:

Cannabis sativa, kannabinoidy, układ endokannabinoidowy, oko.

Key words:

Cannabis sativa, cannabinoids, endocannabinoid system, the eye.

W ostatnich latach odnotowano zainteresowanie i poparcie dla ponownego wprowadzenia rośliny *Cannabis sativa/indica* (konopie siewne/indyjskie), zwanej popularnie marihuaną, i syntetycznych analogów kannabinoidów do użytku medycznego. Przyczyniły się do tego odkrycia kannabinoidowych receptorów i ich endogennych ligandów, a także wyniki badań dotyczące mechanizmu działania układu endokannabinoidowego. Stwarza to naukowe podstawy do wykorzystania terapeutycznego potencjału agonistów i antagonistów receptorów kannabinoidowych, jak również określenia strategii eliminujących bądź redukujących ich niekorzystne skutki uboczne.

Środki lecznicze otrzymywane z produktów konopi znane były od tysięcy lat. Najprawdopodobniej roślina *Cannabis sativa* pochodzi ze Środkowej Azji (1). Najstarszy raport o jej medycznym zastosowaniu odnotowano w Chinach w 2737 roku p.n.e (2). W innych starożytnych kulturach w Azji, Północnej Afryce, na Bliskim Wschodzie, w Południowej i Środkowej Ameryce, a także w Grecji i w Cesarstwie Rzymskim stosowano konopie podczas uroczystości, dla relaksu, w celach medycznych i do wyrobu włókien (1,2,3).

W XIX wieku roślina *Cannabis sativa* stała się powszechnie stosowanym lekiem ziołowym w medycynie zachodniej (1). Do jej popularności przyczynili się głównie lekarze brytyjscy i francuscy, którzy nabywali doświadczenia w medycznym użyciu konopi podczas pracy w koloniach. Zarówno w Europie

Zachodniej, jak i w Stanach Zjednoczonych preparaty konopi określane często jako medyczny cud były szeroko stosowane jako lek przeciwbólowy, przeciwdrgawkowy, rozluźniający mięśnie, nasenny, łagodzący mdłości, pobudzający apetyt, a także w zapaleniu oskrzeli, astmie, zaburzeniach gastrycznych i chorobach psychicznych (1,2,3). Istniały jednak problemy z ustaleniem leczniczej dawki leku z uwagi na brak standaryzacji materiału roślinnego. Powodowało to, że pacjenci mogli być leczeni dawką nieskuteczną albo pojawiały się efekty intoksykacji (1). Na początku XX wieku wraz z rozwojem bardziej wiarygodnych środków farmakologicznych popularność konopi w medycynie znacznie zmalała (1). Wzrosło natomiast na szeroką skalę zainteresowanie ich właściwościami odurzającymi, co spowodowało, że w latach 60.-70. XX wieku wzrosła światowa popularność marihuany jako środka o działaniu „rekreacyjnym” – wywołującym euforyczne samopoczucie (3). Obecnie jest to najczęściej używany nielegalny narkotyk na świecie, który w USA pozostaje pod kontrolą i znajduje się w wykazie środków (Schedule I) jako związek o dużym potencjale uzależniającym, małym lub żadnym zastosowaniu medycznym i niebezpiecznym użyciu bez medycznego nadzoru (2,4).

Charakterystyka kannabinoidów

Narkotykowa odmiana *Cannabis sativa*, w odróżnieniu od typu włóknistego, charakteryzuje się dużą zawartością sub-

stancji o działaniu psychotropowym. Produktami psychoaktywnymi tej odmiany są: marihuana (kwitnące wierzchołki i liście rośliny), haszysz (żywiczna wydzielina rośliny) i olej haszyszowy (płynny ekstrakt roślinny lub żywicy) (4).

Z narkotykowej odmiany konopi wyizolowano około 480 składników, w tym ponad 60 specyficznych związków chemicznych, występujących tylko w tej roślinie, określanych jako naturalne kannabinoidy, fitokannabinoidy, czyli kannabinoidy pochodzenia roślinnego (2).

