



Medicinale cannabis in de gezondheidssector

Pieter Geens
Igna Huyghe

MEDCAN Consulting

2.2 Het Endocannabinoïde Systeem (ECS)

Ons lichaam, in normale toestand, is gezond en heeft een natuurlijke neiging om deze toestand te hervatten na een opgetreden storing. Het lichaam zoekt constant zijn evenwicht. Men noemt dit "homeostase". Homeostase is het geheel van de fysiologische processen die het dynamische evenwicht van alle functies in het lichaam in stand houdt, alsook het vermogen van het lichaam dit evenwicht te behouden, ondanks omgevingsinvloeden, door middel van precieze mechanismen. Een belangrijk zelfregulerende mechanisme is het endocannabinoïde systeem.

2.2.1 Wat is het endocannabinoïde Systeem?

Het endocannabinoïde systeem is een complex endogeen communicatiesysteem tussen cellen. Het is samengesteld uit endocannabinoïde receptoren, hun liganden of endogene (lichaamseigen) cannabinoïden en eiwitten die betrokken zijn bij het metabolisme en bij het transport van deze endocannabinoïden. Dit systeem is van groot belang voor de normale werking van het organisme. Het zorgt voor balans op cellulair niveau. Het is overall in de dierenwereld aanwezig, in zoogdieren, vogels, vissen, zee-egels, weekdieren, zelfs bij hele primitieve vormen, zoals de Hydra (een zoetwater organisme). Dat alles wijst erop dat dit systeem een belangrijke evolutionaire rol heeft gespeeld bij de ontwikkeling en overleving van diersoorten.

Het is actief in alle tijden van je levensloop, van zelfs vóór de geboorte tot aan het sterven. Het speelt een belangrijke beschermende rol en is van vitaal belang in het evenwicht houden van de homeostase. Homeostase is het geheel van de fysiologische processen die het dynamische evenwicht van alle functies in het lichaam in stand houdt, alsook het vermogen van het lichaam dit evenwicht te behouden, ondanks omgevingsinvloeden. Ziekte kan beschouwd worden als een verstoring van dit uitgebalanceerd systeem en zelfregulerend proces.

Endocannabinoïden zijn neuroprotectief en beschermen tegen verschillende soorten van cellulaire stress of stressoren.

Het endocannabinoïde systeem (ECS) kan worden gedefinieerd als een systeem van regulering en actieve modulering op tenminste drie niveaus: mentaal, neurologisch en immunologisch. Een bekende ECS onderzoeker, Vincenzo Di Marzo, drukte het uit in vijf woorden: "relax - eat - sleep - forget - protect".

Anders gezegd: relax (vb., verminderen van pijn, spasmen), eten, slapen, vergeten (vb. posttraumatisch), beschermen van het zenuwstelsel. Echter het ECS is geen eenvoudig en lineair systeem maar een **uiterst C-O-M-P-L-E-X** systeem !!!

Gebaseerd op de receptorlokalisatie, werd het endocannabinoïde systeem verondersteld betrokken te zijn bij een groot aantal fysiologische processen, waaronder motorische controle, het geheugen en het leren, de perceptie van pijn, de regulatie van het energetisch evenwicht en gedrag als voedselinname. Andere functies van het endocannabinoïden systeem, in de normale fysiologie, kunnen verband houden met endocriene functies, vasculaire responsen, modulatie van het immuunsysteem en neuroprotectie.

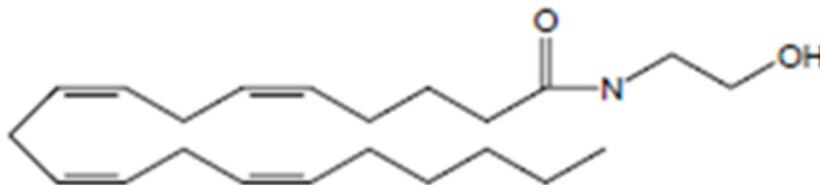
2.2.2 Hoe werd het endocannabinoïde systeem ontdekt?

