

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA

ALINE DE CASTRO SANTOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ENDOCANABINOIDE NO CONDICIONAMENTO CONTEXTUAL A DROGAS
DE ABUSO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

BELO HORIZONTE

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA

**ENDOCANABINOIDE NO CONDICIONAMENTO CONTEXTUAL A DROGAS
DE ABUSO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestra.

Aluna: Aline de Castro Santos

Orientador: Prof. Dr. Fabrício de Araújo
Moreira

BELO HORIZONTE

2020

- 043 Santos, Aline de Castro.
Endocanabinoide no condicionamento contextual a drogas de abuso: uma revisão da literatura [manuscrito] / Aline de Castro Santos. – 2020.
- 84 f. : il. ; 29,5 cm.
- Orientador: Prof. Dr. Fabrício de Araújo Moreira.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia.
1. Farmacologia. 2. Endocanabinoides. 3. Canabinoides. 4. Drogas Ilícitas. I. Moreira, Fabrício de Araújo. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 615

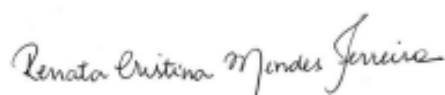
"ENDOCANABINOIDE NO CONDICIONAMENTO CONTEXTUAL A DROGAS DE ABUSO: UMA REVISÃO DE LITERATURA"

ALINE DE CASTRO SANTOS

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia **14 de abril de 2020**, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



PROFA. DRA. LUCIENE BRUNO VIEIRA
ICB/UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROFA. DRA. RENATA CRISTINA MENDES FERREIRA
ICB/UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF. DR. FABRÍCIO DE ARAUJO MOREIRA
ICB/UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADOR

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Fisiologia e Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 14 de abril de 2020

Resumo

Os endocanabinoides são mediadores lipídicos que interagem com os receptores canabinoides, aos quais se liga o Δ^9 -tetrahydrocannabinol, principal constituinte psicoativo da *Cannabis sativa*. As drogas de abuso produzem mudanças semelhantes em vias específicas do encéfalo, incluindo os circuitos de recompensa. O sistema endocanabinoide modula estas vias e vem sendo estudado como um componente crucial deste circuito subjacente às drogas. Um modelo frequentemente utilizado para o estudo dos efeitos recompensadores de drogas é o de preferência condicionada ao local (PCL). A presente revisão apresenta dados e discute sobre o envolvimento do sistema endocanabinoide na PCL induzida por drogas de abuso, como cocaína, álcool, opioides, nicotina e anfetamina. O sistema endocanabinoide está envolvido nos efeitos das drogas de abuso, sendo que antagonistas de receptores CB₁ e os agonistas de receptores CB₂ tendem a reduzir os efeitos recompensadores de drogas.

Palavras-chave: sistema endocanabinoide, canabinoides, preferência condicionada ao local, drogas de abuso.

Abstract

Endocannabinoids are lipid mediators that interact with cannabinoid receptors, that recognize Δ^9 -tetrahydrocannabinol, the main psychoactive component of *Cannabis sativa*. Drugs of abuse produce similar changes in specific brain pathways, including reward circuits. The endocannabinoid system modulates these pathways and has been studied as a crucial component of this circuit underlying drug effects. A model frequently used for the study of rewarding effects of drugs is the conditioned place preference (CPP). This review presents data and discusses the involvement of the endocannabinoid system in CPP induced by drugs such as cocaine, alcohol, opioids, nicotine and amphetamine. The endocannabinoid system is involved in the effects of drugs of abuse, in which CB₁ receptor antagonists and CB₂ receptors agonists reduce the rewardign effects induced by certain drugs.

Keywords: endocannabinoid system, cannabinoids, conditioned place preference, drugs of abuse.

Lista de figuras

Figura 1: Representação esquemática do sistema endocanabinoide e seus principais componentes.

Figura 2: Representação esquemática da via dopaminérgica mesolímbica e os possíveis sítios de ação de algumas drogas de abuso.

Figura 3: Representação esquemática de uma caixa de PCL, com as diferentes texturas dos pisos representadas.

Figura 4: Representação por gráfico sobre o número de estudos e o tipo de intervenção usada em cada um.

Figura 5: Representação esquemática dos possíveis sítios de ação dos compostos que atuam no sistema endocanabinoide e inibem a PCL induzida por drogas de abuso.

Lista de abreviaturas

Δ 9-THC: Δ 9-tetrahydrocannabinol

2-AG: 2-araquidonoilglicerol

AEA: Anandamida

ATV: área tegmentar ventral

CBD: Canabidiol

CS: *Conditioned stimulus*

DA: Dopamina

FAAH: *Fatty acid amide hydrolase*

GLU: Glutamato

MAGL: Monoacilglicerol lipase

NMDA: N-metil-D-aspartato

PCL: Preferência condicionada ao local

SNC: Sistema nervoso central

TRPV1: *Transient receptor potential family V, type-1*

US: *Unconditioned stimulus*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 <i>Cannabis sativa</i> e canabinoides.....	9
1.2 O sistema endocanabinoide	9
1.3 Drogas de abuso	14
1.4 O teste de preferência condicionada ao local (PCL)	15
1.5 O sistema endocanabinoide e as drogas de abuso	17
2 OBJETIVOS.....	20
3 MÉTODOS.....	20
4 RESULTADOS	20
5 DISCUSSÃO	57
5.1 Resumo dos principais resultados.....	57
5.2 Aplicações e limitações do PCL.....	58
5.3 Efeitos de canabinoids na PCL.....	59
5.4 Envolvimento do sistema endocanabinoide na PCL	61
6 CONCLUSÕES	64
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66

1. INTRODUÇÃO

1.1 *Cannabis sativa* e canabinoides

A *Cannabis sativa*, mais conhecida como maconha, é uma das mais antigas drogas de abuso conhecidas pelo homem. Apesar de ser conhecida e cultivada por séculos, somente em 1964 o seu principal componente ativo, (THC), foi isolado e sua estrutura química foi caracterizada (Gaoni e Mechoulam, 1964; Mechoulam et al., 1970). Desde então, vários compostos foram identificados e isolados da *C. sativa*, denominados canabinoides. Dentre os principais canabinoides, além do Δ^9 -THC, está canabidiol (CBD) (ElSohly et al., 2017).

Com a caracterização dessas estruturas químicas desde a década de sessenta, (Boggs et al. 2018) o potencial terapêutico da *C. sativa* começou a ser compreendido. As possíveis propriedades terapêuticas dos canabinoides incluem analgesia, efeitos anti-inflamatórios, estimulação do apetite, antiemese, diminuição da pressão intra-ocular, broncodilatação, neuroproteção e efeitos ansiolíticos (Pertwee, 2005). Apesar das evidências mostradas ao longo dos anos sobre as atividades terapêuticas dos canabinoides, o uso clínico ainda é fortemente limitado pelos efeitos psicotrópicos exibidos por muitos deles. Porém, novas perspectivas têm surgido com a caracterização do sistema biológico no qual os canabinoides atuam.

1.2 O sistema endocanabinoide

O conhecimento em torno da química e da farmacologia dos canabinoides levou à descoberta de um novo sistema endógeno de mediação celular, denominado sistema endocanabinoide, constituído pelos receptores canabinoides, seus ligantes endógenos (endocanabinoides) e as suas enzimas de metabolismo. Em 1988, o primeiro receptor canabinoide foi identificado, atualmente denominado receptor CB₁ (Devane WA. et al., 1988).

Em seguida, outro receptor foi caracterizado, denominado receptor CB₂ (Munro S. et al., 1993). Ambos os receptores estão acoplados às proteínas Gi/o e pertencem a uma diversificada família de proteínas acopladas à membrana celular, composto por sete domínios transmembrana, uma extremidade intracelular no terminal C e outra extremidade extracelular no terminal N (Howlett AC. et al., 2002). A estimulação dos receptores CB₁ em terminais pré-sinápticos de neurônios centrais e periféricos suprime a excitabilidade neuronal e inibe a liberação de neurotransmissores (Freund et al., 2003). Já os papéis fisiológicos dos receptores CB₂ têm sido relacionados, principalmente, à modulação da liberação de citocinas pelas células imunes (Howlett et al., 2002). Porém, recentemente, sua presença e função em neurônios têm sido propostas (Jordan e Xi, 2019). Deve-se ressaltar que outros receptores têm sido incluídos como componentes do sistema endocanabinoides, por serem ativados pela anandamida ou pelo 2-araquidonoilglicerol, a exemplo do canal iônico vaniloide, atualmente denominando “*transient receptor potential family V, type-1*” (TRPV1)

Quanto aos endocanabinoides, o primeiro deles foi identificado em 1992, a N-araquidonoil etanolamina (AEA), conhecida por anandamida (Devane WA. et al., 1992). Em seguida, foi identificado o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Mechoulam e tal., 1995). Ambos os endocanabinoides são agonistas de receptores CB₁ e CB₂, sendo sintetizados sob demanda, a partir de fosfolípidios de membranas (Di Marzo e De Petrocellis, 2012). A AEA e 2-AG funcionam como neurotransmissores ou neuromoduladores e são mensageiros sinápticos retrógrados. Desta forma, estes endocanabinoides são sintetizados sob demanda pelos neurônios pós sinápticos, podem sofrer liberação induzida por despolarização de neurônios, e após sua liberação, eles são rapidamente removidos do espaço extracelular por um processo de transporte de membrana (Di Marzo et al., 1998; Maccarrone et al., 1998; Di Marzo, 1999; Piomelli et al.,

1999; Hillard e Jarrahian, 2000). Uma vez dentro da célula, a anandamida é metabolizada pela enzima amida hidrolase de ácido graxo (“*fatty acid amide hydrolase*”, FAAH) e o 2-AG pela monoacilglicerol lipase (MAGL) (Pertwee et al., 2011). Uma representação esquemática do sistema endocanabinoide está apresentada na Figura 1.

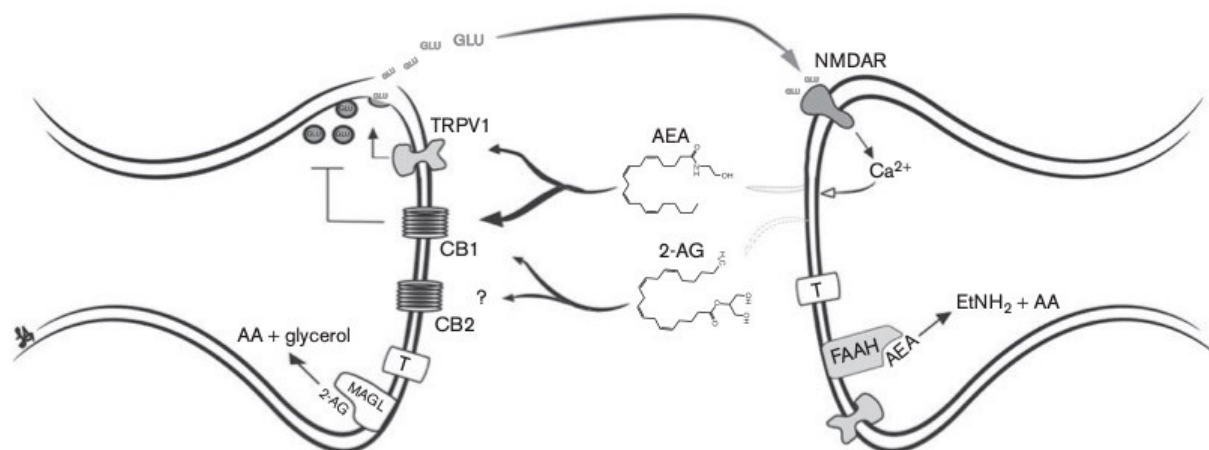


Figura 1: Representação esquemática do sistema endocanabinoide e seus principais componentes (Batista et al., 2014). Os endocanabinoides anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) são liberados de neurônios pós-sinápticos após influxo de cálcio induzido, por exemplo, por ação de glutamato (GLU) em receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Uma vez na fenda sináptica, ativam receptores CB₁, CB₂ e TRPV1. O término da ação da AEA e do 2-AG ocorre por internalização mediada por um transportador (T), seguida de metabolismo pela amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) e monoacilglicerol lipase (MAGL), respectivamente.