Badania dotyczące identyfikacji aktywnych składników *Cannabis sativa* były prowadzone już w XIX wieku (1), ale dopiero w 1964 roku Gaoni i Mechoulam wyizolowali i opisali strukturę chemiczną wysoce lipofilnego związku, który okazał się pod względem farmakologicznym i toksykologicznym najbardziej istotnym składnikiem tej rośliny (1,5). Substancję tę nazwano Δ^9 tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC, THC). Udowodniono, że THC jest kannabinoidem o dużej aktywności biologicznej i silnym psychoaktywnym działaniu oraz wywołuje większość objawów charakterystycznych dla działania marihuany. Dlatego na tym związku skupiła się większość późniejszych badań dotyczących farmakologicznych właściwości kannabinoidów, mechanizmu ich działania, jak również powiązania ich struktury chemicznej z działaniem kannabinomimetycznym. Działanie kannabinomimetyczne, czyli kannabinopodobne, określa farmakologiczne właściwości związku THC jako głównego psychotropowego składnika konopi. Oprócz działania psychotropowego wpływa ono na wiele innych układów biologicznych, w tym na funkcje poznawcze i psychomotoryczne, układy: nerwowy, sercowo-naczyniowy, pokarmowy, oddechowy, hormonalny, rozrodczy, immunologiczny, a także na układ wzrokowy (1). Poza THC na uwagę zasługują inne ważniejsze kannabinoidy pochodzenia roślinnego, takie jak: Δ^8 -THC o sile działania podobnej do Δ^9 -THC, kannabinol (CBN) wykazujący 10% aktywności THC i kannabidiol (CBD), który nie wykazuje właściwości psychoaktywnych (4). Obecnie do grupy kannabinoidów zalicza się wszystkie ligandy receptorów kannabinoidowych i ich pokrewne związki. Zostały one pod względem budowy chemicznej zakwalifikowane do czterech głównych grup: 1) „klasyczne” kannabinoidy (kannabinoidy pochodzenia roślinnego i ich syntetyczne, strukturalne analogi), typowymi przedstawicielami tej grupy są wymienione wyżej fitokannabinoidy, a także związki syntetyczne, takie jak: nabilon, HU 210, HU 308, HU 243 i HU 211 (deksanabinol); 2) „nieklasyczne” kannabinoidy (syntetyczne, nietypowe analogi naturalnych kannabinoidów), do grupy tej należą m.in.: CP55940, CP55244; 3) aminoalkilindole (syntetyczne ligandy receptorów kannabinoidowych zawierające w cząsteczce układ indolowy), prototypowym związkiem tej grupy jest WIN 55212-2 i 4) endokannabinoidy, zaliczane do eikozanoidów (4).

Budowa i czynność układu endokannabinoidowego

Działanie kannabinoidów wiąże się z aktywacją przynajmniej dwóch podtypów receptorów kannabinoidowych: CB_1 i CB_2 . Zostały one sklonowane we wczesnych latach 90. XX wieku (2). Oba podtypy, CB_1 i CB_2 , należą do rodziny receptorów o siedmiu domenach transbłonowych, związanych z białkiem G, a głównie z typem G i/o (4,6).

Wiązanie się kannabinoidów z receptorami CB_1 i CB_2 wywołuje poprzez aktywację białka Gi/o kilka biologicznych działań,

takich jak: zahamowanie aktywności cykazy adenylanowej i aktywację kinazy białkowej aktywowanej mitogenem. Pobudzenie receptorów CB_1 hamuje również aktywność napięciowo zależnych kanałów wapniowych i stymuluje działanie określonych kanałów potasowych (6,7).