Het begon vooral met het team van Raphael Mechoulam (professor in Medicinale chemie van de "Hebrew University of Jerusalem") die onderzoek deed op het werkingsmechanisme van de cannabisplant. In 1964 werd THC voor het eerst geïsoleerd. De THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) is de actieve stof in cannabis die voor het "high" gevoel zorgt bij het roken van cannabis. Enkele jaren later werd deze stof voor het eerst gesynthetiseerd. Men dacht vroeger dat THC een niet specifieke activiteit had, dat het ergens oploste in de

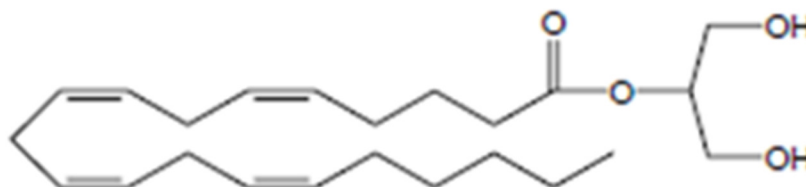
membranen en zo de werking van onze hersenen verstoort, ergens zoals alcohol dat doet. Deze opvatting was echter compleet fout, want twee decades later (1988) werd een eerste cannabisreceptor ontdekt die men de naam CB1 gaf. Niet veel later ontdekte men een tweede cannabisreceptor die men de naam CB2 gaf. Men heeft deze receptoren de naam cannabisreceptoren gegeven omdat precies de specifieke cannabis-componenten, de cannabinoïden, zich erop aanhechten. Deze cannabinoïden komen alleen in de cannabisplant voor en nergens anders in de natuur. Welnu, men heeft in ons lichaam geen receptoren omdat er ergens planten bestaan die daarop kunnen inwerken. Receptoren in ons lichaam bestaan omdat ons lichaam stoffen aanmaakt die het ergens en op een bepaald moment nodig heeft. Dus werd er gezocht naar lichaamseigen stoffen die op die cannabisreceptoren inwerken.

In 1992 werd het eerste endo- (endogene) cannabinoïde gevonden, namelijk arachidonoylethanolamide (of afgekort AEA). Deze stof werd gevonden in de hersenen van het varken en werd omgedoopt in de naam "Anandamide" wat in het Sanskriet "opperste vreugde" betekent; een verwijzing naar de grote vreugde bij het vinden van deze molecule. In 1995 werd een tweede endocannabinoïde gevonden. Deze heeft de wetenschappelijke naam arachidonoylglycerol, of afgekort 2-AG en werd gevonden in de darmen van de hond. Intussen werden nog andere endocannabinoïden geïsoleerd. Deze moleculen hebben een verschillende chemische structuur ten opzichte van de plant-cannabinoïden. Dat is eigenaardig omdat beide componenten precies hetzelfde doen, namelijk zich binden op de specifieke receptoren. Alle endocannabinoïden zijn derivaten van meervoudig onverzadigde vetzuren. Ze zijn buitengewoon belangrijk omdat ze via hun cannabinoïdreceptoren interageren met het al dan niet afgeven van andere neurotransmitters. Het zijn dus heel belangrijke spelers in ons lichaam. Ze worden alleen ter plaatse op aanvraag geproduceerd (dit in tegenstelling tot andere neurotransmitters die zich al opgestapeld bevinden in de vesikels) en vrijgegeven wanneer het nodig is. Daarna worden ze weer vlug door specifieke afbraakenzymen afgebroken. Cannabinoïden zijn zeer vetoplosbare moleculen.

Structuurformule van Anandamide (arachidonoylethanolamide)



Structuurformule van 2-AG (arachidonoylglycerol)



