

Antynocycpcja obwodowa mediowana przez receptory kanabinoidowe CB₂

CB₂ cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception
Pain 2001 Sept; 93(3): 239–245

T. Philip Malan Jr^a, Mohab M. Ibrahim^a, Hongfeng Deng^b, Qian Liu^b, Heriberto P. Mata^a, Todd Vanderah^a, Frank Porreca^a, Alexandros Makriyannis^b

^aDepartment of Anesthesiology and Pharmacology, University of Arizona, Tucson, USA

^bDepartments of Medicinal Chemistry and Molecular and Cell Biology, The University of Connecticut, Storrs, USA

Abstract: Cannabinoid receptor agonists diminish responses to painful stimuli. Extensive evidence implicates the CB₁ receptor in the production of antinociception. However, the capacity of CB₂ receptors, which are located outside the central nervous system (CNS), to produce antinociception is not known. Using AM1241, a CB₂ receptor-selective agonist, we demonstrate that CB₂ receptors produce antinociception to thermal stimuli. Injection of AM1241 in the hind-paw produced antinociception to a stimulus applied to the same paw. Injection of an equivalent dose of AM1241 into the paw contralateral to the side of testing did not. The antinociceptive actions of AM1241 were blocked by the CB₂ receptor-selective antagonist AM630, but not by the CB₁ receptor-selective antagonist AM251. AM1241 also produced antinociception when injected systemically (intraperitoneally). The antinociceptive actions of systemic AM1241 were blocked by injection of AM630 into the paw where the thermal stimulus was applied, but not the contralateral paw. These findings demonstrate the local, peripheral nature of CB₂ cannabinoid antinociception. AM1241 did not produce the CNS cannabinoid effects of hypothermia, catalepsy, inhibition of activity or impaired ambulation, while this tetrad of effects was produced by the mixed CB₁/CB₂ receptor agonist WIN55,212–2. Peripheral antinociception without CNS effects is consistent with the peripheral distribution of CB₂ receptors. CB₂ receptor agonists may have promise clinically for the treatment of pain without CNS cannabinoid side effects.

Keywords: Cannabinoid receptor; CB₁ receptor; Antagonists

Streszczenie: Agoniści receptora kanabinoidowego zmniejszają reakcję na bodźce bólowe. Wiele dowodów wskazuje na rolę receptora CB₁ w tych reakcjach. Natomiast udział receptorów CB₂ zlokalizowanych poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) pozostaje w antynocycpcji nieznanym. Przy zastosowaniu selektywnego agonisty receptora CB₂ – AM1241 – wykazaliśmy, że receptory CB₂ wywołują antynocycpcję w odpowiedzi na bodźce termiczne. Wstrzyknięcie AM1241 do tylnej łapy wywołuje antynocycpcję w reakcji na bodziec działający na tę samą łapę. Wstrzyknięcie takiej samej dawki AM1241 do łapy przeciwstronnej do miejsca badania, takiego efektu nie wywoływało. Antynocycpcyjne działanie AM1241 było blokowane przez selektywnego antagonistę receptora CB₂, AM630, ale nie przez selektywnego antagonistę receptora CB₁, AM251. Podanie dootrzewnowe AM1241 wywoływało antynocycpcję. Działanie antynocycpcyjne podanego systemowo AM1241 było blokowane przez podanie AM630 do łapy, na którą stosowano bodziec cieplny, ale nie przez jego podanie do łapy przeciwnej. Wyniki te wskazują na miejscowy, obwodowy charakter antynocycpcji mediowanej przez receptory CB₂. AM1241 nie wywoływał ośrodkowych objawów ubocznych typowych dla kanabinoidów, takich jak hipotermia, katalepsja, zahamowanie aktywności lub upośledzenie

ruchliwości, podczas gdy wszystkie one były wywoływane przez podanie mieszanego agonisty receptorów CB₁/CB₂ – WIN55,212–2. Obwodowa antynocycpcja bez objawów związanych z OUN pozostaje w zgodzie z obwodową lokalizacją receptorów CB₂. Z klinicznego punktu widzenia agonści receptora CB₂ stanowią obiecujące związki, które mogą służyć do leczenia bólu bez ośrodkowych objawów niepożądanych występujących po kanabinoidach.

Słowa klucze: Receptor kanabinoidowy; Receptor CB₁; Antagonści