Zdecydowana większość receptorów CB_1 występuje w OUN. Ich dystrybucja w obrębie mózgu ma charakter heterogeny i wskazuje, że lokalizacja receptorów koreluje ze skutkami działania kannabinoidów. Wysoka koncentracja receptorów CB_1 w korze mózgowej, układzie limbicznym, mózdzku, jądrach podstawy mózgu i w podwzgórzu może tłumaczyć wpływ kannabinoidów na zaburzenia osobowości i percepcji, osłabienie pamięci i koncentracji, obniżenie aktywności i koordynacji ruchowej, wzrost łaknienia oraz na pozytywne doznania emocjonalne (1,5,7). Receptory CB_1 występują również, choć w mniejszej liczbie, w obwodowym układzie nerwowym i w niektórych tkankach obwodowych, takich jak: gruczoły wydzielania wewnętrznego, śledziona, komórki immunologiczne, serce, płuca, drogi moczowo-płciowe i żołądkowo-jelitowe (1,2,7). Zostały one także zidentyfikowane w obrębie gałki ocznej (8).

Ekspresja receptorów CB_2 jest mniej powszechna, ograniczona głównie do komórek i tkanek układu immunologicznego. Receptory CB_2 występują w wysokiej koncentracji w migdałkach, śledzionie, węzłach chłonnych, grasicy, a także na powierzchni różnych rodzajów leukocytów (2,5). Ich aktywacja prowadzi do modulacji uwalniania cytokin, co wskazuje, że CB_2 pośredniczą w przeciwzapalnym działaniu kannabinoidów (7). Ostatnio coraz więcej prac badawczych potwierdza obecność receptorów CB_2 w strukturach OUN, jak również w gałce ocznej (9,10), co może tłumaczyć, że ich funkcja nie ogranicza się tylko do działania immunologicznego.

W latach 1992-1995 zidentyfikowano pierwsze endogenne ligandy zdolne do wiązania się i aktywacji receptorów kannabinoidowych. Zostały one nazwane endokannabinoidami (6,11). Wynika z tego, że układ nerwowy wytwarza naturalne substancje, których skutki i mechanizmy biologicznego działania są bardzo zbliżone do działania marihuany i zawartych w niej kannabinoidów (5).

Endokannabinoidy występują podobnie jak receptory CB_1 i CB_2 w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, a także w innych tkankach obwodowych. Jest to nowa klasa lipidowych mediatorów zaliczanych do eikozanoidów. Wszystkie odkryte do tej pory endokannabinoidy są pochodnymi wielonienasyconego kwasu arachidonowego i charakteryzują się różnym powinowactwem wobec receptorów CB_1 i CB_2 . Są to: N-arachidoniloetanamid (anandamid, AEA) i 2-arachidoniloglicerol (2-AG) – najwcześniej wyizolowane i najdokładniej poznane, oraz N-arachidonilodopamina (NADA), a także eter arachidonilo-glicerolowy (eter noladyny, 2-AGE) i O-arachidoniloetanoloamina (wirodhamina) (5,12).

Endokannabinoidy pełnią rolę krótko działających neuro-modulatorów bądź neurotransmitterów w pobliżu miejsca ich syntezy i uwalniania. W przeciwieństwie do klasycznych neuroprzebieżników nie są magazynowane w pęcherzykach synaptycznych. W odpowiedzi na fizjologiczne i patologiczne bodźce związki te są produkowane „na żądanie”, tj. tylko w przypadku zapotrzebowania. Następnie po uwolnieniu do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, jako wsteczne przebieżniki presynaptyczne,

aktywują ze zmienną selektywnością głównie receptory kannabinoidowe (6,12). Ustalono, że pobudzenie receptorów CB₁, zlokalizowanych na presynaptycznych zakończeniach centralnych i obwodowych neuronów, moduluje uwolnienie wielu neuroprzekaźników, takich jak: acetylocholina, dopamina, serotonina, noradrenalina, kwas γ -aminomasłowy, glutaminian. Działanie endokannabinoidów jest szybko inaktywowane poprzez wychwyt komórkowy i wewnątrzkomórkową, enzymatyczną hydrolizę i oksydację (7).