2.2.3 Waar bevinden de cannabinoïde receptoren zich in het lichaam?

De CB1-receptor komt voornamelijk voor in het centraal zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg). Op het niveau van de hersenen is de verdeling van CB1 bijzonder uitgesproken in de regio's die verantwoordelijk zijn voor motorische coördinatie en beweging (bijvoorbeeld het cerebellum, de basale ganglia, waarvan in het bijzonder het striatum en substantia nigra), in regio's verantwoordelijk voor aandacht en complexe cognitieve functies zoals beoordeling (bijvoorbeeld de cerebrale cortex), voor leren, geheugen (hippocampus) en emoties (o.a. de amygdala) alsook in zones verantwoordelijk voor pijnregulering (bepaalde delen van het ruggenmerg evenals belangrijke centrales van de pijnstructuren). Ze komen minder voor in de hersenstam die verantwoordelijk is voor ademhaling en bloedcirculatie. Dit laatste verklaart waarom er geen gerelateerde acute sterfgevallen aan cannabisgebruik zijn geconstateerd. CB1-receptoren zijn ook aanwezig in kleinere hoeveelheden in sommige organen en perifere weefsels, waaronder endocriene klieren, speekselklieren, leukocyten, milt, hart en een deel van het reproductieve, urinaire en gastro-intestinaal systeem. In tegenstelling tot CB1 worden CB2-receptoren voornamelijk perifeer gevonden. Ze zijn voornamelijk aanwezig in immuun-gerelateerde cellen, waaronder leukocyten, milt en tonsillen, hematopoëtische stamcellen in het beenmerg, alsook in de pancreas. Ze zijn ook in het CZS geïdentificeerd, zij het dan in lage concentraties, in het bijzonder op glia- en microgliacellen.

De rol van cannabinoïdereceptoren is in essentie het reguleren van de afgifte van andere chemische boodschappers. CB1-receptoren interfereren met de afgifte van bepaalde neurotransmitters en hun activering beschermt het centraal zenuwstelsel tegen overstimulatie of supra-inhibitie geproduceerd door andere neurotransmitters. Aan de andere kant hebben CB2-receptoren voornamelijk een perifere werking met immuunmodulerende activiteit. Een van de functies van cannabinoïde receptoren in het immuunsysteem is de modulatie van de afgifte van cytokinen, eiwitmoleculen die verantwoordelijk zijn voor de regulatie van de immuunfunctie en de ontstekingsreacties. Maar verrassend genoeg duikt de CB2-receptor op in de hersenen tijdens bepaalde ziektes of hersentrauma's. Heel zeker maakt de CB2-receptor deel uit van een beschermend mechanisme. Om te overleven hebben we beschermende systemen in ons lichaam. Het immuunsysteem is er één van en beschermt ons tegen bacteriën, virussen en andere vreemde lichaamseiwitten.

Het endocannabinoïde systeem is een ander beschermend systeem om bepaalde schades te verminderen en werkt via zijn specifieke receptoren zoals de CB2 en de CB1. Naast deze twee vooraanstaande cannabinoïde receptoren is er nog een derde cannabinoïde receptor gevonden, gekend onder de naam GPR55. Deze cannabinoïde receptor is wijd verspreid in de hersenen, vooral in het cerebellum. Ze is ook aanwezig in het jejunum (middelste deel van de dunne darm) en het ileum (kronkeldarm) alsook in de osteoclasten en osteoblasten die instaan voor de botaanmaak en botafbraak. De activiteit van deze specifieke receptor leidt tot de stimulatie van rhoA, cdc42 en rac1. Deze drie verschillende proteïnen zijn betrokken in vele cellulaire processen, zoals onder andere de celcyclus, de celtransformatie, de celmigratie, de endocytose (speciale opname van stoffen doorheen de celmembraan in de cel) en nog vele andere celfuncties. Ze vormen een belangrijke factor in het ontstaan en de progressie van kankercellen; deze paden worden volop onderzocht in kankeronderzoek.

De uitgebreide werking of invloed van het endocannabinoïde systeem over een groot aantal fysiologische processen, heeft mede te maken met de synergetische werking op de vanilloïd-receptoren. De vanilloïd-receptoren bestaan uit eiwitten die behoren tot de familie ion-kanalen (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5 en TRPV6). Ze situeren zich zowel in het centrale als het perifere zenuwstelsel waar ze de neuronale depolarisatie bevorderen, ze verhogen neuronale afvuring en de synaptische activiteit. Daarnaast hebben deze receptoren tevens invloed op de vasculaire druk (voorkomt hypertensie), reguleren ze lichaamstemperatuur, pijngewaarwording, hormonale regulatie, osmoregulatie en

neurotransmissie. Dit doen ze direct als indirect in nauwe samenwerking met het endocannabinoïde systeem. Eveneens heeft de activiteit van deze vanilloïd-receptoren invloed op het afbraakproces van de endocannabinoïden.