Os receptores canabinoides são amplamente expressos em todo o organismo, sendo de particular interesse no sistema nervoso central (SNC), com uma ampla gama de efeitos biológicos (Joshi et al. 2019). Evidências sugerem que os receptores CB₁ e CB₂ podem atuar

juntos, competitivamente ou na direção oposta, em alguns casos devido à dimerização, para modular seus efeitos fisiológicos. Essa interação depende, portanto, da localização e distribuição dos receptores (Di Marzo et al. 2015).

O receptor CB_1 é considerado o receptor metabotrópico mais abundante no encéfalo (Mackie K., 2008; Kano et al., 2009). Os primeiros estudos encontraram níveis elevados de expressão no hipocampo e em diversas regiões do córtex cerebral, amígdala, (Herkenham et al. 1991; Jansen et al. 1992). (Yoshida et al. 2011) tanto em terminais pré-sinápticos GABAérgicos quanto neurônios glutamatérgicos (Monory et al. 2006; Yoshida et al. 2011). Os núcleos subcorticais com o nível mais alto de expressão do receptor CB_1 são os núcleos da base (Julian et al. 2003; Hohmann e Herkenham, 2000). Este receptor é intensamente expresso nos terminais axônicos GABAérgicos estriatais, (Uchigashima et al. 2007; Hohmann e Herkenham 2000) e neurônios no núcleo subtalâmico (Matsuda et al. 1993; Kreitzer e Malenka 2007). Está presente, também, nos terminais eferentes glutamatérgicos pré-frontais que se projetam no núcleo accumbens, bem como nos terminais do axônio GABAérgico dos neurônios accumbens (Robbe et al. 2001; Uchigashima et al. 2007). Portanto, a estimulação canabinoide da liberação de dopamina no núcleo accumbens provavelmente é mediada pela inibição da liberação de GABA, de dentro do núcleo accumbens ou na área tegmentar ventral (ATV) (Tanda et al. 1997; Szabo et al. 1999, 2002). No entanto, os receptores CB_1 parecem estar ausentes nos terminais dopaminérgicos que se projetam da ATV para o núcleo accumbens (Jordan e Xi, 2019). Sendo esta via da VTA para o núcleo accumbens um substrato neural chave a estímulos reforçadores e recompensadores (Koob et al. 1998; Wise RA 2002), estes dados de expressão de receptores sugerem o envolvimento do sistema endocanabinoide nos efeitos de drogas de abuso.

O receptor CB₂ foi identificado em locais distintos no SNC de algumas espécies de animais, incluindo humanos, em níveis moderados (Onaivi ES. et al., 2006; Van Sickle MD et al., 2003). Eles estão localizados na microglia e elementos vasculares (Ramirez SH et al., 2012). Inicialmente, sua presença não foi identificada em neurônios no SNC, tendo sido denominado de “receptor canabinoide periférico”. No entanto, recentemente, tem-se proposto sua presença em neurônios que modulam as vias de recompensa e suas funções na modulação de respostas a drogas de abuso (Onaivi ES. et al., 2006; Zhang HY et al. 2016).

Os principais compostos que modulam farmacologicamente o sistema endocanabinoide estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Principais canabinoides e compostos que interferem no sistema endocanabinoide

FITOCANABINOIDES
Δ^9 -THC (agonista parcial de receptores CB ₁ e CB ₂)
CBD (mecanismos diversos)
CANABINOIDES SINTÉTICOS
WIN-55212-2 (agonista não seletivo)
ACEA (agonista seletivo para receptor CB ₁)
JWH133 (agonista seletivo para receptor CB ₂)
INIBIDORES DA HIDROLISE DE ENDOCANABINOIDES
URB597 (inibidor da FAAH)
JZL184 (inibidor da MAGL)
ANTAGONISTAS/AGONISTAS INVERSOS
Rimonabanto - SR 141716 (antagonista seletivo para CB ₁)

AM251 (antagonista seletivo para CB ₁)
AM630 (antagonista seletivo para CB ₂)

1.3 Drogas de abuso

A maconha é uma das drogas de abuso mais utilizadas atualmente. Porém, além dela, há inúmeras substâncias com potencial de abuso, tais como cocaína, anfetaminas, cafeína, opioides (heroína), etanol e tabaco (nicotina). O consumo isolado de qualquer uma dessas substâncias não necessariamente caracteriza um problema de saúde. Porém, uma vez que apresentam efeitos recompensadores, ou seja, induzem efeito hedônico, prazeroso, agradável e reforçadores (desencadeiam comportamentos de nova busca pela droga), o consumo destas substâncias pode levar a um padrão de uso inapropriado, caracterizando o abuso. Este, por sua vez, pode evoluir para a dependência, em que a busca e uso da droga ocorrem de maneira compulsiva, a despeito das consequências deletérias em curto e longo prazo (Everitt e Robins, 2005). O objetivo do tratamento é a abstinência, sendo esta limitada pela síndrome de abstinência, que pode levar a novo uso da droga, fenômeno denominado de recaída (Everitt e Robins, 2005). A associação contextual à experiência de consumo desempenha um papel importante na aquisição e manutenção do comportamento de consumir drogas, bem como no fenômeno de recaída (Koob e Volkow, 2016).

Embora atuem por mecanismos moleculares distintos, os efeitos de diversas drogas de abuso convergem para a ativação das vias neuronais, denominadas vias de recompensa, constituídas principalmente pelo sistema dopaminérgico mesolímbico, que constitui parte do feixe prosencefálico medial (Figura 2). Estes neurônios têm seus corpos celulares na área

tegmentar ventral e se projetam para o núcleo accumbens e outras áreas prosencefálicas (Koob e Volkow, 2016).

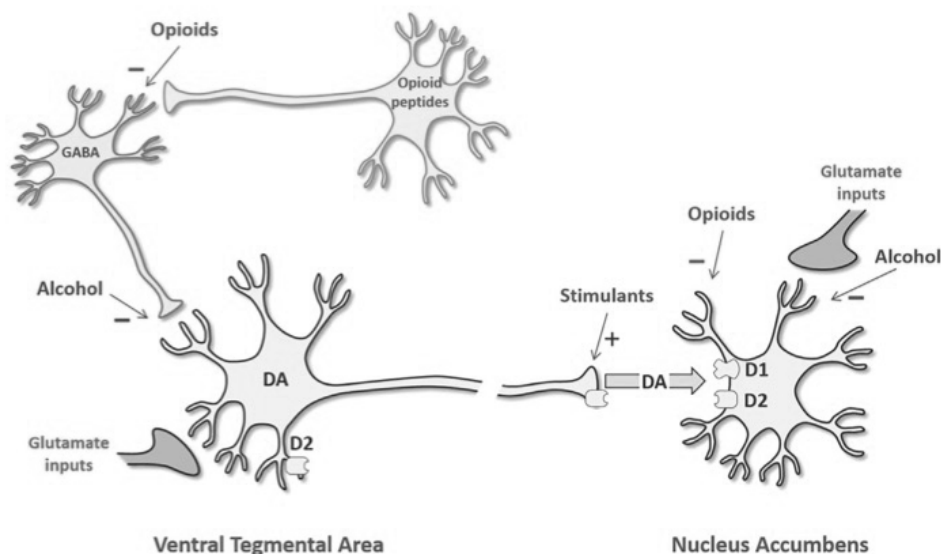


Figura 2: Representação esquemática da via dopaminérgica mesolímbica e os possíveis sítios de ação de algumas drogas de abuso (Moreira e Dalley, 2014). Os neurônios que liberam dopamina (DA) têm seus corpos celulares na área tegmentar ventral e seus terminais axônicos no núcleo accumbens.

1.4 O teste de preferência condicionada ao local (PCL)

O teste de preferência condicionada ao local (PCL, traduzido de “*Conditioned Place Preference*”) é um procedimento que avalia o aprendizado relacionado às propriedades recompensadoras de drogas em camundongos ou ratos. Ele se baseia no princípio de que o efeito recompensador induzido pelas drogas de abuso atua como estímulo incondicionado, enquanto o lugar ou contexto (previamente neutro) em que a droga foi administrada pode ser um estímulo condicionado (Bardo MT e Bevins RA, 2000).

O aparelho para estudo de PCL consiste em uma caixa com compartimentos separados por barras removíveis (Bardo MT e Bevins RA, 2000). Há sempre dois compartimentos, de iguais dimensões, mas que diferem pelas paredes e textura do piso, sem que o animal tenha preferência prévia por um deles. Estes podem ser conectados diretamente ou por um terceiro compartimento, de dimensão menor. Embora os detalhes metodológicos sejam diferentes entre os laboratórios, um experimento típico de PCL consiste em 3 etapas. A primeira é denominada pré-teste, em que o animal é exposto à caixa de PCL, mas sem a administração de substância. O objetivo é verificar se há ou não preferência prévia por um dos compartimentos. A segunda etapa é o condicionamento, que consiste em administrar ao animal determinada substância que servirá como estímulo não condicionado (“*unconditioned stimulus*”, US) e confina-lo em um dos lados da caixa, cujo contexto servirá como estímulo condicionado (“*conditioned stimulus*”, CS). Associada com esse pareamento, há uma exposição ao outro contexto (o outro compartimento da caixa), sem o US (o animal recebe apenas administração de veículo). Por fim, é realizado o teste, em que não há administração da droga de abuso e o animal tem a possibilidade de escolha entre os compartimentos da caixa. O tempo de exploração no lado CS da caixa é quantificado e comparado com o tempo no outro compartimento durante o teste ou com o tempo no mesmo compartimento durante o pré-teste. Um aumento no tempo de exploração no contexto pareado com US (droga) é interpretado como efeito recompensador, enquanto uma redução indica efeito aversivo do estímulo (Cunningham, CL et al. 1995; Cunningham, CL et al. 2006,; Bardo, MT, e Bevins, RA. 2000). A maioria das drogas de abuso utilizadas por seres humanos produz preferência em animais experimentais (Sanchis-Segura C, Spanagel R, 2006). Sob condições apropriadas, drogas como cocaína (Nomikos e Spyraiki 1988), anfetamina (Spyraiki et al. 1982b), metanfetamina (Trazon et al. 1992), morfina (Bardo et al. 1984), nicotina (Shoaib et al. 1994),

etanol (Reid et al. 1985), cafeína e Δ^9 -THC (Lepore et al. 1995) têm efeitos recompensadores no teste de PCL. Uma representação esquemática do teste de PCL está apresentada na Figura 3.