Zidentyfikowanie receptorów kannabinoidowych i endokannabinoidów otworzyło drogę do odkrycia nowego endogennego układu sygnalizacyjnego, określanego jako układ endokannabinoidowy (12). Wykazuje on analogiczną strukturę do układu opioidowego. W obu przypadkach psychoaktywne substancje pochodzenia roślinnego są agonistami występujących w organizmie swoistych receptorów (4). Głównymi elementami układu endokannabinoidowego są: receptory CB₁ i CB₂, endokannabinoidy oraz związki biorące udział w ich syntezie i inaktywacji (5,12). Dodatkowo z układem tym współdziałają: endogenne substancje lipidowe, wspomagające działanie endokannabinoidów, jak również czynniki metabolity endokannabinoidów (5,7). Ponadto istnieje coraz więcej dowodów, że w niektórych działaniach układu endokannabinoidowego pośredniczą receptory inne niż CB₁ i CB₂ (11).

Rola, jaką odgrywa układ endokannabinoidowy w stanach fizjologicznych i patologicznych organizmu, jest w dalszym ciągu przedmiotem licznych prac badawczych (6). Jego ważne znaczenie dla funkcji życiowych potwierdza fakt, że został on zidentyfikowany w podobnej formie u wszystkich kręgowców (12). Również z farmakologicznego punktu widzenia można oczekiwać, że agoniści i antagoniści receptorów kannabinoidowych, a także inhibitory biosyntezy i inaktywacji endokannabinoidów mogą być w przyszłości wykorzystani we współczesnej terapii medycznej. Sugeruje się, że związki te mogą okazać się przydatne w leczeniu bólu, wzmożonego napięcia mięśniowego, drżenia, tików nerwowych, dyskinezy, w schorzeniach, takich jak: choroba Parkinsona, Huntingtona, zespół Tourette'a, jak również w terapii stwardnienia rozsianego, dystonii i uszkodzeniach rdzenia kręgowego. Udowodniono również, że niektóre endokannabinoidy, kannabinoidy pochodzenia naturalnego, jak i syntetycznego, wykazują działanie neuroprotektoryjne, a także są zdolne do zahamowania wzrostu określonych komórek nowotworowych (2,4,5,6). Należy jednak zaznaczyć, że pomimo wielu właściwości leczniczych działania niepożądane kannabinoidów (zwłaszcza ze strony OUN) obniżają ich możliwą wartość terapeutyczną (5).

Obecnie zastosowanie kliniczne kannabinoidów dotyczy głównie ich działania przeciwwymiotnego i stymulującego apetyt (1,2). Niektóre kraje europejskie, a także Kanada i USA zalegalizowały medyczne użycie kannabinoidów (1). Jest ono ograniczone do dronabinolu (Marinol, syntetyczny Δ 9-THC) i nabilonu (Cesamet, analog syntetyczny dronabinolu). Leki te zostały dopuszczone do kontrolowanego użytku medycznego jako środki pobudzające apetyt, zapobiegające nudnościom i wymiotom w przypadkach chemioterapii nowotworowej oraz w stanach wyniszczenia (1,5). W fazie badań klinicznych znajduje się Sativex – ekstrakt odmiany konopi o znacznym stężeniu THC i kannabidiolu (w formie sprayu podjęzykowego), jako lek

przydatny w leczeniu objawów stwardnienia rozsianego, oraz rimonabant, selektywny antagonistą receptora CB₁ (SR141716A) – jako lek przydatny w leczeniu otyłości i uzależnień od środków odurzających (morfiny, heroiny, kokainy) (5,12). Obecnie prowadzone są dyskusje i prace badawcze nad możliwością zastosowania kannabinoidów w leczeniu jaskry.

Układ endokannabinoidowy w obrębie gałki ocznej

Na przestrzeni ostatnich dziesięciu lat przeprowadzono wiele prac badawczych mających na celu ustalenie zakresu działania układu endokannabinoidowego w strukturach gałki ocznej. Badania te określały obecność, dystrybucję i funkcję kannabinoidowych receptorów i ich endogennych ligandów w tkankach ludzkiego oka, jak również w oczach innych kręgowców.

