

Gros plan sur les endocannabinoïdes, de nouveaux agents thérapeutiques

Séverine VANDEVOORDE*, Didier M. LAMBERT

Université catholique de Louvain, Unité de Chimie Pharmaceutique et de Radiopharmacie (CMFA), 73-40 avenue E. Mounier 1200 Bruxelles, tél. 02 7647347, severine.vandevoorde@cmfa.ucl.ac.be

Focus on the endocannabinoids, new therapeutic agents

Abstract: *The endogenous ligands of cannabinoid receptors (i.e. the endocannabinoids) exhibit multiple interesting pharmacological properties. Unfortunately, these compounds are rapidly inactivated by enzymatic hydrolysis which prevents their effective medical use. The design of inhibitors of the proteins involved in endocannabinoids degradation is thus a necessary step of the development of endocannabinoids-based therapeutics. The purpose of this article is to present the recent data which confirm the therapeutic potential of the endocannabinoids, and the strategy that we chose to design inhibitors of the enzymes responsible of their degradation.*

Keywords: Cannabis, Endocannabinoids, Fatty Acid Amide Hydrolase.

1. Le cannabis?

Pas seulement une plante aux effets psychotropes !

Cannabis... L'évocation de cette plante herbacée est encore trop souvent exclusivement associée à l'usage récréatif de la marijuana et du haschich. Si, aujourd'hui, les effets psychotropes (qui agissent sur le psychisme, comme calmant ou générateur de trouble) et hallucinogènes du cannabis occupent le haut de l'affiche, il est intéressant de se rappeler que ce ne fut pas toujours le cas et que nos ancêtres mirent plutôt en avant ses propriétés médicinales. L'usage thérapeutique du cannabis est ancestral. Dès 1400 avant notre ère, la civilisation indienne reconnut l'utilité du cannabis comme remède médical et en fit l'une des cinq plantes sacrées de l'« *Atharva veda* ». En 600 avant J.C., le papyrus égyptien d'Ebers témoigna de son efficacité antidépressive et analgésique. Le cannabis fit son apparition dans la pharmacopée chinoise dès le second siècle après J.C., décrit comme remède contre la constipation, les rhumatismes, la malaria et les affections gynécologiques (pour une revue sur l'histoire de l'utilisation thérapeutique du cannabis, voir [1]). Des preuves physiques de l'utilisation du cannabis au quatrième siècle après J.C. furent également rapportées dans la prestigieuse revue *Nature*. Les résidus d'un composé très stable formé par combustion du cannabis furent retrouvés à Beit-Shemesh, près de Jérusalem, dans la tombe d'une adolescente décédée au terme de sa grossesse. La raison de l'utilisation du cannabis demeure inconnue, mais il est suggéré qu'il ait pu être utilisé comme médicament facilitant la délivrance, ou durant le rite funéraire [2].

En 1964, Gaoni et Mechoulam élucidèrent la structure du composé psychoactif majoritaire du cannabis, le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) (Figure 1). Les effets biologiques du Δ^9 -THC sont innombrables. Capable du pire comme du meilleur, il est presque impossible de dresser une liste exhaustive de ses propriétés. Nous ne retiendrons donc ici que les plus marquantes. Anti-émétique, stimulant l'appétit, le Δ^9 -THC est utilisé pour lutter contre les nausées et vomissements provoqués par les traitements de chimiothérapie [3]. Des études rapportent même son efficacité pour promouvoir la prise de poids des patients atteints du SIDA [4]. C'est d'ailleurs pour ces indications que le Δ^9 -THC est actuellement prescrit chez l'homme, sous forme de deux spécialités pharmaceutiques, le Marinol® (Δ^9 -THC synthétique dispersé dans l'huile de sésame) et le Cesamet® (un cannabinoïde synthétique). Le Δ^9 -THC provoque également une diminution de la pression intraoculaire (qui pourrait se révéler efficace dans le traitement du glaucome) et exerce une activité bronchodilatatrice (qui pourrait être utile dans le traitement de l'asthme). Dans les cas de sclérose en plaques, le cannabis est souvent plébiscité par les patients comme le seul remède capable d'inhiber les maux réfractaires aux autres thérapies. Plusieurs études ont confirmé la pertinence de ces témoignages, pointant une amélioration de la qualité de vie des consommateurs de cannabis, qui souffrent moins de la spasticité, des douleurs musculaires, d'anxiété, de dépression, de douleurs faciales, de constipation et d'incontinence [5]. Enfin, le Δ^9 -THC est également un anti douleur très efficace, similaire en efficacité à la codéine, il présente le grand avantage de conserver une activité analgésique même dans les modèles de douleurs chroniques neuropathiques, dans lesquels les opioïdes deviennent inefficaces, suite à la déplétion de leurs récepteurs cibles dans ces conditions [6]. Cichewicz et Welch démontrèrent récemment qu'une combinaison de faibles doses de morphine et Δ^9 -THC est aussi efficace contre la douleur qu'une forte dose de morphine, sans provoquer les signes de tolérance et de dépendance observés chez les patients traités par la morphine [7].