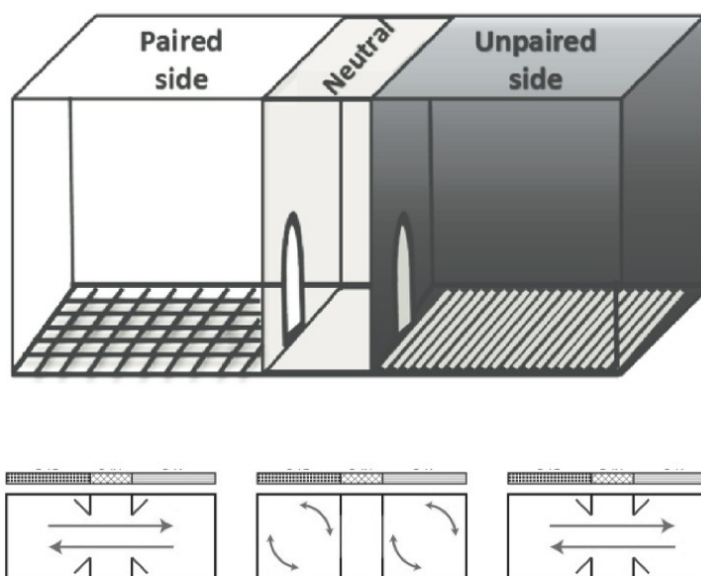


Figura 3: Representação esquemática de uma caixa de PCL, com as três fases do teste. Esquerda: Pré-teste, onde os animais têm acesso a todos os compartimentos e avalia-se se não há preferência prévia por um dos lados da caixa. Centro: Condicionamento, em que a droga de abuso é injetada no animal confinado em um dos lados da caixa, o que é alternado com injeção de veículo e confinamento no lado oposto. Direita: Teste, em que os animais têm acesso a todos os compartimentos e avalia-se se o animal apresenta preferência pelo lado da caixa previamente pareado com a droga (Modificado de Kubilius et al., 2018).

1.5. O sistema endocanabinoide e as drogas de abuso

O sistema endocanabinoide apresenta ação moduladora sobre o sistema dopaminérgico mesolímbico, relacionado aos efeitos recompensadores de drogas (Moreira et al., 2015).

Portanto, ele tem sido investigado como um dos moduladores de efeitos de várias drogas de abuso, além de estar envolvido nos efeitos da própria maconha (Gatley SJ et al. 1998; Gardner EL et al. 1998; Hungund BL et al. 2003).

As drogas de abuso mais relacionadas ao sistema endocanabinoide são os opiodes, uma vez que o sistema opioide endógeno está estrutural e funcionalmente relacionado ao sistema endocanabinoide (Maldonado R, Rodriguez de Fonseca F. 2002; Navarro M et al. 2001; Schoffelmeer et al. 2006). Os receptores canabinoides CB₁ modulam a recompensa dos opiáceos e as funções motoras (Martin M et al. 2000). Além disso, os receptores CB₁ e os receptores opioides exibem propriedades semelhantes, mediando a redução da atividade da adenilil ciclase, inibindo canais de cálcio e ativação dos canais de potássio através do acoplamento às proteínas de ligação a GTP Gi/Go, inibindo assim a liberação de neurotransmissores (Manzanares J et al. 1999) (Ghozland S et al. 2002). Vários estudos indicam que os canabinoides interagem com o sistema opioide em comportamentos relacionados à recompensa e em modelos animais de dependência (Fattore L et al. 2004; Navarro M et al. 2001; Tanda G et al. 1997).

Além dos opioides, evidências apontam que efeitos recompensadores e relacionados à dependência do tabaco são também modulados pelo sistema endocanabinoide. Por exemplo, o bloqueio farmacológico ou a deleção genética do receptor CB₁ podem reduzir alguns efeitos comportamentais e neuroquímicos relacionados ao abuso da nicotina (Scherma et al., 2008a). Além disso, a inibição da FAAH reduz a excitação induzida por nicotina dos neurônios da dopamina na ATV (Melis et al., 2008), bem como elevação dos níveis de dopamina no núcleo accumbens (Scherma et al., 2008b).

Alguns resultados sugerem também o envolvimento da transmissão endocanabinoide no circuito de recompensa ativado pelo álcool, uma das drogas de abuso mais utilizadas (Gonzalez S et al. 2002). A exposição crônica ao álcool causou uma diminuição da AEA no mesencéfalo (Gonzalez S et al. 2002), enquanto aumentou o conteúdo de AEA no prosencéfalo límbico (Basavarajappa BS et al. 1999; Gonzalez S et al. 2002).

O sistema endocanabinoide também pode mediar efeitos de drogas psicoestimulantes, a exemplo da cocaína. Ambos os receptores canabinoides podem influenciar as respostas comportamentais e moleculares das drogas psicoestimulantes (Covey et al. 2017; Moreira et al. 2015). Por exemplo, os antagonistas do receptor CB₁ atenuam a sensibilização comportamental (Corbille et al. 2007; Marinho et al. 2015; Mereu et al. 2015), aquisição de CPP (Hu et al. 2015; Yu et al. 2011) e recaída à auto-administração (De Vries et al. 2001) induzida pela cocaína. Os antagonistas do receptor CB₁ também reduzem a ativação neuronal após a sensibilização induzida por cocaína (Marinho et al. 2015).

Em relação ao 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), conhecida como “ecstasy”, interações complexas foram descritas com o Δ^9 -THC (Gouzoulis-Mayfrank e Daumann 2006). Os resultados demonstram que uma dose baixa de canabinoide modifica de diferentes maneiras (aumenta e/ou diminui) a sensibilidade dos animais aos efeitos comportamentais do MDMA, de modo que os efeitos dessas drogas convergem em um mecanismo comum de modulação do fluxo de DA no núcleo accumbens de camundongos (Robledo et al. 2007).

Portanto, o sistema endocanabinoide pode estar envolvido nos efeitos recompensadores de diversas drogas de abuso. Porém, os dados da literatura são diversos e não há artigos de

revisões que integrem as informações sobre o envolvimento deste sistema nos efeitos de drogas de abuso no teste de PCL.

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho foi elaborar uma revisão de literatura sobre os efeitos de canabinoides e compostos que atuam no sistema endocanabinoide no teste de PCL induzido por drogas de abuso.

3. MÉTODOS

A base de dados PubMed foi utilizada para fazer a busca de artigos científicos utilizando-se os termos “Cannabinoids and conditioned place preference” e “Endocannabinoids and conditioned place preference”. Os artigos foram selecionados até o ano de 2018, baseados nos seguintes critérios de inclusão: estudos investigando envolvimento do sistema endocanabinoide no modelo de preferência condicionada ao local, efeito dos inibidores da hidrólise de endocanabinoides, agonistas e antagonistas canabinoides, cocaína, álcool, opioides, nicotina e anfetamina também no modelo de preferência condicionada ao local. Estudos com animais knock-outs também foram incluídos. Foram considerados critérios de exclusão: artigos de revisão, estudos que não testem efeito agudo das drogas anteriormente citadas, estudos em modelos de desenvolvimento gestacional e outros estudos que avaliaram o comportamento em outro modelo que não o de preferência condicionada ao local.

4. RESULTADOS

Com base nos critérios de busca, 65 artigos foram encontrados no total e, destes, 34 foram incluídos. Os dados referentes a estes trabalhos estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Efeitos de canabinóides e compostos que atuam no sistema endocanabinóide na preferência condicionada ao contexto induzida por drogas de abuso.

Referência (ordem cronológica)	Droga de abuso (dose)	Fase do PCL	Animal	Intervenção	Efeito
Chaperon F. et al. (1998)	Antagonista CB ₁ SR 141716 (0.3-3 mg/kg) i.p.	Condicionamento	Ratos machos Naïve Wistar AF	-	Não houve diferença
	Agonista não seletivo WIN 55212-2 (0.3 e 1 mg/kg) i.p.			-	Diminuição da preferência
	Agonista não seletivo WIN 55212-2 (0.003, 0.01, 0.03 e 0.1 mg/kg) i.p.			-	Não houve diferença

	mg/kg) i.p.				
	Agonista não seletivo WIN 55212-2 (0.3 mg/kg)			Antagonista CB ₁ SR 141716 (0.3-1 mg/kg)	Induziu uma preferência significativa
	Cocaína (2mg/kg) s.c.			Antagonista CB ₁ SR 141716 (0.1, 0.3, 1 e 3 mg/kg)	Diminuição da preferência
	Morfina (4mg/kg) s.c.			Antagonista CB ₁ SR 141716 (0.1 e 0.3 mg/kg)	Diminuição da preferência

Cheer J.F. et al. (2000)	HU210 (20, 60 e 100 µg kg ⁻¹) i.p.	Condicionamento	Ratos machos Lister Hooded	-	Diminuição da preferência
	Antagonista CB ₁			-	Induziu uma

	SR 141716 (0.25, 0.5, 1 e 3 mg/kg) i.p.				preferência significativa
	Cocaína (15 mg kg-1)			-	Induziu uma preferência significativa
	Δ 9-THC (1.5 mg kg-1)			-	Diminuição da preferência

Lo'pez-Moreno et al. (2004)	Agonista não seletivo WIN 55212-2 (0.4, 2.0, e 10.0 mg/kg) s.c.	Condicionamento	Ratos machos Wistar	Privação de álcool	Diminuição da preferência
-----------------------------	---	-----------------	---------------------	--------------------	---------------------------

Houchi H. et al. (2005)	Etanol (0.5, 1.0, 1.5, e 2.0g/kg) i.p.	Pré condicionamento (aquisição)	Camundongos machos: Wild type CB ₁	Deleção genética do receptore CB ₁	Redução da preferência induzida pelo etanol
	Cocaína (20mg/kg) i.p.		Camundongos machos: Knock out CB ₁		
	Quinpirol (0.1 e 1.0mg/kg) i.p.				
	D-anfetamina (0.6 – 5.0mg/kg) i.p.				

Braida D. et al. (2005)	MDMA (0.1 ng) i.c.v.	Condicionamento	Ratos Wistar machos	-	Não houve diferença
	MDMA (1, 5, 10, 500 e 1000ng) i.c.v.			-	Induziu uma preferência

					significativa
	Antagonista opioide Naloxona (2 mgkg ⁻¹) i.p.			-	Não houve diferença
	Antagonista 5-HT 3 Tropisetrona (1 mgkg ⁻¹) s.c.			-	Não houve diferença
	Antagonista CB ₁ SR 141716 (0.5 mg/kg) i.p.			-	Não houve diferença
	Antagonista opioide Naloxona (2 mgkg ⁻¹) i.p.			MDMA (10 ng) i.c.v.	Diminuição da preferência
	Antagonista 5-HT 3 Tropisetrona (1 mgkg ⁻¹) s.c.			MDMA (10 ng) i.c.v.	Diminuição da preferência

	Antagonista CB ₁ SR 141716 (0.5 mg/kg) i.p.			MDMA (10 ng) i.c.v.	Diminuição da preferência
--	--	--	--	---------------------	---------------------------

Forget B. et al. (2005)	Nicotina (0.06 e 0.125 mg/kg) s.c.	Condicionamento	Ratos Naïve Wistar AF machos	-	Induziu uma preferência significativa
	Nicotina (0.006 e 0.6 mg/kg) s.c.			-	Não houve diferença
	Nicotina (0.06 mg/kg) s.c.			Antagonista CB ₁ SR 141716 (0.3, 1 e 3 mg/kg) i.p.	Diminuição da preferência somente na maior dose

Thanos P.K. et al. (2005)	Etanol (2g/kg - 20% v/v) i.p.	Condicionamento	Camundongos adultos machos	Deleção genética de receptor CB ₁	Induziu uma preferência
------------------------------	-------------------------------	-----------------	----------------------------	--	-------------------------

			CB ₁ transgênicos: Wild type		significativa
			Camundongos adultos machos CB ₁ transgênicos: Knock out		Não houve diferença

Jardinaud F. et al. (2006)	Morfina (0.5,2 e 10 mg/kg) s.c.	Condicionamento	Camundongos machos CD1	-	Induziu uma preferência significativa apenas na maior dose
	Morfina (0.5 mg/kg) s.c.			Δ 9-THC (10 mg/kg/dia pre tratamento por 21 dias) i.p.	Não houve diferença

	Morfina (2 mg/kg) s.c.			Δ^9 -THC (10 mg/kg/dia tratamento por 21 dias) i.p.	Não houve diferença
	Morfina (10 mg/kg) s.c.			Δ^9 -THC (10 mg/kg/dia tratamento por 21 dias) i.p.	Induziu uma preferência significativa