2.2.4 Het belang van de rol van endogene cannabinoïden in de ontwikkeling van de hersenen.

Naast de bekende betrokkenheid bij bepaalde lichamelijke functies, speelt het endocannabinoïde systeem een belangrijke rol in de fundamentele processen van de ontwikkeling. Recente aanwijzingen duiden erop dat endocannabinoïden tussenkomen gedurende de neurologische ontwikkeling. Vanaf het begin van de neurologische ontwikkeling (pre- en postnataal) speelt het een essentiële rol in het aanleggen, het organiseren en het onderhoud van synapsen (verbindingen tussen neuronen). Ze zijn betrokken bij de controle van de neurogenese, bij de proliferatie van neurale voorlopers, bij de migratie en bij de fenotypische specificatie van onrijpe neuronen en aldus beïnvloeden ze de vorming van complexe neuronale netwerken. CB1-receptoren verschijnen tijdens de vroegste stadia van de hersenontwikkeling en zijn gelegen in gebieden met witte stof, d.w.z. gebieden die zijn samengesteld uit de axonen van de neuronen en in gebieden van celproliferatie. De atypische tijdelijke lokalisatie van de cannabinoïde CB1-receptoren tijdens de perinatale periode suggereert een specifieke betrokkenheid van het endocannabinoïdesysteem bij de ontwikkeling van de hersenen. Bovendien is de aanwezigheid van CB1-cannabinoïde-receptoren tijdens de ontwikkeling van de hersenen in verband gebracht met neuroprotectieve effecten tijdens de rijping van het CZS (centraal zenuwstelsel) en zijn functies. De dichtheid van CB1-receptoren neemt progressief toe tijdens de postnatale ontwikkeling, met de piek vlak voor het begin van de puberteit. De cannabinoïde CB1-receptorniveaus nemen daarna af tot het de waarden voor volwassenen heeft bereikt. De afgifte van endogene cannabinoïden regelt de synaptische plasticiteit, dat wil zeggen het vermogen van het zenuwstelsel om de efficiëntie van de synapsen te wijzigen, nieuwe synapsen aan te maken en enkele te elimineren. Dit alles in veel hersengebieden, inclusief de neocortex, de hippocampus, het cerebellum en de basale ganglia.

2.2.5 Algemene conclusie

Het endocannabinoïde systeem op zichzelf en zijn interactie met de vanilloïd-receptoren wijst allemaal naar een heel complex systeem van liganden, receptoren, enzymen en transporters die vele functies uitvoeren. De specifieke en eigenaardige retrograde-regulerende werking van het endocannabinoïde systeem is uitermate belangrijk voor het handhaven van een gebalanceerde neuronale activering en de homeostase.