Praca badawcza Straikera i wsp. (1999) wykazała ekspresję receptorów CB₁ w strukturach przedniego odcinka i w siatkówce ludzkiej gałki ocznej. Obecność receptorów CB₁ zaobserwowano w nabłonku rzęskowym, nabłonku i śródbłonku rogówki, w utkaniu beleczkowym i kanale Schlemma, w mięśniu rzęskowym i w naczyniach krwionośnych ciała rzęskowego oraz w zwieraczu źrenicy. W siatkówce ludzkiej gałki ocznej receptory CB₁ zidentyfikowano w zewnętrznych członach fotoreceptorów, w warstwie spłotowej zewnętrznej i wewnętrznej, w wewnętrznej warstwie jądrowej oraz w warstwie komórek zwojowych (8).

W siatkówkach kręgowców (małpy, myszy, szczura, pisklęcia, ryby i tygrysię salamandry) Straiker i wsp. (1999) wykazali ekspresję receptorów CB₁ w warstwie spłotowej zewnętrznej i wewnętrznej i w komórkach amakrynowych, a u większości gatunków również w zewnętrznych członach fotoreceptorów, w komórkach zwojowych i w warstwie włókien nerwowych. Ponadto w siatkówce szczura udowodniono obecność endokannabinoidu, 2-AG (13). Porcella i wsp. (2000) określili, że w ludzkiej gałce ocznej najwyższe poziomy mRNA i białka dla receptorów CB₁ miały miejsce w ciele rzęskowym, jak również w obrębie tęczówki i siatkówki (14).

W izolowanych komórkach nabłonka rzęskowego i utkania beleczkowego, pochodzących z ludzkiej gałki ocznej i oka wołu, Stamer i wsp. (2001) wykazali obecność mRNA i białka dla receptorów CB₁, a także zademonstrowali w tych komórkach aktywację receptorów CB₁. Dodatkowo w badaniu tym udowodniono obecność endogennego ligandu, anandamidu w wyrostkach rzęskowych, utkaniu beleczkowym i części neurosensorycznej siatkówki (15).

Praca badawcza Chen i wsp. (2005) wykazała, że endokannabinoidy: anandamid i 2-AG, a także PEA (endogenne związki zwiększające aktywność anandamidu), występują w rogówce, tęczówce, ciele rzęskowym, jak również w naczyniówce i siatkówce ludzkiego oka (16).

Inne badania określiły w oczach ssaków (świni) dystrybucję i aktywność enzymów (syntazy i hydrolazy), zaangażowanych w syntezę i rozkład anandamidu. Udowodniono, że we wszystkich testowanych strukturach oka (siatkówka, soczewka, tęczówka, naczyniówka, nerw wzrokowy i gruczoł łzowy), z wyjątkiem soczewki, występują synteza i rozkład anandamidu. Poziomy enzymatycznej aktywności syntazy i hydrolazy anandamidu w ww. tkankach okazały się porównywalne z ich aktywnością w tkance mózgowej. Ponadto najwyższą aktywność tych enzymów zaobserwowano w siatkówce (17).

W przeciwieństwie do szerokiej dystrybucji receptorów CB₁ w strukturach ludzkiego oka i u innych kręgowców obecność receptorów CB₂ wykazano dotychczas w warstwie komórek zwojowych, siatkówek dorosłych szczurów (9) i w hodowlach komórek utkania beleczkowego (świni) (10).

Na podstawie wyżej przedstawionych prac badawczych anatomiczne rozmieszczenie kannabinoidowych receptorów i ich endogennych ligandów w gałce ocznej nasuwa wniosek, że układ endokannabinoidowy jest zaangażowany w wiele fizjologicznych czynności oka i może odgrywać znaczącą rolę w regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego. Przypuszcza się, że jego działanie obejmuje również udział w fotorecepcji, neurotransmisji w nerwie wzrokowym i prawdopodobnie ma wpływ na neuroprotekcję (16). Według hipotetycznych założeń obecność receptorów kannabinoidowych w utkaniu beleczkowym i kanale Schlemma tłumaczy działanie kannabinoidów na poprawę odpływu cieczy wodnistej drogą klasyczną. Natomiast wyraźna ekspresja CB₁ w nabłonku i mięśniu rzęskowym przemawia za możliwym wpływem kannabinoidów zarówno na produkcję cieczy wodnistej, jak i jej odpływ naczyniówkowo-twardówkowy (8).