Bortolato M. et al. (2006)	AM404 (1,25; 2,5; 5; 10 mg/kg), i.p.	Condicionamento	Ratos Wistar machos	-	Não induziu preferência
----------------------------	--------------------------------------	-----------------	---------------------	---	-------------------------

Forget B. et al. (2006)	Nicotina (0.06 mg/kg, s.c.)	Condicionamento	Ratos Naïve Wistar AF machos	-	Induziu uma preferência significativa
-------------------------	-----------------------------	-----------------	------------------------------	---	---------------------------------------

	Nicotina (0.06 mg/kg, s.c.)			Antagonista CB ₁ SR 141716 (3 mg/kg) i.p.	Não houve diferença
	Nicotina (0.06 mg/kg, s.c.)			Pre teste Antagonista CB ₁ SR 141716 (3 mg/kg) i.p.	Diminuição da preferência

Vlachou S. et al. (2007)	Δ 9-THC (1 mg/kg) i.p. + Δ 9-THC (0.1 e 3 mg/kg) i.p.	Pré condicionamento (aquisição) e condicionamento	Camundongos machos C57B1 /6LX129Sv	-	Não houve diferença
--------------------------	---	---	------------------------------------	---	---------------------

Robledo P. et al. (2007)	Δ 9-THC (0.3 mg/kg) i.p.	Condicionamento	Camundongos machos CD1	-	Não houve diferença
	MDMA (3 mg/kg) i.p.			-	Não houve diferença
	MDMA (10 mg/kg)			-	Induziu uma

	i.p.				preferência significativa
	MDMA (3 mg/kg) i.p.			Δ 9-THC (0.3 mg/kg) auto administração i.v.	Induziu uma preferência significativa
	MDMA (10 mg/kg) i.p.			Δ 9-THC (0.3 mg/kg) auto administração i.v.	Diminuição da preferência

Vann R.E. et al. (2008)	Δ 9-THC (1 mg/kg) i.p.	Condicionamento	Camundongos machos ICR	-	Não houve diferença
	Δ 9-THC (10 mg/kg) i.p.			-	Diminuição da preferência
	Morfina (5 mg/kg) i.p.			-	Induziu uma preferência significativa

	CBD (1, 3, 10 e 30 mg/kg) i.p.			-	Não houve diferença
	Δ 9-THC (1 mg/kg) i.p.			CBD (0.1, 1, 3 mg/kg) i.p.	Não houve diferença
	Δ 9-THC (10 mg/kg) i.p.			CBD (1 e 10 mg/kg) i.p.	Induziu uma preferência significativa
	Δ 9-THC (10 mg/kg) i.p.			CBD (30 mg/kg) i.p.	Não houve diferença

Merritt L. et al. (2008)	Nicotina (0.1, 0.3, 0.5, 0.7 ou 1 mg/kg) s.c.	Condicionamento	Camundongos machos C57BL/6J	-	Induziu uma preferência significativa
	Nicotina (0.1, 0.3, 0.5, 0.7 ou 1 mg/kg) s.c.			Antagonista CB ₁ SR 141716 (0.3, 1 e 3 mg/kg) i.p.	Diminuição da preferência

	Nicotina (0.1, 0.3, 0.5, 0.7 ou 1 mg/kg) s.c.			URB597 (0.3, 3, 5 e 10 mg/kg) i.p.	Induziu uma preferência significativa
	Nicotina (36 mg/kg/dia) implante subcutâneo			Mecamilamina (3.5 mg/kg) i.p.	Diminuição da preferência
	Nicotina (0.1, 0.3 ou 1 mg/kg) s.c.		Camundongos machos e fêmeas C57BL/6J CB ₁ :	-	Não houve diferença
	Nicotina (0.5 e 0.7 mg/kg) s.c.		Wild type		Induziu uma preferência significativa
	Nicotina (0.1, 0.3, 0.5, 0.7 ou 1 mg/kg) s.c.		Camundongos machos e fêmeas	-	Não houve diferença

	kg) s.c.		C57BL/6J CB ₁ : Knock out		
	Nicotina (0.1, 0.3, 0.5, 0.7 ou 1 mg/kg) s.c.		Camundongos machos e fêmeas C57BL/6J FAAH: Wild type		Induziu uma preferência significativa exceto na menor dose
	Nicotina (36 mg/kg/dia) implante subcutâneo			Mecamilamina (3.5 mg/kg) i.p.	Diminuição da preferência
				URB597 (10 mg/kg) i.p.	Induziu uma preferência significativa
	Nicotina (0.1, 0.3, 0.5, 0.7 ou 1 mg/kg) s.c.		Camundongos machos e fêmeas C57BL/6J FAAH: Knock out	-	Induziu uma preferência significativa
				Antagonista CB ₁ SR	Diminuição da

				141716 (0.3, 1 e 3 mg/kg) i.p.	preferência
				URB597 (10 mg/kg) i.p.	Induziu uma preferência significativa
	Nicotina (36 mg/kg/dia) implante subcutâneo			Mecamilamina (3.5 mg/kg) i.p.	Diminuição da preferência
				URB597 (10 mg/kg) i.p.	Induziu uma preferência significativa

Scherma M. et al. (2008)	Nicotina (0.05, 0.1, 0.4, e 1.0 mg/kg) s.c.	Condicionamento	Ratos machos Sprague–Dawley	-	Induziu uma preferência significativa exceto na menor dose
--------------------------	---	-----------------	-----------------------------	---	--

	Nicotina (0.05, 0.1, 0.4, e 1.0 mg/kg) s.c.	Reintegração		URB597 (0.3 mg/kg) i.p.	Diminuição da preferência
	Nicotina (0.4 mg/kg) s.c.			-	Induziu uma preferência significativa
	Nicotina (0.4 mg/kg) s.c.			URB597 (0.3 mg/kg) i.p.	Diminuição da preferência
	Nicotina (0.4 mg/kg) s.c.			Nicotina (0.4 mg/kg) s.c. + URB597 (0.3 mg/kg) i.p.	Diminuição da preferência

Azizi P. et al. (2009)	Morfina (0.25, 0.5, 0.75 e 1.25 mg/kg) s.c.	Condicionamento	Ratos adultos machos Wistar albinos	-	Não houve diferença
------------------------	---	-----------------	-------------------------------------	---	---------------------

	Morfina (5 mg /kg) s.c. + Morfina (0.25, 0.5, 0.75 mg /kg) s.c.			-	Induziu uma preferência significativa
	Morfina (5 mg /kg) s.c.			-	Induziu uma preferência significativa
	Morfina (0.5 mg /kg) s.c.			Antagonista CB ₁ AM251 (5, 25 e 125 mg / 0,5µl DMSO) intra-accumbal	Diminuição da preferência
	Morfina (5 mg /kg) s.c. + Morfina (0.5 mg /kg) s.c.	Pré condicionamento (aquisição)		Antagonista CB ₁ AM251 (5, 25 e 125 mg / 0,5µl DMSO) intra-accumbal	Diminuição da preferência

Manzanedo C. et al. (2010)	MDMA (1.25 mg/kg) i.p.	Condicionamento	Camundongos machos	-	Não houve diferença
	MDMA (2.5 e 5 mg/kg) i.p.		adolescentes OF1	-	Induziu uma preferência significativa
	Agonista não seletivo WIN 55212-2 (0.1 mg/kg) i.p.			-	Não houve diferença
	Agonista não seletivo WIN 55212-2 (0.5 mg/kg) i.p.			-	Induziu uma preferência significativa
	MDMA (1.25, 2.5 e 5 mg/kg) i.p.			Agonista não seletivo WIN 55212-2 (0.1 e 0.5	

				mg/kg) i.p.	
	MDMA (1.25 e 5 mg/kg) i.p.			Antagonista CB ₁ SR 141716 (3 mg/kg)	Induziu uma preferência significativa
	MDMA (5 mg/kg) i.p.			Antagonista CB ₁ SR 141716 (3 mg/kg) + Agonista não seletivo WIN 55212-2 (0.1 mg/kg) i.p.	Induziu uma preferência significativa
	MDMA (1.25 mg/kg) i.p.			Antagonista CB ₁ SR 141716 (3 mg/kg) + Agonista não seletivo WIN	Induziu uma preferência significativa

				55212-2 (0.1 mg/kg) i.p.	
--	--	--	--	-----------------------------	--

Han J. et al. (2011)	HU210 (100 µg/kg) i.p.	Condicionamento	Ratos machos adultos Sprague– Dawley	-	Induziu uma preferência significativa
	Nicotina (0.5mg/kg) i.p.			-	Induziu uma preferência significativa
	Nicotina (0.5mg/kg) i.p.			HU210 (100 µg/kg) i.p.	Não houve diferença

Daza-Lozada M. et al. (2011)	MDMA (0.625, 1.25, 2.5 mg/kg) i.p.	Pré condicionamento (aquisição) e condicionamento	Ratos machos OF1	-	Não houve diferença
	MDMA (5 mg/kg)			-	Induziu uma

	i.p.				preferência significativa
	MDMA (5 mg/kg) i.p.			Agonista não seletivo WIN 55212-2 (0.1 e 0.5 mg/kg) i.p.	Induziu uma preferência significativa
	MDMA (5 mg/kg) i.p.			Antagonista CB ₁ SR 141716 (3 mg/kg) i.p.	Induziu uma preferência significativa
	MDMA (0.625, 1.25 e 2.5 mg/kg) i.p.			Agonista não seletivo WIN 55212-2 (0.1 e 0.5 mg/kg) i.p.	Não houve diferença
	MDMA (0.625, 1.25 e 2.5 mg/kg) i.p.			Antagonista CB ₁ SR 141716 (3 mg/kg) i.p.	Induziu uma preferência significativa

Scherma M. et al. (2012)	AM404 (1.25 até 10 mg/kg-1) i.p.	Condicionamento	Ratos machos Sprague-Dawley	-	Induziu uma preferência significativa na maior dose
	THC (0.01 até 3 mg/kg-1) i.p.			-	Não houve diferença
	Nicotina (0.4 mg/kg-1) s.c.			-	Induziu uma preferência significativa
	Nicotina (0.4 mg/kg-1) s.c.			AM404 (5 mg/kg-1) i.p.	Não houve diferença
	Nicotina (0.4 mg/kg-1) s.c.			THC (1 mg/kg-1) i.p.	Induziu uma preferência significativa

Karisson R-M. et	Etanol (2g/kg -	Condicionamento	Camundongos	-	Diminuição da
------------------	-----------------	-----------------	-------------	---	---------------

al. (2012)	8%, 12% e 16% v/v) i.p.		machos e fêmeas GLAST: Knock-out		preferência
			Camundongos machos e fêmeas GLAST: Wild type		Induziu uma preferência significativa

Rashidy-Pour A. et al. (2013)	Morfina (0.2, 0.5, 1 e 2 mg/kg) s.c	Condicionamento	Ratos adultos machos Wistar albinos	-	Não houve diferença
	Morfina (5 e 10 mg/kg) s.c			-	Induziu uma preferência significativa
	Agonista não seletivo WIN 55212-2 (1, 2 e 4mmol/ 03 µl DMSO) intra-ATV			-	Induziu uma preferência significativa somente na maior dose

	Antagonista CB ₁ AM251 (15, 45 e 90 µl DMSO) intra-ATV			-	Diminuição da preferência somente na maior dose
	Morfina (2 mg/kg) s.c			Agonista não seletivo WIN 55212-2 (1, 2 e 4mmol/ 03 µl DMSO) intra-ATV	Induziu uma preferência significativa
	Morfina (5 mg/kg) s.c			Agonista não seletivo WIN 55212-2 (1, 2 e 4mmol/ 03 µl DMSO) intra-ATV	Não houve diferença
	Morfina (5 mg/kg) s.c			Antagonista CB ₁ AM251 (15, 45 e 90	Não houve diferença