Structure du Δ^9 -tétrahydrocannabinol, composant psychoactif du cannabis



Le cannabis serait-il la panacée ? Hélas ! Bon nombre d'effets indésirables viennent noircir le tableau de ses propriétés bénéfiques. Le Δ^9 -THC provoque de multiples effets psychologiques, tels l'euphorie, la dysphorie, la perception sensorielle exacerbée, l'altération de la perception de l'espace et du temps, l'ataxie et les troubles de la mémoire. Il provoque également une inquiétante chute de la réponse immunitaire, ainsi qu'une altération des fonctions reproductrices, tant chez l'homme que chez la femme

(citons, entre autres, la réduction des taux plasmatiques de testostérone et la suppression de la spermatogenèse chez l'homme, l'allongement des cycles, l'inhibition de la progestérone et l'augmentation des risques de fausses couches chez la femme). Ces multiples effets sont autant de barrières à l'utilisation thérapeutique généralisée du cannabis.

2. La famille des endocannabinoïdes

Les différents effets du cannabis sont régis par deux récepteurs cannabinoïdes, appartenant à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G. Le récepteur cannabinoïde CB₁, cloné en 1990, est principalement exprimé dans le système nerveux central, les poumons, la vessie, le cœur, l'utérus, les testicules et le système nerveux entérique du tractus gastro-intestinal. Le second récepteur cannabinoïde CB₂, cloné en 1993, est présent exclusivement dans les tissus périphériques, tels que la rate, le pancréas, les amygdales, la moelle osseuse, les leucocytes et les cellules immunitaires. Une étude récente a cependant montré l'émergence des récepteurs CB₂ dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, alors que ce récepteur est totalement absent des cerveaux sains[8]. La découverte de ces récepteurs a très rapidement lancé la recherche des molécules endogènes capables de les activer. En effet, il était logique de penser que la nature ne nous avait pas uniquement doté de récepteurs afin de ressentir les effets provoqués par une plante ! Un système complet devait exister, composé de récepteurs biologiques, de ligands endogènes, et de protéines capables de les détruire afin d'arrêter le signal qu'ils provoquent sur leurs récepteurs.

A ce jour, six membres de la famille des endocannabinoïdes (les ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes) ont été purifiés et caractérisés. L'anandamide, ou arachidonoyléthanolamide (Figure 2) fut isolée du cerveau par l'équipe de William Devane en 1992. L'anandamide partage certaines propriétés du Δ^9 -THC, et active les deux récepteurs CB₁ et CB₂. Administrée de façon exogène chez l'animal, l'anandamide a un effet analgésique (pour une revue sur les effets analgésiques de l'anandamide, voir [6]), un effet anticonvulsivant, et accroît l'appétit. Son potentiel antiprolifératif a également été mis en évidence lors de tests *in vitro* sur lignées de cellules cancéreuses (pour une revue sur les effets antiprolifératifs de l'anandamide, voir [9]). Trois ans après la découverte de l'anandamide, le 2-arachidonoylglycérol (ou 2-AG) (Figure 2) fut détecté dans l'intestin et le cerveau, où il est présent en bien plus grandes quantités (de l'ordre de 170 fois plus) que l'anandamide [10]. Comme l'anandamide, le 2-AG active les deux types de récepteurs CB₁ et CB₂. Hypotenseur, neuroprotecteur, stimulant l'appétit, le 2-AG s'est également montré efficace *in vitro* en tant qu'inhibiteur de la prolifération de cellules du cancer du sein et de la prostate, et *in vivo* pour atténuer les signes de « manque » provoqués par la naloxone (un antagoniste, donc un bloquant du récepteur de la morphine) chez les souris rendues dépendantes à la morphine. Les quatre derniers membres de la famille des endocannabinoïdes ont été découverts plus récemment, et sont encore peu caractérisés. Le noladin éther (Figure 2) est un composé neuroprotecteur qui active sélectivement le récepteur CB₁, mais son existence endogène a récemment été remise en question. La virodhamine (*O*-arachidonoyléthanolamide Figure 2), isolée du cerveau, active les deux récepteurs cannabinoïdes avec cependant une préférence pour