Ponadto wyniki badań wskazujące, że w ludzkiej gałce ocznej większość mRNA dla receptorów CB₁ w ciele rzęskowym podlega stałej transkrypcji i translacji, dodatkowo potwierdzają możliwą, fizjologiczną rolę endokannabinoidów w regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego (14).

Warto zaznaczyć, że ekspresja mRNA dla receptorów CB₁ występuje na podobnych poziomach w tkankach ludzkiego oka i u innych ssaków (14,15) i że rozmieszczenie receptorów CB₁ w ludzkiej siatkówce jest analogiczne do dystrybucji receptorów CB₁ w siatkówkach innych kręgowców (8,13). Świadczy to o stałej strukturze, jak i specyficznej roli kannabinoidowych receptorów w zachowaniu funkcji oczu ssaków i innych kręgowców.

Badania analityczne Chena i wsp. (2005), określające poziom AEA, 2-AG i PEA w oczach osób chorujących i niechorujących na jaskrę, wykazały, że u osób zdrowych w ciele rzęskowym, naczyniówce i siatkówce występują znacznie wyższe poziomy 2-AG w porównaniu z poziomami AEA i PEA. Ponadto w ciele rzęskowym osób chorujących na jaskrę zaobserwowano znacznie niższe poziomy 2-AG (średnio o 44%) w porównaniu z jego poziomami w oczach zdrowych. Na podstawie powyższych danych można przypuszczać, że 2-AG jest głównym endokannabinoidem występującym w gałce ocznej, a obniżenie 2-AG może być jedną z przyczyn podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (16).

Z uwagi na obecność receptorów CB₁ i endogennych ligandów AEA i 2-AG w nabłonku i śródbłonku rogówki pozostaje do rozpatrzenia rola układu endokannabinoidowego w procesie gojenia się uszkodzeń nabłonka rogówki i w działaniu pompy metabolicznej śródbłonka (8). Wymaga również wyjaśnienia, czy zlokalizowane w zwieraczu źrenicy receptory CB₁ są zaangażowane w zmianę wielkości źrenicy. Z dotychczasowych badań wynika, że palenie marihuany powoduje zwężenie źrenicy bądź nie wpływa na jej wielkość.

W nielicznych pracach badawczych były obserwowane także zaburzenia akomodacji u osób będących pod wpływem działania marihuany i wynikające z tego trudności w czytaniu. Można przypuszczać, że przyczyną tego jest skurcz mięśnia rzę-

skowego wywołany działaniem kannabinoidów na zlokalizowane w obrębie mięśnia rzęskowego receptory CB₁ (8).

Wyniki badań immunohistochemicznych i elektrofizjologicznych wskazują, że układ endokannabinoidowy może być zaangażowany w regulację aktywności siatkówki i przetwarzanie sygnałów wzrokowych. Potwierdza to znacząca dystrybucja receptorów CB₁ w siatkówce ludzkiego oka i u innych kręgowców, jak również obecność ich endogennych ligandów i enzymów odpowiedzialnych za syntezę i rozkład endokannabinoidów. Przypuszcza się, że endokannabinoidy uwalniane z neuronów siatkówki poprzez aktywację presynaptycznych receptorów CB₁ modulują w siatkówce uwolnienie neurotransmitterów, co ma wpływ na synaptyczną transmisję i przetwarzanie wzrokowe (18).

Na podstawie badań elektrofizjologicznych przeprowadzonych na różnych typach komórek siatkówek kręgowców udowodniono, że powyżej wymienione działania mogą być związane z wpływem kannabinoidów na zmianę przepuszczalności błonowych kanałów jonowych.