				$\mu\text{l/ DMSO)$ intra- ATV	
--	--	--	--	-----------------------------------	--

Karimi S. et al. (2013)	Agonista não seletivo WIN 55212-2 (2 e 4mmol/ 05 μl DMSO) intra-accumbens	Condicionamento	Ratos adultos machos Wistar albinos	-	Induziu uma preferência significativa
	Antagonista CB_1 AM251 (15, 45 e 90 $\mu\text{mol/}$ 0,5 μl DMSO) intra-ATV			-	Diminuição da preferência somente na maior dose
	Morfina (0.2, 0.5, 1, 2 e 10 mg/kg) s.c.			-	Não houve diferença

	Morfina (5 mg/kg) s.c.			-	Induziu uma preferência significativa
	Morfina (2 mg/kg) s.c.			Agonista não seletivo WIN 55212-2 (1, 2 e 4 mmol/ 05 µl DMSO) intra-accumbens	Induziu uma preferência significativa somente na menor dose
	Morfina (5 mg/kg) s.c.			Agonista não seletivo WIN 55212-2 (1, 2 e 4 mmol/ 05 µl DMSO) intra-accumbens	Não houve diferença
	Morfina (5 mg/kg)			Antagonista CB ₁	Diminuição da

	s.c.			AM251 (45 e 90 μmol/ 0,5 μl DMSO) intra- ATV	preferência
Cadoni C. et al. (2013)	Heroína (0.5 mg/kg) s.c.	Pré condicionamento (aquisição) e Condicionamento	Ratos machos Fischer 344 adolescentes	THC (1 mg/kg) i.p.	Induziu uma preferência significativa
	Heroína (0.5 mg/kg) s.c.		Ratos machos Lewis adolescentes	THC (1 mg/kg) i.p.	Não houve diferença
Carvalho C. et al. (2013)	Morfina (10 mg/kg) s.c.	Pré condicionamento (aquisição) e condicionamento	Ratos adultos machos Wistar	-	Induziu uma preferência significativa
	Morfina (10 mg/kg) s.c.			Antagonista CB ₁ SR 141716	Diminuição da preferência

				(1 e 3 mg/kg) i.p.	
	Morfina (10 mg/kg) s.c.			Antagonista NMDA MK-801 (0.20 mg/kg, s.c.)	Diminuição da preferência
	Morfina (10 mg/kg) s.c.			Antagonista CB ₂ AM630 (1.5, e 5 mg/kg) s.c.	Não houve diferença
	Morfina (10 mg/kg) s.c.			Agonista não seletivo WIN 55212-2 (0.125, 0.25, e 2.5 mg/kg) s.c.	Não houve diferença
	Morfina (10 mg/kg) s.c.			URB597 (0.3, e 1 mg/kg) s.c.	Induziu uma preferência significativa
	Morfina (10 mg/kg)			Antagonista CB ₁	Diminuição da

	s.c.			SR 141716 (1 e 3 mg/kg) i.p. + URB597 (1 mg/kg) s.c.	preferência
--	------	--	--	---	-------------

Wang X.-Q. et al. (2014)	Morfina (10 mg/kg- 1) s.c	Condicionamento	Ratos adultos machos Sprague- Dawley	-	Induziu uma preferência significativa
-----------------------------	------------------------------	-----------------	--	---	---

Khaleghzadeh- Ahanga H. et al. (2015)	Morfina (5 mg/kg) s.c.	Condicionamento	Ratos adultos machos Wistar albinos	-	Induziu uma preferência significativa
	Morfina (5 mg/kg) s.c.			Antagonista CB ₁ AM251 (15 µmol/ 0,5 µl DMSO) intra-accumbens	Não houve diferença

	Morfina (5 mg/kg) s.c.			Antagonista CB ₁ AM251 (45 e 90 μmol/ 0,5 μl DMSO) intra- accumbens	Diminuição da preferência

Wakeford G.P. A. et al.(2015)	THC (3.2 mg/kg) i.p.	Pré condicionamento (aquisição)	Ratos adolescentes machos Sprague- Dawley	-	Não houve diferença
	THC (1 e 5 mg/kg) i.p.	Condicionamento	Ratos adultos machos Sprague- Dawley	-	Não houve diferença

Rodríguez-Arias M.	Agonista não	Condicionamento	Ratos machos OF1	-	Induziu
--------------------	--------------	-----------------	------------------	---	---------

et al. (2015)	seletivo WIN-55,212-2 (0,075 mg/kg)				preferência significativa
---------------	-------------------------------------	--	--	--	---------------------------

Tao Liu et al. (2016)	HU210 (0.1 mg/kg) i.p. + HU210 (0.1 mg/kg) i.p.	Pré condicionamento (aquisição) e condicionamento	Ratos machos Sprague–Dawley	-	Induziu uma preferência significativa
	HU210 (0.05 e 0.1 mg/kg) i.p.	Condicionamento	Ratos machos Long Evans	-	Não houve diferença

Marijke E.J. et al. (2016)	URB597 (0.05, 0.1, 0.2 mg/kg) i.p.	Condicionamento	Ratos machos Wistar	-	Não houve diferença
	Antagonista CB ₁ SR 141716 (0.1, 0.3 e 1) i.p.				Não houve diferença

Wei Li et al. (2017)	Morfina (5, 8, 10 e 15 mg/kg) s.c.	Condicionamento	Camundongos machos C57BL/6J	-	Induziu uma preferência significativa
	Morfina (5, 8, 10 e 15 mg/kg) s.c.	Extinção		-	Houve extinção
	Morfina (5 mg/kg) s.c.	Reintegração		-	Houve reintegração seletiva

Ahmad T., Laviolette S. (2017)	Agonista não seletivo WIN 55212-2 (50 ng/0.5 µl) intra-pATV	Condicionamento	Ratos machos Sprague-Dawley	-	Não houve diferença
	Agonista não seletivo WIN 55212-2 (500 ng/0.5 µl) intra-pATV			-	Induziu uma preferência significativa
	Antagonista CB ₁			-	Não houve

	AM251 (50 ng/ 0,5 µl) intra-pATV				diferença
	Antagonista CB ₁ AM251 (500 ng/ 0,5 µl) intra-pATV			-	Diminuição da preferência
	Agonista não seletivo WIN 55212-2 (500 ng/0.5 µl) intra-pATV			Antagonista CB ₁ AM251 (500 ng/ 0,5 µl) intra-pATV	Não houve diferença
	Agonista não seletivo WIN 55212-2 (50 e 500 ng/0.5 µl) intra-aATV			-	Não houve diferença
	Antagonista CB ₁ AM251 (50 e 500 ng/ 0,5 µl) intra-ATV			-	Não houve diferença

	Antagonista mu-opioide Ciprodime (500 ng/0.5 µl) intra-pATV			Agonista não seletivo WIN 55212-2 (500 ng/0.5 µl) intra-pATV	Não houve diferença
	Antagonista kappa-opioide Nor-BNI (500 ng/0.5 µl) intra-pATV			Agonista não seletivo WIN 55212-2 (500 ng/0.5 µl) intra-pATV	Induziu uma preferência significativa
	Antagonista mu-opioide Ciprodime (500 ng/0.5 µl) intra-pATV			Antagonista CB ₁ AM251 (500 ng/0,5 µl) intra-pATV	Diminuição da preferência
	Antagonista kappa-opioide Nor-BNI			Antagonista CB ₁ AM251 (500	Não houve diferença

	(500 ng/0.5 µl) intra-pATV			ng/0,5 µl) intra-pATV	
	Antagonista D ₁ D ₂ α-flupentixol (1 µg/0.5 µl) intra-BLA			Agonista não seletivo WIN 55212-2 (500 ng/0.5 µl) intra-PATV	Não houve diferença
	Antagonista D ₁ D ₂ α-flupentixol (1 µg/0.5 µl) intra-BLA			Antagonista CB ₁ AM251 (500 ng/0,5 µl) intra-pATV	Não houve diferença
	Antagonista D ₁ D ₂ α-flupentixol (1 µg/0.5 µl) intra-NASh			Antagonista CB ₁ AM251 (500 ng/0,5 µl) intra-pATV	Não houve diferença
	Antagonista			Agonista não	Induziu uma

	D ₁ D ₂ α -flupentixol (1 μ g/0.5 μ l) intra-NASh			seletivo WIN 55212-2 (500 ng/0.5 μ l) intra- pATV	preferência significativa
--	---	--	--	--	------------------------------

Amancio-Belmont O. et al. (2017)	Anfetamina (2 mg/kg) i.p.	Condicionamento	Ratos machos Wistar albinos	-	Induziu uma preferência significativa
	Anfetamina (2 mg/kg) i.p.			CAP (150 mg/kg) s.c.	Não houve diferença

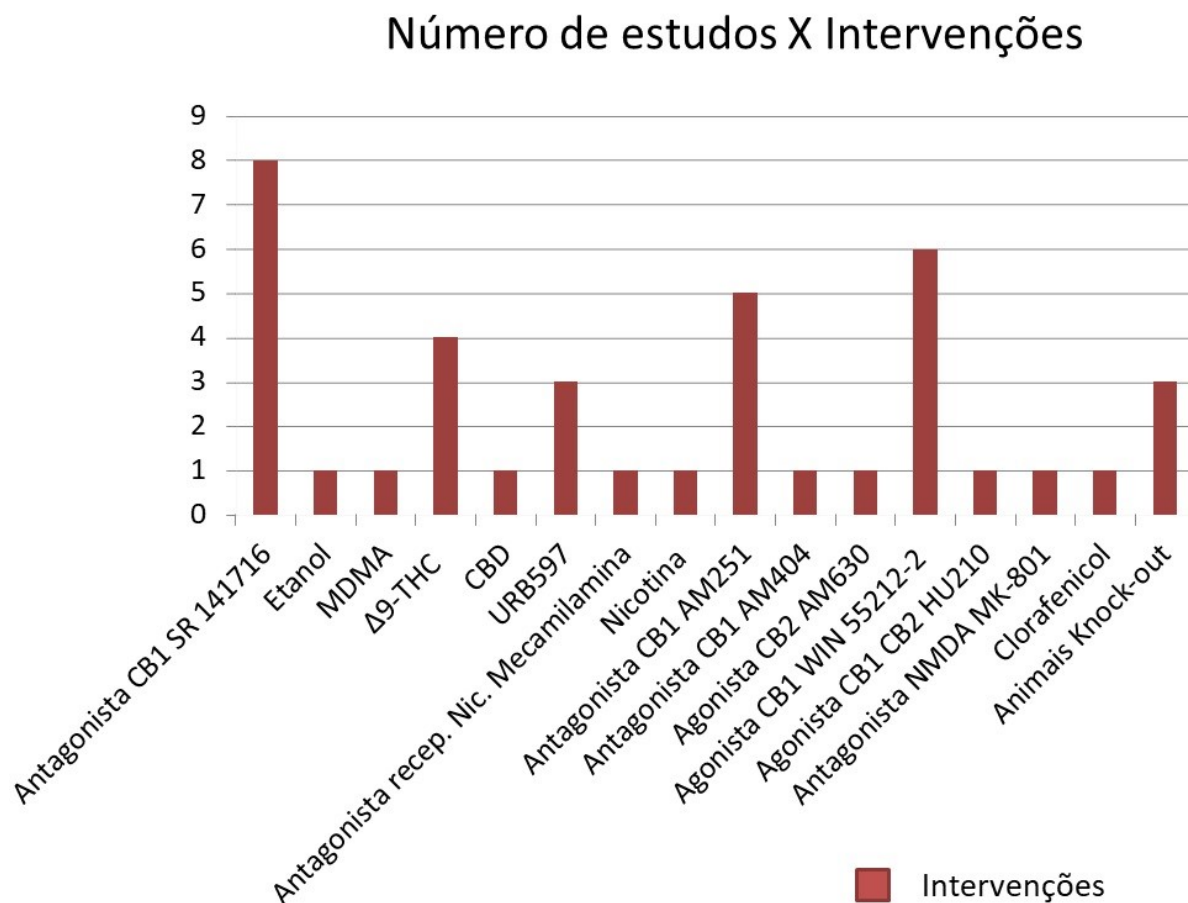


Figura 4: Representação por gráfico sobre o número de estudos e o tipo de intervenção usada em cada um.