le récepteur CB₂. La *N*-arachidonoyldopamine (NADA, Figure 2) est un ligand sélectif du récepteur CB₁ aux propriétés antiprolifératives. Elle fut isolée du cerveau et des ganglions de l'épine dorsale. Enfin, l'oléamide (Figure 2) est un ligand CB₁ à l'action hypnotique et anticonvulsivante.



Figure 2.
Structure des six endocannabinoïdes connus à ce jour

En plus de ces six ligands endocannabinoïdes existent des lipides apparentés en structure, mais dépourvus d'affinité pour les récepteurs cannabinoïdes. Ainsi, le stéaroyléthanolamide (Figure 3) est un homologue de l'anandamide qui induit des effets similaires en terme d'analgésie, notamment, sans pour autant se lier aux récepteurs cannabinoïdes. Le palmitoyléthanolamide (PEA, Figure 3) est un composé intrigant. Anti-inflammatoire, anticonvulsivant, antiprolifératif, le PEA est totalement dépourvu d'affinité pour les récepteurs cannabinoïdes, mais son action analgésique est cependant inhibée par la co-administration d'un antagoniste (un composé bloquant) du récepteur CB₂ (pour une revue sur les effets du PEA, voir [11]). Enfin, l'oléoyléthanolamide (OEA, Figure 3) est un composé anorexigène sans affinité pour les récepteurs cannabinoïdes.

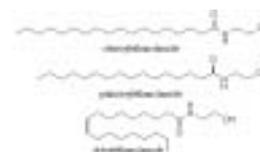


Figure 3.
Structure des trois composés apparentés aux endocannabinoïdes

Dans les exemples cités plus haut, les effets induits par les endocannabinoïdes étaient observés après leur administration exogène. Mais ces dernières années ont vu l'émergence de nouvelles méthodes permettant de doser les concentrations endogènes en endocannabinoïdes dans divers organes, notamment par utilisation des techniques de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou de chromatographie gazeuse (GC) couplées à la spectrométrie de masse. Ces moyens ont permis de comparer les taux endogènes d'endocannabinoïdes dans différentes situations pathologiques. Une augmentation des taux endogènes d'anandamide, de PEA et de 2-AG a ainsi pu être mise en évidence au niveau de la colonne vertébrale de souris présentant un modèle de sclérose en plaques. En confirmant l'amélioration de la spasticité suite à l'administration exogène de ces mêmes composés, le groupe de David Baker attribua leur augmentation, dans le modèle de la sclérose en plaques, à une réponse « défensive » de l'organisme contre les symptômes de cette pathologie [12]. L'équipe de Vincenzo Di Marzo accomplit un travail similaire en étudiant certains types de cancers du côlon. L'analyse de tissus intestinaux de patients atteints d'adénomes et de carcinomes colorectaux révéla des taux élevés d'anandamide et de 2-AG. *In vitro*, ils purent confirmer le rôle bénéfique de ces endocannabinoïdes dans l'inhibition de ces types de cancer [13]. La seule vue de ce dernier exemple suffit à mettre en lumière l'importance des endocannabinoïdes comme possibles agents thérapeutiques, voire même comme agents de dépistage, « marqueurs » de l'existence de cellules cancéreuses.