Referenties

- AC., H. (2005). *Cannabinoid receptor signaling*. Handbook of Experimental Pharmacology Alvin Berger, G. C. (2001). *Anandamide and diet: Inclusion of dietary arachidonate and docosahexaenoate leads to increased brain levels of the corresponding N-acylethanolamines in piglets*. PNAS.
- Amol M. Patwardhana, P. E. (2009). *Activation of TRPV1 in the spinal cord by oxidized linoleic acid metabolites contributes to inflammatory hyperalgesia*. Departments of a Endodontics and Pharmacology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX 78229.
- Ann P. Wheeler A.B, A. J. (2004). *Why three Rho proteins? RhoA, RhoB, RhoC, and cell motility*. London W1W 7BS, United Kingdom: Laboratory of Cellular Molecular Biology, Ludwig Institute for Cancer Research,.
- Cabral GA, S. A. (2005). *Effects on the immune system*. Department of Microbiology and Immunology, : Handbook of Experimental Pharmacology.
- Chen*, K. L. (2013). *Dynamic functions of RhoA*. Lexington, KY USA: University of Kentucky;.
- Christopher M. Henstridge, N. A. (2008). *The GPR55 ligand 1- α -lysophosphatidylinositol promotes RhoA-dependent Ca²⁺ signaling and NFAT activation*. Centre for Neuroscience, Ninewells Hospital and Medical School, Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University of Graz,.
- Daniel A. Ryskamp, S. R. (2014). *TRPV1 and Endocannabinoids: Emerging Molecular Signals that Modulate Mammalian Vision*. Salt Lake City, UT 84132, USA; E-Mails: Department of Ophthalmology & Visual Sciences, Moran Eye Institute, University of Utah School of Medicine, .
- David Panikashvili, C. S.-S. (2001). *An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury*. Pages 527-531: Letters to Nature.
- DG Johns, D. B.-L. (2007). *The novel endocannabinoid receptor GPR55 is activated by atypical cannabinoids but does not mediate their vasodilator effects*. King of Prussia, PA, USA; : GlaxoSmithKline, Cardiovascular and Urogenital Center for Excellence in Drug Discovery.
- E Ryberg, N. L.-O. (2007). *The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor*. Molndal, Sweden: Department of Lead Generation, AstraZeneca R&D, .
- Fride, E. (2002). *Cannabinoids and Feeding: The Role of the Endogenous Cannabinoid Systemes a Trigger for Newborn Suckling*. Women and Cannabis: Medicine, Science, and Sociology.
- (2007). *GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current*. Seattle, WA 98195; USA: Departments of *Physiology and Biophysics and ¶Anesthesiology and †Neurobiology and Behavior Graduate Program, University of Washington.
- Guindon J, H. A. (2008). *Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain*. British Journal of Pharmacology.
- Helen E. Gibson, J. G. (2008). *TRPV1 channels mediate long-term depression at synapses on hippocampal interneurons*. Department of Molecular Pharmacology, Physiology and Biotechnology, Brown University, Providence, RI 02912, U.S.A: National Institute of Health.
- Hernán A. Navarro, J. L. (2009). *Positive allosteric modulation of the human cannabinoid (CB1) receptor by RTI-371, a selective inhibitor of the dopamine transporter*. 1RTI International, Research Triangle Park, NC, USA, and 2 Howard Associates, LLC, Research Triangle Park, NC, USA: British Journal of Pharmacology
- Hilary Highfield Nickols, M. P. (2014). *Development of allosteric modulators of GPCRs for treatment of CNS disorder*. Vanderbilt University, Nashville, TN, 37232, USA : Division of Neuropathology, Department of Pathology, Microbiology and Immunology,.