5. DISCUSSÃO

5.1. Resumo dos principais resultados

O sistema endocanabinoide é um mecanismo de comunicação química intercelular presente em diversas espécies. Dentre suas funções mais importantes está a modulação de respostas aversivas e recompensadoras. No presente trabalho foi elaborada uma revisão do envolvimento deste sistema na modulação de memórias a estímulos recompensadores (drogas de abuso) no teste de PCL. Os artigos encontrados estudaram o envolvimento do sistema

endocanabinoide no PCL induzido por drogas tais como cocaína, nicotina e álcool. Os principais padrões que emergem dos resultados destes trabalhos são: 1. Canabinoides tendem a induzir efeitos recompensadores somente em baixas doses e de forma menos consistente que outras drogas de abuso; 2. antagonistas dos receptores CB₁ são capazes de reduzir PCL induzida por diversas drogas de abuso; 3. a partir de um número menor de estudos, pode-se generalizar também que agonistas de receptores CB₂ são capazes de reduzir PCL induzidos por cocaína e nicotina; 4. outras substâncias que atuam no sistema endocanabinoide, como por exemplo os inibidores da FAAH, induzem efeitos inconsistentes.

5.2. Aplicações e limitações do PCL

As principais vantagens do PCL sobre outros procedimentos usados para estudar os efeitos recompensadores das drogas de abuso são: (i) simplicidade metodológica, (ii) potencial de alta produtividade, porque a duração dos experimentos é curta, em comparação a modelos de resposta operante (iii) sensibilidade para estudar tanto recompensa (“*conditioned place preference*”) quanto aversão (“*conditioned place avoidance*”) (iv) determinação simultânea de recompensa/aversão e atividade locomotora (v) utilidade em investigar os circuitos neurais envolvidos no efeito recompensador das drogas. (Carr GD et al. 1989; Bardo MT e Bevins RA, 2000). Dentre as principais limitações, pode-se destacar: (i) apresenta baixa sensibilidade a variações de doses; (ii) gera resultados de difícil interpretação quando os animais preferem um contexto antes do condicionamento da droga; e (iii) falta de caráter translacional, por não ter validade com um protocolo experimental de recompensa de drogas em humanos (Bardo MT e Bevins RA, 2000).

Uma das questões mais críticas no uso do PCL é se o aparato e o procedimento de atribuição contextual são "tendenciosos" ("*biased*") ou não. Um aparato é considerado "tendencioso" quando os animais apresentam preferência por um dos lados da caixa, no pré-teste, antes mesmo do pareamento com a droga de abuso (Tzschentke TM, 1998; Cunningham CL et al. 2003). Já o protocolo no qual animais não treinados passam uma média de 50% do tempo em cada compartimento é considerado "imparcial" ("*unbiased*"), ou seja, quando o estímulo específico selecionado como CS + é atribuído aleatoriamente, independentemente da preferência ou aversão não aprendida do sujeito por esse estímulo. No caso do protocolo "enviesado", o usual é parear o estímulo recompensador com o lado oposto ao preferido pelo animal experimental. Considera-se mais apropriado que o experimento seja não-enviesado, o que pode ser feito ajustando-se as condições na sala experimental, tais como, iluminação e som ambiente (Cunningham CL et al. 2003). Além disso, existem vários parâmetros temporais importantes que podem variar entre os protocolos, tais como o intervalo de tempo entre a exposição à droga, a duração da exposição e o intervalo de tempo entre ensaios de condicionamento consecutivos. Na maioria dos estudos de condicionamento com drogas, a droga é administrada antes que o animal seja colocado no compartimento de condicionamento. Dependendo da droga e da via de administração, pode ser necessário um pequeno intervalo de tempo entre a administração e a exposição ao CS para a absorção da droga ser efetiva (Cunningham CL et al. 2002).

5.3. Efeitos dos canabinoides na PCL

O Δ^9 -THC é um canabinoide cuja farmacologia desperta enorme interesse, por ser o principal composto ativo da cânabis. Os resultados do estudo de Valjent E. e Maldonado R. 2000

mostraram que o Δ^9 -THC é capaz de induzir efeitos recompensadores e aversivos no PCL em camundongos, dependendo da dose e do desenho experimental utilizado. Uma aversão ao local foi obtida com 5mg/kg de Δ^9 -THC, enquanto nenhuma resposta foi induzida com 1mg/kg. Porém, estes autores observaram efeito recompensador em um protocolo no qual os camundongos receberam uma injeção prévia não pareada com o contexto. Esses dados sugerem que os efeitos recompensadores do Δ^9 -THC no PCL pode ser contraposto por efeitos disfóricos induzidos pela primeira exposição à droga. Evidências adicionais para essa hipótese são fornecidas pela falta de aversão ao local com uma dose mais alta de Δ^9 -THC (5 mg/kg) quando também se faz uma administração prévia da droga, não pareada com o contexto.

Várias possibilidades têm sido propostas para explicar os efeitos inconsistentes do Δ^9 -THC na PCL. Uma possibilidade é o perfil farmacocinético da droga, que tem uma meia-vida relativamente longa (McGregor et al., 1996). Outra explicação possível é que a primeira exposição à canabinoides produziria importantes ações disfóricas que mascaram os efeitos recompensadores da droga (Parker e Gillies 1995; McGregor et al. 1996). Por fim, podem ainda haver efeitos específicos para determinadas regiões encefálicas que permanecer por serem esclarecidos. Por exemplo, Zangen et al. (2006) demonstraram que microinfusões diretas de Δ^9 -THC no ATV ou NAc eram capazes de produzir PCL ou comportamento de auto-administração intracraniana em ratos.

Quanto aos canabinoides sintéticos, assim como o Δ^9 -THC, estes compostos induzem efeitos variáveis em modelos experimentais para o estudo de drogas de abuso (Leite e Carlini 1974; Van Ree et al. 1978) (D'Ambra et al. 1992) (Martellota et al. 1998). No PCL, a administração de canabinoides tende a induzir, na verdade, mais aversão do que recompensa (Parker e Gillies 1995; McGregor et al. 1996; Sañudo-Peña et al.1997; Mallet e Beninger 1998)

(Hutcheson et al. 1998). Estes efeitos dos canabinoides no PCL estão de acordo com os resultados observados em respostas comportamentais relacionadas à ansiedade, em que os efeitos são variáveis, dependendo da dose administrada, do contexto pareado e a experiência anterior do indivíduo, seja humano ou animal experimental. (Rodriguez de Fonseca et al. 1997) (Onaivi et al. 1995). (Eldridge e Landfield 1992; Rodriguez De Fonseca et al. 1997).

5.4. Envolvimento do sistema endocanabinoide na PCL

Os componentes do sistema endocanabinoide são amplamente expressos em estruturas encefálicas, mediando a recompensa e o reforço (Silveira MM et al, 2017; Maldonado R et al, 2006). Essa distribuição sugere que o sistema endocanabinoide possa participar de processos relacionados aos efeitos de diversas drogas de abuso (Manzanares J, 2018). Considerando a participação do sistema endocanabinoide em resposta a estímulos recompensadores, vários estudos abordaram os efeitos de agonistas ou antagonistas/agonistas inversos seletivos para receptores CB₁ e CB₂, bem como de inibidores da FAAH ou MAGL, na PCL induzida por drogas de abuso. Os antagonistas/agonistas inversos seletivos para o receptor CB₁, tais como o AM251 e o rimonabanto, tendem a reduzir a PCL induzida por diferentes drogas, a exemplo de cocaína, morfina, nicotina e MDMA. Quanto ao receptor CB₂, para o qual há menos dados, são os agonistas que reduzem os efeitos recompensadores de drogas, pelo menos no caso da cocaína. Quanto às substâncias que atuam nas enzimas que hidrolisam os endocanabinoides anandamida e 2-aracdonoilglicerol (FAAH e MAGL, respectivamente), os resultados são inconsistentes. Inibidores da FAAH, a exemplo do URB597, facilitaram a PCL induzida por nicotina. Não há estudos com inibidores da MAGL utilizando o modelo de PCL.

Um dos principais substratos do efeito recompensador das drogas de abuso é a via mesocorticolímbica, que consiste em neurônios dopaminérgicos da ATV que enviam projeções para o núcleo accumbens e outras áreas prosencefálicas. Na ATV, os terminais glutamatérgicos e GABAérgicos fazem sinapse com os neurônios DA, contendo estes terminais receptores CB₁ (expressos pré-sinápticamente) para controlar a liberação de neurotransmissores. A transmissão GABAérgica inibe os neurônios DA e limita a sensação de recompensa, e o receptor CB₁ pré-sináptico nessas sinapses inibe a liberação de GABA, facilitando a desinibição e promovendo a recompensa. Pelo contrário, a sinalização glutamatérgica ativa os neurônios DA e induz a potencialização a longo prazo associada às respostas hedônicas (Maldonado R et al, 2006). Assim, nas sinapses glutamatérgicas, os eCBs pós-sinápticos agem de forma retrógrada no receptor CB₁ pré-sináptico, limitando a liberação de DA. No entanto, o tônus predominante é GABAérgico e a administração aguda de agonistas CB₁ induz desinibição e recompensa, embora esses efeitos sejam altamente sensíveis à dose e possam mudar para efeitos de reforço negativos à medida que as doses aumentam (Parsons LH, Hurd YL, 2015). Estudos recentes do nosso grupo mostraram que antagonistas CB₁ reduzem a PCL induzida por cocaína (Gobira et al., 2019; Lopes et al., 2020).

Estudos mais recentes, e em menor número, têm abordado o papel do receptor CB₂ nos efeitos de drogas de abuso no PCL. A expressão do receptor CB₂ também tem sido identificada em regiões do cérebro pertencentes a circuitos neuronais clássicos envolvidos na dependência de drogas, como ATV, núcleo accumbens, amígdala e hipocampo (Jordan e Xi, 2019) (Manzanares J, 2018). A maioria das evidências obtidas sustenta uma estreita interação entre o receptor CB₂ e o sistema DA. A manipulação farmacológica e genética do receptor CB₂ modifica elementos-chave do sistema DA, incluindo níveis extracelulares de DA, receptores de DA e a enzima

sintetizadora. Efeitos opostos nos níveis extracelulares de DA no núcleo accumbens foram observados após a ativação farmacológica ou bloqueio de CB₂ (Xi ZX et al. 2011). Zhang et al. 2016 demonstraram que o gene e os receptores CB₂ são expressos e regulados positivamente pela cocaína nos neurônios DA do mesencéfalo e ATV em ratos. A ativação de receptores CB₂ inibem o disparo neuronal do ATV DA, a liberação de DA no núcleo accumbens e o comportamento de auto-administração de cocaína regulada por DA. Embora o receptor CB₂ tenha sido encontrado em neurônios que expressam receptores DA no Nac e ATV (Aracil-Fernandez A et al. 2012), são necessários mais estudos para determinar uma possível cooperação funcional entre o receptor CB₂ e receptores DA. Estudos recentes do nosso grupo mostraram que o agonista CB₂ JWH133 reduz a PCL induzida por cocaína (Lopes et al., 2020).