Dès lors, les endocannabinoïdes seraient-ils la réponse toute trouvée vers une thérapie « cannabinoïde » exempte des effets secondaires du cannabis ? Hélas, ici aussi, la situation n'est malheureusement pas si simple. Pourtant, les rapports relatant l'apparition d'effets secondaires graves ou insupportables suite à l'utilisation d'endocannabinoïdes sont rares. Le problème est donc ailleurs. L'utilisation efficace des endocannabinoïdes est fortement limitée par leur durée de vie extrêmement courte dans l'organisme. Leur temps d'action en est dès lors limité, et nécessite des administrations répétées lorsqu'un effet à long terme est requis. Dans l'organisme, les endocannabinoïdes subissent une hydrolyse enzymatique très rapide. A ce jour, trois enzymes responsables de la dégradation des endocannabinoïdes sont connues, il s'agit de la Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH), qui hydrolyse principalement l'anandamide, de la *N*-palmitoylethanolamine-selective acid amidase (NPAA), qui hydrolyse principalement le PEA et de la Monoglyceride lipase (MAG), qui hydrolyse le 2-AG. Nous nous contenterons ici de parler de la première, car si les données disponibles sur la FAAH sont aujourd'hui pléthoriques, il n'en est pas de même pour ses deux « cousines ». Les connaissances sur la NPAA en sont aujourd'hui à leurs premiers pas (voir [14] pour sa caractérisation, et [15], [16] pour ses premiers inhibiteurs décrits), mais l'intérêt porté à la MAG dans le domaine cannabinoïde n'en est lui qu'à ses premiers balbutiements, en dépit du fait que cette enzyme fut isolée et connue de nombreuses années avant la FAAH et la NPAA (pour une revue détaillée sur ces trois enzymes, voir [17]). Nous avons également choisi délibérément de ne pas aborder les données relatives à l'existence des protéines de capture, responsables présumées du transport des endocannabinoïdes vers leurs enzymes de dégradation. Le lecteur intéressé par cette protéine importante, mais pas encore clonée, du système cannabinoïde trouvera des informations dans les revues [17] et [18]. Quoiqu'il en soit, ces protéines sont aujourd'hui des cibles de choix pour les groupes de recherche qui désirent promouvoir la thérapie par les endocannabinoïdes, et la synthèse d'inhibiteurs puissants et sélectifs passe nécessairement par une connaissance accrue de celles-ci.

3. La Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH)

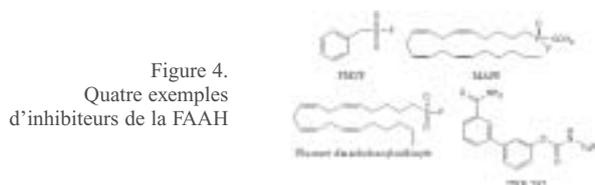
3.1. Généralités sur la FAAH

Comme nous l'avons dit plus haut, la FAAH hydrolyse principalement, mais pas sélectivement, l'anandamide. Elle hydrolyse également le stéaroyléthanolamide, le PEA, l'oléoyléthanolamide et l'oléamide. La vitesse avec laquelle ces substrats sont hydrolysés par la FAAH dépend généralement de l'origine de l'enzyme, mais dans tous les cas, l'anandamide reste le substrat préférentiel. Chez l'homme, la FAAH est principalement exprimée dans le pancréas, le cerveau, les reins, le placenta, le foie. Une étude a démontré que son expression au sein de l'utérus de souris était modulée durant la gestation, et récemment, l'équipe de Julian Romero a observé, parallèlement à l'émergence des récepteurs CB₂ dont nous parlions plus haut, une augmentation de l'expression de la FAAH au niveau des plaques neuritiques formées dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer[8]. La FAAH du rat fut clonée en 1996 par l'équipe de Benjamin Cravatt, suivie de peu par le clonage de ses analogues humaine, murine et porcine. La FAAH est constituée de 579 acides aminés et est relativement bien conservée entre les espèces (de l'ordre de 73% d'identité). Les rouages de son mécanisme d'action commencent

à être percés à jour, et seraient principalement constitués d'une triade active composée de deux sérines et d'une lysine. Enfin, sa forme cristallisée a récemment été rapportée chez le rat et constitue un progrès majeur dans la compréhension de son mécanisme d'action, et de sa structure tridimensionnelle.