Zaobserwowano (u płazów), że aktywacja receptorów CB₁ obecnych na zakończeniach fotoreceptorów w zróżnicowany sposób moduluje przepływ prądów w odpowiedzialnych za uwalnianie glutaminianu L-typu kanałach wapniowych, wzmacnia prądy wapniowe w pręcikach, co powoduje wzrost uwalniania glutaminianu, natomiast hamuje w czopkach, co wiąże się z zahamowaniem uwalniania neurotransmitera. Ponadto w obu typach fotoreceptorów hamuje przepływ prądów w kanałach potasowych (19). Zahamowanie przepływu prądów w L-typu kanałach wapniowych w wyniku aktywacji receptorów CB₁ odnotowano również (u płazów) na zakończeniach komórek dwubiegunowych (13). Na podstawie powyżej przedstawionych danych można przypuszczać, że sygnalizacyjny układ endokannabinoidowy ma wpływ na regulację siatkówkowej transmisji glutaminergicznej (13,19).

Doniesiono również o zahamowaniu uwolnienia dopaminy z neuronów dopaminergicznych w siatkówce ssaków (świnki morskiej) w odpowiedzi na pobudzenie receptorów CB₁ (19).

W zakończeniach synaptycznych czopków siatkówek ryb zaobserwowano dwufazową modulację przepływu napięciowo-zależnych prądów Ca²⁺, K⁺ i Cl⁻, zależną od stężenia ligandów aktywujących receptory CB₁; niskie dawki ligandu wzmacniały, a wysokie hamowały przepływ powyższych prądów (18).

Udowodniono również, że aktywacja receptorów CB₁ zidentyfikowanych w hodowlach komórek zwojowych siatkówek ssaków (szczura) hamuje prądy w wysokonapięciowych kanałach wapniowych, co może prowadzić do zmiany pobudliwości komórek zwojowych siatkówki, a tym samym wpływać na przetwarzanie siatkówkowego zintegrowanego sygnału (18).

Istnieją dowody, że endokannabinoidy w siatkówce wytwarzane są zgodnie z rytmem dobowym i zależnie od warunków oświetleniowych. Na podstawie tych obserwacji i badań elektrofizjologicznych sugeruje się, że endokannabinoidy, uwalniane z postsynaptycznych komórek dwubiegunowych i poziomych na presynaptyczne fotoreceptory, w zróżnicowany sposób modulują działanie pręcików i czopków, co może mieć wpływ na ułatwienie fotoreceptorom adaptacji do światła i ciemności w odpowiedzi na rytm dobowy i warunki oświetleniowe (19).

Doniesienia o licznych wizualnych skutkach spowodowanych działaniem marihuany i haszyszu obejmują wiele przejściowych zaburzeń wzrokowych. Są to: zwiększenie wrażliwości na

światło, zmiany ostrości wzroku do dali i bliży, zaburzenia widzenia barw, dwojenie obrazu, a także halucynacje wzrokowe (20). Często zgłaszanym objawem jest zwiększenie wrażliwości na światło (13,19). Obecnie trudno jest określić, w jakim stopniu te wizualne doznania zależą od układu przekaźnictwaannabinoidowego w siatkówce. Choć ww. dane immunohistochemiczne i elektrofizjologiczne potwierdzają, że kannabinoidy odgrywają rolę w modulacji funkcji siatkówki, wydaje się, że zaburzenia widzenia u użytkowników marihuany i haszyszu mogą być również wynikiem aktywacji receptorówannabinoidowych w obrębie struktur mózgowych odpowiedzialnych za widzenie (13).

Na podstawie wyników dotychczasowych badań można przypuszczać, że układ endokannabinoidowy jest nowo odkrytym układem sygnalizacyjnym w gałce ocznej, zaangażowanym w ważne fizjologiczne, jak i patologiczne procesy zachodzące zarówno w siatkówce, jak i w przednim odcinku oka. Mechanizmy działania tego nowego układu sygnalizacyjnego okazały się wysoce złożone i są nadal przedmiotem licznych prac badawczych.