Um modelo heurístico da modulação dos efeitos de drogas de abuso pelo sistema endocanabinoide está apresentado na Figura 4.

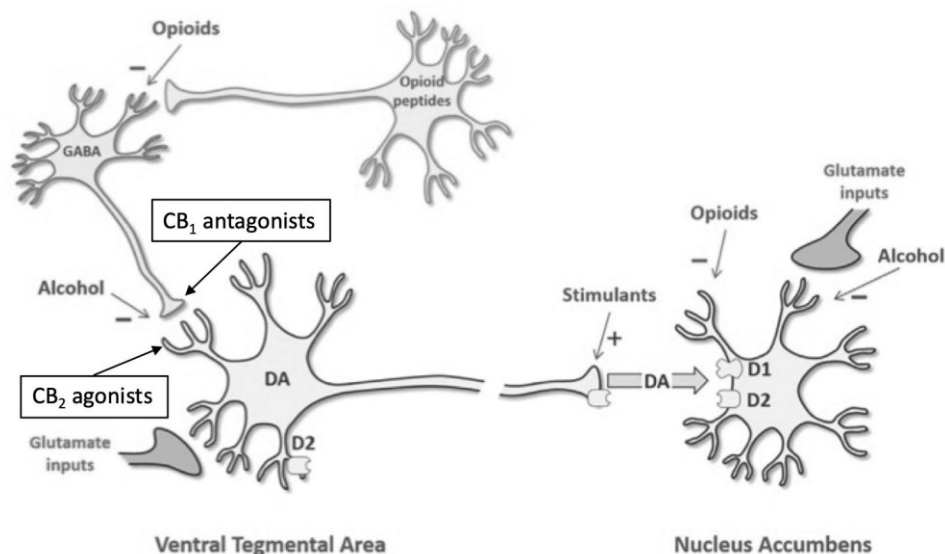


Figura 5: Representação esquemática dos possíveis sítios de ação dos compostos que atuam no sistema endocanabinoide e inibem a PCL induzida por drogas de abuso. Antagonistas CB_1 podem atuar por desinibir terminais glutamatérgicos na VTA, inibindo a neurotransmissão dopaminérgica, enquanto agonistas CB_2 podem inibir os neurônios dopaminérgicos diretamente. Modificado de Moreira e Dalley, 2015.

6. Conclusões

Este trabalho de revisão da literatura abordou o envolvimento do sistema endocanabinoide nos efeitos de drogas de abuso no teste de PCL. A conclusão mais consistente que emerge destes trabalhos é que o antagonismo/agonismo inverso do receptor CB_1 inibe os efeitos de cocaína, nicotina, álcool e opioides. Quanto ao receptor CB_2 , que é menos estudado, é o agonismo que exerce esse efeito, tendo sido estudado particularmente em relação à cocaína.

Porém, os estudos sobre o receptor CB₂ ainda são escassos na literatura, portanto novas pesquisas ainda são necessárias para a melhor compreensão do sistema como um todo.

Espera-se que esta revisão, ao compilar os dados da literatura, possa contribuir para um direcionamento em relação ao envolvimento do sistema endocanabinoide no modelo de PCL. A exploração desses mecanismos pode melhorar nossa compreensão da modulação canabinoide da dependência de drogas e, dessa forma, direcionar a explicação deste sistema como um novo alvo terapêutico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abood ME, Martin BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13:201–6.

Achterberg EM, van Swieten MH, Driël NV, Trezza V, Vanderschuren LJ. Dissociating the role of endocannabinoids in the pleasurable and motivational properties of social play behaviour in rats. *Pharmacological Research.* 2016;110,151–158.

Aguirell S, Carlsson S, Lindgren JE, Ohlsson A, Gillespie H, Hollister L. Interactions of delta 1-tetrahydrocannabinol with cannabinol and cannabidiol following oral administration in man. Assay of cannabinol and cannabidiol by mass fragmentography. *Experientia.* 1981;37:1090–2.

Ahmad T, Lauzon NM, de Jaeger X, Laviolette SR. Cannabinoid transmission in the prelimbic cortex bidirectionally controls opiate reward and aversion signaling through dissociable kappa versus μ opiate receptor dependent mechanisms. *JNeurosci.* 2013;33:15642–15651.

Ahmad T, Laviolette SR. Cannabinoid reward and aversion effects in the posterior ventral tegmental area are mediated through dissociable opiate receptor subtypes and separate amygdalar and accumbal dopamine receptor substrates. *Psychopharmacology.* 2017;234:15, 2325–2336.

Amancio-Belmont O, Pérez-Vázquez D, Ruiz-Contreras AE, Pérez de la Mora M, Rueda-Orozco PE, et al. Chloramphenicol decreases CB1 receptor expression in the nucleus accumbens and prefrontal cortex and prevents amphetamine-induced conditioned place preference in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2017;159,1–5.

Aracil-Fernandez A, Trigo JM, Garcia-Gutierrez MS, Ortega-Alvaro A, Ternianov A, et al. Decreased cocaine motor sensitization and self-administration in mice overexpressing cannabinoid CB(2) receptors, *Neuropsychopharmacology.* 2012;37:1749–1763.

Azizi P, Haghparast A., Hassanpourezatti M. Effects of CB1 receptor antagonist within the nucleus accumbens on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in morphine-sensitized rats. *Behavioural Brain Research.* 2009;197:1,119–124.

Baggelaar MP, Maccarrone M, van der Stelt M. 2-Arachidonoylglycerol: a signaling lipid with manifold actions in the brain. *Prog Lipid Res.* 2018;71:1–17.

Bardo MT, Bevins RA. Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology*. 2000;153:31–43.

Bardo MT, Miller JS, Neisewander JL Conditioned place preference with morphine: the effect of extinction training on the reinforcing CR. *Pharmacol Biochem Behav*. 1984;21:545–549.

Braida D, Iosue S, Pegorini S, Sala M. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-induced conditioned place preference (CPP) is mediated by endocannabinoid system. *Pharmacological Research*. 2005;51:2,177–182.

Basavarajappa BS, Hungund BL. Chronic ethanol increases the cannabinoid receptor agonist anandamide and its precursor N-arachidonoylphosphatidylethanolamine in SK-N-SH cells. *J Neurochem*. 1999;72:522–8.

Batista LA, Gobira PH, Viana TG, Aguiar DC, Moreira FA. Inhibition of endocannabinoid neuronal uptake and hydrolysis as strategies for developing anxiolytic drugs. *Behav Pharmacol*. 2014;25(5-6):425–433.

Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacol*. 2018;235:1923–32.

Bortolato M, Campolongo P, Mangieri RA, Scattoni ML. et al. Anxiolytic-like properties of the anandamide transport inhibitor AM404. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:2652–2659.

Bosier B, Bellocchio L, Metna-Laurent M, Soria-Gomez E, Matias I. et al. Astroglial CB₁ cannabinoid receptors regulate leptin signaling in mouse brain astrocytes. *Mol Metab*. 2013;2:393–404.

Butovsky E, Juknat A, Goncharov I, Elbaz J, Eilam R. et al. In vivo up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in specific brain areas by chronic exposure to Delta-tetrahydrocannabinol. *J Neurochem*. 2005;93:802–811.

Cadoni C, Simola N, Espa E, Fenu S, Di Chiara G. Strain dependence of adolescent Cannabis influence on heroin reward and mesolimbic dopamine transmission in adult Lewis and Fischer 344 rats. *Addiction Biology*. 2013;20:1,132–142.

Carlezon Jr WA, Boundy VA, Haile CN, Lane SB, Kalb RG, et al. Sensitization to morphine induced by viral-mediated gene transfer. *Science*. 1997;277:812–4.

Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol.* 1981;21: 417S–427S.

Castaneda JT, Harui A, Roth MD. Regulation of cell surface CB₂ receptor during human B cell activation and differentiation. *J NeuroImmune Pharmacol.* 2017;12:544–554.

Chaperon F, Soubrié P, Puech AJ, Thiébot MH. Involvement of central cannabinoid (CB₁) receptors in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacology.* 1998;135: 324–332.

Cheer JF, Kendall DA, Marsden CA. Cannabinoid receptors and reward in the rat: a conditioned place preference study. *Psychopharmacolog.* 2000;151:1,25–30.

Chhatwal JP, Davis M, Maguschak KA, Ressler KJ. Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:516–524.

Cooper ZD, Haney M. Actions of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in cannabis: relation to use, abuse, dependence. *Int Rev Psych* 2009;21:104–112.

Corbille AG, Valjent E, Marsicano G, Ledent C, Lutz B, et al. Role of cannabinoid type 1 receptors in locomotor activity and striatal signaling in response to psychostimulants. *J. Neurosci.* 2007;27:6937–6947.

Covey DP, Mateo Y, Sulzer D, Cheer JF, Lovinger DM. Endocannabinoid modulation of dopamine neurotransmission. *Neuropharmacology.* 2017;124:52–61.

Cunningham CL, Clemens JM, Fidler, TL. Injection timing determines whether intragastric ethanol produces conditioned place preference or aversion in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002;72:659–668.

Cunningham CL, Dickinson SD, Okorn DM. Naloxone facilitates extinction but does not affect acquisition or expression of ethanol-induced conditioned place preference. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 1995;3:330–343.

Cunningham CL, Ferree NK, Howard MA. Apparatus bias and place conditioning with ethanol in mice. *Psychopharmacology.* 2003;170:409–422.

Cunningham CL, Gremel, CM, Groblewski, PA. Drug-induced conditioned place preference and aversion in mice. *Nature Protocols.* 2006;1(4):1662–1670.

Curran HV, Brignell C, Fletcher S, Middleton P, Henry J. Cognitive and subjective dose–response effects of acute oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology* 2002;164:61–70.

D’Ambra TE, Espep KG, Bell MR, Eissenstat MA, Josef KA, et al. Conformationally restrained analogues of pravadoline: nanomolar potent, enantioselective, (aminoalkyl) indole agonists of the cannabinoid receptor. *J Med Chem.* 1992;35:124–135.

D’Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1558–1572.

Daza-Losada M, Miñarro J, Aguilar MA, Valverde O, Rodríguez-Arias M. Acute blockade of CB1 receptor leads to reinstatement of MDMA-induced conditioned place preference. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2011;100:1,33–39.

Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988;34:605–613.

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science,* 1992;258:1946–1949.

Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia.* 2014;55:791–802.

De Carvalho CR, Pamplona FA, Cruz JS, Takahashi RN. Endocannabinoids underlie reconsolidation of hedonic memories in Wistar rats. *Psychopharmacology.* 2013;231:7,1417–1425.

De Carvalho CR. Takahashi RN. Cannabidiol disrupts the reconsolidation of contextual drug-associated memories in Wistar rats. *Addiction Biology.* 2016;22:3,742–751.

De Vries TJ, Homberg JR, Binnekade R, Raaso H, Schoffelmeer ANM, Cannabinoid modulation of the reinforcing and motivational properties of heroin and heroin-associated cues in rats, *Psychopharmacology.* 2003;168:164–169.

De Vries TJ, Shaham Y, Homberg JR, Crombag H, Schuurman K, et al. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking., *Nat. Med.* 2001;7:1151–4.

Di Chiara G, Acquas E, Carboni E. Drug motivation and abuse: a neurobiological perspective. *Ann NY Acad Sci.* 1992;654:207–19.

Dinis-Oliveira RJ. Metabolomics of delta9-tetrahydrocannabinol: implications in toxicity. *Drug Metab Rev.* 2016;48:80–7.

Di Marzo V. Biosynthesis and inactivation of endocannabinoids: relevance to their proposed role as neuromodulators. *Life Sci.* 1999;65:645–655.