3.2. Inhibition de la FAAH

Un très grand nombre d'inhibiteurs de la FAAH ont été décrits dans la littérature, le premier fut le PMSF (fluorure de phénylméthanesulfonyl, Figure 4). Son efficacité inhibitrice fut démontrée chez l'animal où une augmentation du taux cérébral d'anandamide fut observée après administration du PMSF. Néanmoins, ce premier inhibiteur présentait le grand désavantage de ne pas agir sélectivement sur la FAAH, mais également sur d'autres protéases. La nécessité d'agents plus sélectifs se fit donc rapidement sentir. Afin d'élaborer ces nouveaux composés, les équipes de recherche se sont inspirées de la structure des substrats de l'enzyme, et suite à quelques modifications, aboutirent, pour ne citer qu'eux, au méthylarachidonoylfluorophosphonate (MAFP) et au fluorure d'arachidonoylsulfonyl (Figure 4). Ici, un autre problème se posa. Ces composés, proches de l'anandamide au niveau structural, conservent une affinité marquée pour les récepteurs cannabinoïdes, et peuvent donc avoir des effets par eux-mêmes sur ceux-ci, effets qui s'additionneraient à ceux de l'anandamide, qui verrait son taux endogène augmenter suite à l'inhibition de la FAAH. Le désavantage majeur de ces composés était donc le manque de contrôle de l'effet engendré sur les récepteurs cannabinoïdes. Le composé URB597 (Figure 4), qui a récemment fait l'objet d'un article dans la revue *Nature Medicine*, évite ces problèmes. Puissant inhibiteur de la FAAH, ce composé est dépourvu d'affinité pour les récepteurs cannabinoïdes. Administré chez l'animal, le composé URB597 a permis d'augmenter les taux cérébraux d'anandamide, et d'induire une action anxiolytique.



Au sein de notre laboratoire, nous nous attachons également à l'élaboration de nouveaux inhibiteurs de la FAAH. Notre approche diffère cependant des précédentes par le choix de nos « chefs de file ». En effet, nous nous sommes inspirés des structures du PEA et de l'OEA (Figure 3) car ces composés présentent le double avantage d'être dépourvus d'affinité pour les récepteurs cannabinoïdes, et d'être également substrats de la FAAH. Nous avons synthétisé un grand nombre de dérivés du PEA et de l'OEA, et confirmé le bien-fondé de notre stratégie. L'ensemble des composés obtenus maintient l'absence d'effet des composés d'origine pour les récepteurs cannabinoïdes, et constitue une source d'inhibiteurs de la FAAH, dont certains se sont révélés très efficaces [19], [20] (voir Figure 5). Cette approche a permis l'obtention de deux composés particulièrement prometteurs. Le premier est aujourd'hui protégé par brevet pour ses propriétés analgésiques, en collaboration avec l'Imperial College de Londres (GB 0403629.9). Le second est actuellement en cours d'évaluation au sein du laboratoire, mais a d'ores et déjà confirmé son action stimulante de l'appétit ainsi que son potentiel analgésique, via un mécanisme impliquant une augmentation des taux d'endocannabinoïdes dans le cerveau.

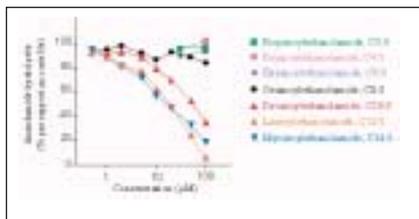
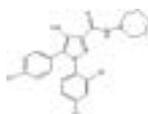


Figure 5. Inhibition de la FAAH par quelques dérivés du PEA. Dans le cas présent, la « tête » éthanolamine du composé d'origine a été conservée, et la longueur de la chaîne carbonée modifiée. On observe l'inhibition, concentration-dépendante, de la FAAH par les dérivés comportant plus de 10 carbones. Image issue de la référence [19].