- Hiroyuki Watanabe, J. B. (2002). *Activation of TRPV4 Channels (hVRL-2/mTRP12) by Phorbol Derivatives*. Department of Physiology, Campus Gasthuisberg, KU Leuven, B-3000 Leuven, Belgium, §Neurology CEDD and Discovery Research, GlaxoSmithKline, CM195AW Harlow, United Kingdom and the ¶Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität des Saarlandes, Germany; The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.
- J.P.H. Schoeber, J. H. (2007). *Concerted action of associated proteins in the regulation of TRPV5 and TRPV6*. Department of Physiology, NCMLS (Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences), Radboud University Nijmegen Medical Centre, Geert Grooteplein Zuid 26-28, 6525 GA Nijmegen, The Netherlands.
- Jacqueline L. Blankman, G. M. (2009). *A Comprehensive Profile of Brain Enzymes that Hydrolyze the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol*. Pages 1347-1356: Chemistry and Biology volume 14.
- Jeannie Hwang, a. C. (2011). *Enhancement of endocannabinoid signaling by fatty acid amide hydrolase inhibition: A neuroprotective therapeutic modality*. US National Library of Medicine National Institutes of Health.
- Jessica A. Fawley, M. (2014). *Cannabinoid1andTransientReceptorPotentialVanilloid1 Receptors Discretely Modulate Evoked Glutamate Separately from Spontaneous Glutamate Transmission*. Oregon Health and Science University, Portland, Oregon 97239: Department of Physiology and Pharmacology.
- Johannes Fuss, a. J. (2015). *A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice*. US National Library of Medicine National Institutes of Health.
- Jun Wang, b. N. (2009). *Biology of endocannabinoid synthesis system*. Pages 112–119: Prostaglandins & Other Lipid Mediators.
- Lauren S. Whyte, a. E. (2009). *The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo*. Aberdeen AB25 2ZD, United Kingdom; Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen,.
- Luciano De Petrocellis, A. S. (2012). *A re-evaluation of 9-HODE activity at TRPV1 channels in comparison with anandamide: enantioselectivity and effects at other TRP channels and in sensory neu*. 1 Endocannabinoid Research Group, Istituto di Cibernetica, CNR, Pozzuoli (Naples), Italy, 2 Endocannabinoid Research Group, Istituto di Chimica Biomolecolare, CNR, Pozzuoli (Naples), Italy, and Department of Pain Pharmacology, Institute of Pharmacology, Poland: British Journal of Pharmacology.
- Luciano De Petrocellis, M. G. (2004). *The endocannabinoid system: a general view and latest additions*. British Journal of Pharmacology.
- M. Cui, P. H.-H. (2006). *TRPV1 Receptors in the CNS Play a Key Role in Broad-Spectrum Analgesia of TRPV1 Antagonists*. Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois 60064-6123, USA: Neuroscience Research, Global Pharmaceutical Research and Development,.
- M.A. De Luca M. Solinas Z. Bimpisidis, S. G. (2012). *CANNABINOID FACILITATION OF BEHAVIORAL AND BIOCHEMICAL HEDONIC TASTE RESPONSES*. 3 Institut de Biologie et Physiologie Cellulaires, CNRS UMR 6187, University of Poitiers, France; 5 CNR, Institute of Neuroscience, Cagliari Section; 4 Preclinical Pharmacology Section, Intramural Research Program, National Institute on Drug Abuse, NIH, DHHS, : 1Department of Toxicology, University of Cagliari, Italy; 2INN, National Institute of Neuroscience and Centre of Excellence "Neurobiology of Addiction".
- Maria Grazia Cascio, A. M. (2004). *A structure–activity relationship study on N-arachidonoyl-amino acids as possible endogenous inhibitors of fatty acid amide hydrolase*. Pages 192–196: Biochemical and Biophysical Research Communications.
- Martin Häring., N. K. (2011). *Circuit Specific Functions of Cannabinoid CB1 Receptor in the Balance of Investigatory Drive and Exploration*. Institute of Physiological Chemistry, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany.