Piśmiennictwo:

- Grotenhermen F, Russo E: *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential*. Haworth Press, New York 2002, XXVIII-142.
- Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A: *Cannabinoids and glaucoma*. Br J Ophthalmol 2004, 88, 708-713.
- Robson P: *Narkotyki*. Medycyna Praktyczna, Kraków 1997, 43-61.
- Szukalski B: *Narkotyki. Kompendium wiedzy o środkach uzależniających*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2005, 91-133.
- Szukalski B: *Układ endokannabinoidowy: charakterystyka, działanie i perspektywy zastosowań klinicznych*. Farmacja Polska, 2006, 22, 1006-1018.
- Battista N, Fezza F, Maccarrone M: *Endocannabinoids and their involvement in the neurovascular system*. Curr Neurovasc Res 2004, 1, 129-140.
- Pertwee RG, Ross RA: *Cannabinoid receptors and their ligands. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2002, 66, 101-121.
- Straiker AJ, Maguire G, Mackie K, Lindsey J: *Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999, 40, 2442-2448.
- Lu Q, Straiker A, Lu Q, Maguire G: *Expression of CB2 cannabinoid receptor mRNA in adult rat retina*. Vis Neurosci 2000, 17, 91-95.
- Zhong L, Geng L, Nije Y, Feng W, Song ZH: *CB2 cannabinoid receptors in trabecular meshwork cells mediate JWH015-induced enhancement of aqueous humor outflow facility*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005, 46, 1988-1992.
- Beeg M, Pacher P, Batkai S, Osei-Hyiaman D, Offertaler L, Mo FM, Liu J, Kunos G: *Evidence for novel cannabinoid receptors*. Pharmacol Ther 2005, 106, 133-145.
- Petrocellis L, Cascio MG, Marzo V: *The endocannabinoid system: a general view and latest additions*. Br J Pharmacol 2004, 141, 765-774.
- Straiker A, Stella N, Piomelli D, Mackie K, Karten HJ, Maguire G: *Cannabinoid CB1 receptors and ligands in vertebrate retina: localization and function of an endogenous signaling system*. Proc Natl Acad Sci USA 1999, 96, 14565-14570.
- Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L: *The human eye expresses high levels of CB1 cannabinoid receptor mRNA and protein*. Eur J Neurosci 2000, 12, 1123-1127.
- Stamer WD, Golightly SF, Hosohata Y, Ryan EP, Porter AC, Varga E, Noecker RJ, Felder CC, Yamamura HI: *Cannabinoid CB1 receptor expression, activation and detection of endogenous ligand in trabecular meshwork and ciliary process tissues*. Eur J Pharmacol 2001, 431, 277-286.
- Chen J, Matias I, Dinh T, Lu T, Venezia S, Nieves A, Woodward DF, Marzo V: *Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma*. Biochem Biophys Res Commun 2005, 330, 1062-1067.
- Matsuda S, Kanemitsu N, Nakamura A, Mimura Y, Ueda N, Kurahashi Y, Yamamoto S: *Metabolism of anandamide, an endogenous cannabinoid receptor ligand, in porcine ocular tissues*. Exp Eye Res 1997, 64, 707-711.
- Lalonde MR, Jollimore CAB, Stevens K, Barnes S, Kelly MEM: *Cannabinoid receptor-mediated inhibition of calcium signaling in rat retinal ganglion cells*. Mol Vis 2006, 12, 1160-1166.
- Straiker A, Sullivan JM: *Cannabinoid receptor activation differentially modulates ion channels in photoreceptors of the tiger salamander*. J Neurophysiol 2003, 89, 2647-2654.
- Fraunfelder FT: *Drug-induced ocular side effects and drug interaction*. Lea & Febiger, Philadelphia 1976, 73-74.

Praca wpłynęła do Redakcji 04.09.2007 r. (1004)
Zakwalifikowano do druku 20.10.2008 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. med. Krystyna Nadolska
ul. Błotnista 8
95-020 Wiśniowa Góra