4. La thérapie par les cannabinoïdes : Futur proche, lointain ou déjà d'actualité ?

Les résultats obtenus jusqu'à présent ne laissent planer aucun doute : le futur verra l'apparition de nouveaux médicaments actifs sur le système cannabinoïde. La firme Sanofi est d'ailleurs sur le point de lancer sur le marché un nouveau composé, AcompliaTM. Sous ce nom commercial se cache le rimonabant ou SR141716A (Figure 6), un composé agoniste inverse (dont l'action peut être vue comme un blocage) du récepteur cannabinoïde CB₁. Ce nouveau médicament sera proposé pour lutter contre l'obésité, et la dépendance au tabac. Mais pensez-vous avoir déjà pris un jour un médicament agissant sur votre système cannabinoïde ? Certainement répondriez-vous par la négative à cette question. Et pourtant ! Certains composés, d'usage parfois courant, viennent de voir leur mécanisme d'action élucidé encore plus en profondeur, et leur lien avec le système cannabinoïde d'être ainsi dévoilé au grand jour ! Il a ainsi été découvert que les composés appartenant à la famille de l'anti-inflammatoire non stéroïdien ibuprofène étaient des inhibiteurs de la FAAH, et que l'augmentation des taux endogènes d'anandamide et de 2-AG qu'ils pouvaient ainsi générer participeraient à leur mécanisme d'action. Peut-être avez-vous un jour subi une intervention qui nécessitait une anesthésie totale. Si c'est le cas, il est fortement probable que vous ayez reçu une injection de « diprivan ». Sous ce nom se dissimule un composé appelé propofol dispersé dans une émulsion permettant son injection. Or, il vient d'être démontré que le propofol est lui aussi un inhibiteur de la FAAH, et qu'il augmente de façon importante et très rapide les taux cérébraux d'anandamide et de 2-AG, qui pourraient dès lors être impliqués dans son action anesthésique, qui peut d'ailleurs être supprimée par l'administration d'un bloquant du récepteur cannabinoïde CB₁ (Pour une revue plus détaillée de ces médicaments courants agissant par le système cannabinoïde, voir [21]). Il est donc indéniable que la thérapie cannabinoïde fait d'ores et déjà partie de notre quotidien !

Figure 6.
Structure du SR141716A ou rimonabant



5. Conclusion

Bien loin de l'idée des simples récepteurs responsables des effets hallucinogènes recherchés par les fumeurs de marijuana, les récepteurs cannabinoïdes révèlent aujourd'hui leurs multiples facettes. En alliance avec leurs ligands endogènes, ils sont impliqués dans de nombreuses fonctions importantes, telles que la suppression de la douleur, la stimulation de l'appétit et de la mémoire, ainsi que la neuroprotection. Un nombre croissant d'études fait état de l'augmenta-

tion des taux endogènes de ligands cannabinoïdes en réponse à une situation pathologique. Il semble donc indispensable aujourd'hui de développer des agents capables d'inhiber les protéines impliquées dans leur dégradation, afin d'augmenter leur durée de vie dans l'organisme, et promouvoir ainsi leurs effets bénéfiques. Plusieurs stratégies sont actuellement utilisées pour parvenir à ce but, et ont d'ores et déjà montré leur efficacité à augmenter de façon substantielle les taux d'endocannabinoïdes, et induire, en conséquence, un effet analgésique, anxiolytique ou stimulateur d'appétit (Figure 7). Ces résultats préliminaires sont autant de promesses de médicaments futurs basés sur le système cannabinoïde, qu'il s'agisse de sa stimulation par l'augmentation des taux endogènes de ses ligands, ou son blocage par des composés comme l'AcompliaTM. En tant que membres actifs de cette mouvance, nous ne pouvons, avec les membres de notre laboratoire, que souhaiter bon vent aux endocannabinoïdes, afin que ceux-ci fassent partie des médicaments de demain.