- Matthew N. Hill, R. J. (2010). *Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation*. Departments of a Psychology and b Cellular and Physiological Sciences, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada V6T1Z3; and Department of Pharmacology and Toxicology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI 53226.
- Nagore Puent, Y. C. (2011). *Polymodal activation of the endocannabinoid system in the extended amygdala*. 5 Université de la Méditerranée UMR S901, France. 6 INMED, Marseille, France. 7 UMR CNRS 7241/INSERM U1050, Center of Interdisciplinary Research in Biology, College de France, Paris, France.: Neurocentre Magendie, Bordeaux Cedex, France. 2 University of Bordeaux, Bordeaux, France. 3Department of Neurosciences, Faculty of Medicine and Dentistry, Basque Country University, Leioa, Spain. 4 INSERM U901, Marseille, France. .
- Narender R. Gavva, A. W. (2007). *The Vanilloid Receptor TRPV1 Is Tonicly Activated In Vivo and Involved in Body Temperature Regulation*. Departments of 1 Neuroscience, 2 Pharmacokinetics and Drug Metabolism, 3 Toxicology, 4 Pharmaceutics, 5 Protein Sciences, and 6 Chemistry Research and Discovery, Amgen, Thousand Oaks, California 91320-1799: The Journal of Neuroscience.
- Nephi Stella, P. S. (1997). *A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation*. Pages 773-778: Nature 388.
- Ning Qin, M. P. (2008). *TRPV2 Is Activated by Cannabidiol and Mediates CGRP Release in Cultured Rat Dorsal Root Ganglion Neurons*. Analgesics Team, East Coast Research and Early Development, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Spring House Pennsylvania,USA: The Journal of Neuroscience.
- Pal Pacher), S. B. (2004). *Blood pressure regulation by endocannabinoids and their receptors* . MD 20892-8115, USA: Laboratory of Physiologic Studies, National Institute on Alcohol Abuse & Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, .
- Pál Pacher, S. B. (2006). *The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy*. Pharmacological Reviews.
- Parsons, N. S. (2011). *Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity and addiction related behavior*. Committee on the Neurobiology of Addictive Disorders, The Scripps Research Institute, 10550 N.Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA: National Institute of Health Neuropharmacology.
- Pertwee, R. (2006). *The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview*. School of Medical Sciences, Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Foresterhill, Aberdeen, Scotland, UK: International Journal of Obesity.
- Pertwee, R. (2008). *The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: D9-tetrahydrocannabinol cannabidiol and D9-tetrahydrocannabivarin*. School of Medical Sciences, Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, UK: British Journal of Pharmacology.
- Pertwee, R. (2014). *The handbook of cannabis*. Oxford: Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen,UK.
- Pistis, M. M. (2012). *Hub and switches: endocannabinoid signalling in midbrain dopamine neurons*. Department of Biomedical Sciences, University of Cagliari, C.N.R. Neuroscience Institute,09042 Monserrato, Cagliari, Italy.
- Professor Ester Frideri, P. (2004). *The Endocannabinoid-CB Receptor System:Importance for development and in pediatric disease*. Pages 24–30: Neuroendocrinology 25.
- R. G. Pertwee, A. C. (2010). *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB1 and CB2*. Biomedical Sciences, University of Nottingham Medical School, Nottingham, United Kingdom (S.P.H.A.);Endocannabinoid Research Group, Division of Pharmacology “L Donatelli,” Department of Experimental Medicine, Second University of Naples, Naples, Italy: School of Medical Sciences, Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Foresterhill, Aberdeen, United Kingdom (R.G.P., R.A.R);Department

of Physiology and Pharmacology, Wake Forest University Health Sciences, Winston-Salem, North Carolina (A.C).

- Ross, R. A. (2005). *Endocannabinoids and vanilloid TRPV1 receptors*. Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZD, Scotland, UK: School of Medical Sciences, Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen.
- Ross, R. A. (2009). *The enigmatic pharmacology of GPR55*. AB25 2ZD, Scotland, UK: Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen,.
- Russo, E. (2003). *Clinical endocannabinoid Deficiency*. 2235 Wylie Avenue, Missoula, MT 59802, USA: G.W Pharmaceuticals.
- S Maione, L. D. (2007). *Analgesic actions of N-arachidonoyl-serotonin, a fatty acid amide hydrolase inhibitor with antagonistic activity at vanilloid TRPV1 receptors*. British Journal of Pharmacology.
- Scutt A, W. E. (2007). *Cannabinoids stimulate fibroblastic colony formation by bone marrow cells indirectly via CB2 receptors*. p50-59: Calcified Tissue International.
- T. P. Dinh, D. C. (2002). *Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation*. Pages 10819–10824: PNAS volume 9.
- T. Sugiura, S. K. (1995). *2-Arachidonoylglycerol: A Possible Endogenous Cannabinoid Receptor Ligand in Brain*. Pages 89–97: Biochemical and Biophysical Research Communications.
- Vincenzo Di Marzo, C. S. (2000). *Levels, Metabolism, and Pharmacological Activity of Anandamide in CB1 Cannabinoid Receptor Knockout Mice: Evidence for Non-CB1, Non-CB2 Receptor-Mediated Actions of Anandamide in Mouse Brain*. Journal of Neurochemistry.
- Wolfgang Liedtke, Y. C.-R. (2000). *Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VROAC), a candidate vertebrate osmoreceptor*. Laboratory of Molecular Genetics, Laboratory of Sensory Neuroscience, Laboratory of Molecular Biophysics, Howard Hughes Medical Institute, The Rockefeller University, New York, NY 10021: Howard Hughes Medical Institute