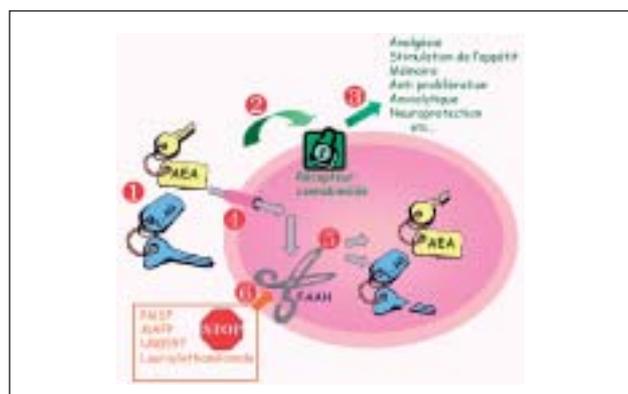


Figure 7. Résumé schématique de l'action de l'anandamide et du 2-arachidonoylglycérol. L'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) (1) activent les récepteurs cannabinoïdes à l'image de clés pour une serrure (2), s'en suivent les effets connus de stimulation de l'appétit, analgésie etc (3). AEA et 2-AG pénètrent dans la cellule par le biais d'un transporteur, que nous avons choisi de ne pas aborder ici (4). Ils sont ensuite hydrolysés par la FAAH (5). Les inhibiteurs de la FAAH bloquent la dégradation des endocannabinoïdes (6), et favorisent donc leur action sur les récepteurs cannabinoïdes et augmentent leurs effets.

Références

1. D.M. Lambert, *J. Pharm. Belg.* **2001**, *56*, 111.
2. J. Zalas, H. Stark, J. Seligman, R. Levy, E. Werker, A. Breuer, R. Mechoulam, *Nature*. **1993**, *363*, 214.
3. A. Niiranen, K. Mattson, *Am. J. Clin. Oncol.* **1987**, *10*, 325
4. J.E. Beal, R. Olson, L. Laubenstein, J.O. Morales, P. Bellman, B. Yangco, L. Lefkowitz, T.F. Plasse, K.V. Shepard, *J. Pain Symptom Manage.* **1995**, *10*, 89
5. P. Consroe, R. Musty, J. Rein, W. Tillery, R. Pertwee, *Eur. Neurol.* **1997**, *38*, 44
6. A.S.C. Rice, W.P. Farquhar-Smith, I. Nagy, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2002**, *66*, 243
7. D.L. Cichewicz, S.P. Welch, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *305*, 812
8. C. Benito, E. Nunez, R.M. Tolon, E.J. Carrier, A. Rabano, C.J. Hillard, J. Romero, *J. Neurosci.* **2003**, *23*, 11136
9. D. Parolaro, P. Massi, T. Rubino, E. Monti, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2002**, *66*, 319
10. Stella N., Schweitzer P., Piomelli D. *Nature* **1997**, *388*, 773
11. Lambert D.M., Vandevoorde S., Jonsson K.-O., Fowler C.J. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 663
12. Baker D., Pryce G., Croxford J.L., Brown P., Pertwee R.G., Makriyannis A., Khanolkar A., Layward L., Fezza F., Bisogno T., Di Marzo V. *EASEB J.* **2001**, *15*, 300
13. Ligresti A., Bisogno T., Matias I., De Petrocellis L., Grazia Cascio M., Cosenza V., D'Argenio G., Scaglione G., Bifulco M., Sorrentini I., Di Marzo V. *Gastroenterology*. **2003**, *125*, 677
14. Ueda N., Yamanaoka K., Yamamoto S. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 35552
15. Vandevoorde S., Tsuboi K., Ueda N., Jonsson K.O., Fowler C.J., Lambert D.M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4373
16. Tsuboi K., Hilligsmann C., Vandevoorde S., Lambert D.M., Ueda N. *Biochem. J.* **2004**, *379*, 99
17. Vandevoorde S., Lambert D.M. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, sous presse
18. Hillard C.J., Jarrarian A. *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *140*, 802
19. Jonsson K.-O., Vandevoorde S., Lambert D.M., Tiger G., Fowler C.J. *Br. J. Pharmacol.* **2001**, *133*, 1263
20. Vandevoorde S., Jonsson K.-O., Fowler C.J., Lambert D.M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1440
21. Fowler C.J. *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 59