Di Marzo V. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2018.

Di Marzo V, De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2012;367:3216-28.

Di Marzo, V, Fabiana P. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2015;692-8.

Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, and De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci.* 1998;21:521–528.

Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signaling and deteriorating brain. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:3042.

Eldridge JC, Landfield PW. Cannabinoid-glucocorticoid interactions in the hippocampal region of the brain. *Marijuana/cannabinoids: neurobiology and neurophysiology.* 1992;93–117.

ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. *Phytocannabinoids.* 2017;1–36.

ElSohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* 2005;78:539.

Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci.* 2006;9(7):979.

Fattore L, Cossu G, Spano MS, Deiana S, Fadda P, Scherma M, et al. Cannabinoids and reward: interactions with the opioid system. *Crit Rev Neurobiol.* 2004;16:147–58.

Fattore L, Spano M, Melis V, Fadda P, Fratta W. Differential effect of opioid and cannabinoid receptor blockade on heroin-seeking reinstatement and cannabinoid substitution in heroin-abstinent rats, *Br. J. Pharmacol.* 2011;163:1550–1562.

Forget B, Barthélémy S, Saurini F, Hamon M, Thiébot MH. Differential involvement of the endocannabinoid system in short- and long-term expression of incentive learning supported by nicotine in rats. *Psychopharmacology*. 2006;189:1,59–69.

Forget B, Hamon M, Thiébot M-H. Cannabinoid CB1 receptors are involved in motivational effects of nicotine in rats. *Psychopharmacology*. 2005;181:4,722–734.

Freeman T, Winstock A. Examining the profile of high-potency cannabis and its association with severity of cannabis dependence. *Psychol. Med.* 2015;45:3181–3189.

French ED, Dillon K, Wu X. Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport*. 1997;8:649–652.

Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev*. 2003;83:1017–1066.

Gamaledin IH, Trigo JM, Gueye AB, Zvonok A, Makriyannis A, Goldberg SR, Le Foll B. Role of the endogenous cannabinoid system in nicotine addiction: novel insights. *Nature* 2015;525: S2–S3.

Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964;86:1646–7.

Gardner EL, Vorel SR. Cannabinoid transmission and reward-related events. *Neurobiol Dis*. 1998;5:502–33

Gatley SJ, Lan R, Volkow ND, Pappas N, King P, Wong CT, et al. Imaging the brain marijuana receptor: development of a radioligand that binds to cannabinoid CB₁ receptors in vivo. *J Neurochem*. 1998;70:417–23.

Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;70:313–8.

Ghozland S, Matthes HW, Simonin F, Filliol D, Kieffer BL, Maldonado R. Motivational effects of cannabinoids are mediated by mu-opioid and kappa-opioid receptors. *J Neurosci*. 2002;22:1146–54.

Gonzalez S, Cascio MG, Fernandez-Ruiz J, Fezza F, Di Marzo V, Ramos JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res*. 2002;954:73–81.

Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. *J Psychopharmacol*. 2006;20:188–193.

Green B, Kavanagh D, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev.* 2003;22:453–460.

Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:327–60.

Haller J, Bakos N, Szirmay M, Ledent C, Freund TF. The effects of genetic and pharmacological blockade of the CB₁ cannabinoid receptor on anxiety., *Eur. J. Neurosci.* 2002;16:1395–8.

Han J, Liu Z, Ren W, Zhang X.. Counteractive effects of cannabinoid and nicotine-addictive behavior. *NeuroReport.* 2011;22(4):181–184.

Haney M. 2008. Self-administration of cocaine, cannabis and heroin in the human laboratory: benefits and pitfalls. *Addict Biol* 14: 9–21.

Hayase T. Epigenetic mechanisms associated with addiction-related behavioural effects of nicotine and/or cocaine. *Behav Pharmacol.* 2017;28: 493–511.

Hayase T, Working memory- and anxiety-related behavioral effects of repeated nicotine as a stressor: the role of cannabinoid receptors., *BMC Neurosci.* 2013;14:20.

Hayase T, Yamamoto Y, Yamamoto K. Persistent anxiogenic effects of a single or repeated doses of cocaine and methamphetamine: interactions with endogenous cannabinoid receptor ligands., *Behav. Pharmacol.* 2005;16:395– 404.

Hebert-Chatelain E, Desprez T, Serrat R, Bellocchio L, Soria-Gomez E, Busquets-Garcia A. A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature.* 2016;539:555–559.

Hillard CJ and Jarrahian A. The movement of N-arachidonylethanolamine (anandamide) across cellular membranes. *Chem Phys Lipids.* 2000;108:123–134.

Hoffman P. Glutamate receptors in alcohol withdrawal-induced neurotoxicity. *Metab Brain Dis.* 1995;10:73–9.

Hohmann AG, Herkenham M. Localization of cannabinoid CB(1) receptor mRNA in neuronal subpopulations of rat striatum: a double-label in situ hybridization study. *Synapse.* 2000;37:71–80.

Hollister LE. Health aspects of cannabis: revisited, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1998;1: S1461145798001060.

Houchi H, Babovic D, Pierrefiche O, Ledent C, Daoust M, et al. CB1 Receptor Knockout Mice Display Reduced Ethanol-Induced Conditioned Place Preference and Increased Striatal Dopamine D2 Receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2004;30:2,339–349.

Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54:161–202.

Hu SS, Liu YW, Yu L. Medial prefrontal cannabinoid CB1 receptors modulate consolidation and extinction of cocaine-associated memory in mice. *Psychopharmacology*. 2015;232:1803–1815.

Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers*. 2007;4:1770–804.
Hungund BL, Basavarajappa BS. Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. *Alcohol*. 2000;35:126–33.

Hungund BL, Basavarajappa BS. Distinct differences in the cannabinoid receptor binding in the brain of C57BL/6 and DBA/2 mice, selected for their differences in voluntary ethanol consumption. *J Neurosci Res*. 2000;60:122–8.

Hungund BL, Szakall I, Adam A, Basavarajappa BS, Vadasz C. Cannabinoid CB₁ receptor knockout mice exhibit markedly reduced voluntary alcohol consumption and lack alcohol-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurochem*. 2003;84:698–704.

Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980;215:35–44.

Hutcheson DM, Tzavara ET, Smadja C, Valjent E, Roques BP, et al. Behavioral and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chronically treated with Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol*. 1998;125:1567–1577.

Jardinaud F, Roques B, Noble F. Tolerance to the reinforcing effects of morphine in delta9-tetrahydrocannabinol treated mice. *Behavioural Brain Research*. 2006;173:2,255–261.

Johnson KA, Lovinger DM. Presynaptic G protein-coupled receptors: gatekeepers of addiction? *Front Cell Neurosci*. 2016;10: 264.

Jordan CJ, Xi ZX. Progress in brain cannabinoid CB2 receptor research: From genes to behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;98:208–220.

Joshi N, Onaivi ES. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology*. 2019;1–12.

Julian MD, Martin AB, Cuellar B, Rodriguez De Fonseca F, Navarro M, et al. Neuroanatomical relationship between type 1 cannabinoid receptors and dopaminergic systems in the rat basal ganglia. *Neuroscience*. 2003;119:309–318.

Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*. 2009;89:309–380.

Karimi S, Azizi P, Shamsizadeh A, Haghparast A. Role of intra-accumbal cannabinoid CB1 receptors in the potentiation, acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference. *Behavioural Brain Research*. 2013;247,125–131.

Karlsson R-M, Adermark L, Molander A, Perreau-Lenz S, Singley E, et al. Reduced alcohol intake and reward associated with impaired endocannabinoid signaling in mice with a deletion of the glutamate transporter GLAST. *Neuropharmacology*. 2012;63:2,181–189.

Kathuria S, Gaetani S, Fegley D, Valiño F, Duranti A, et al. Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nat. Med*. 2003;9:76–81.

Khaleghzadeh-Ahangar H, Haghparast A. Intra-accumbal CB1 receptor blockade reduced extinction and reinstatement of morphine. *Physiology & Behavior*. 2015;149,212–219.

Kleczkowska P, Smaga I, Filip M, Bujalska-Zadrozny M. Cannabinoid ligands and alcohol addiction: a promising therapeutic tool or a humbug? *Neurotox Res*. 2015;29:173–196.

Koob GF, Le HT, Creese I. The D1 dopamine receptor antagonist SCH 23390 increases cocaine self-administration in the rat. *Neurosci Lett*. 1987;79:315–20.

Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. Neuroscience of addiction. *Neuron*. 1998;21:467–76.

Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(8):760–773.

Kreitzer AC, Malenka RC. Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature*. 2007;445:643–647.

Kubilius RA, Kaplick PM, Wotjak CT. Highway to hell or magic smoke? The dose-dependence of Δ^9 -THC in place conditioning paradigms. *Learn Mem*. 2018;25(9):446–454.

Kumar, A., Premoli, M., Aria, F., Bonini, S. A., et al. Cannabimimetic plants: are they new cannabinoidergic modulators? *Planta*. 2019;249(6):1681-1694.

Leite JR, Carlini EA. Failure to obtain 'cannabis-directed behavior' and abstinence syndrome in rats chronically treated with cannabis sativa extracts. *Psychopharmacology*. 1974;36:133–145.

Lepore M, Vorel SR, Lowinson J, Gardner EL. Conditioned place preference induced by delta 9-tetrahydrocannabinol: comparison with cocaine, morphine, and food reward. *Life Sci*. 1995; 56:2073–2080.

Li Y, Kim J. CB₂ cannabinoid receptor knockout in mice impairs contextual long-term memory and enhances spatial working memory. *Neural Plast*. 2016;2016:1–14.

Li Y, Kim J. Deletion of CB₂ cannabinoid receptors reduces synaptic transmission and long-term potentiation in the mouse hippocampus. *Hippocampus*. 2015;26(3):275–281.

Li Y, Kim J. Neuronal expression of CB₂ cannabinoid receptor mRNAs in the mouse hippocampus. *Neuroscience*. 2015;311:253–267.

Li W, Zhang C-L, Qiu Z-G. Differential expression of endocannabinoid system-related genes in the dorsal hippocampus following expression and reinstatement of morphine conditioned place preference in mice. *Neuroscience Letters*. 2017:643,38–44.

Liu T, Zheng Q, Qian Z, Wang H, Liu Z, et al. Cannabinoid-Elicited Conditioned Place Preference in a Modified Behavioral Paradigm. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2016;39:5,747–753.

Lopez-Moreno JA, González-Cuevas G, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M. Long-Lasting Increase of Alcohol Relapse by the Cannabinoid Receptor Agonist WIN 55,212-2 during Alcohol Deprivation, *J. Neurosci*. 2004;24:8245–8252.

López-Moreno J, Lopez-Jimenez A, Gorriti M, De Fonseca F. Functional interactions between endogenous cannabinoid and opioid systems: focus on alcohol, genetics and drug-addicted behaviors. *Curr Drug Targets* 2010;11:406–428.

Lu MR, Wagner GC, Fisher H. Ethanol consumption following acute fenfluramine, fluoxetine, and dietary tryptophan. *Pharmacol Biochem Behav*. 1993;44:931–7.

Maccarrone M, Bab I, Biro T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36:277–295.

Maccarrone M, van der Stelt M, Rossi A, Veldink GA, Vliegthart JFG, Fina Iagizzo A. Anandamide hydrolysis by human cells in culture and brain. *J Biol Chem*. 1998;273:32332–32339.

Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:10–14.

Maldonado R, Berrendero F, Ozaita A, Robledo P. Neurochemical basis of cannabis addiction. *Neuroscience*. 2011;181:1–17.

Maldonado R, Rodriguez de Fonseca F. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *J Neurosci*. 2002;22:3326–31.

Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci*. 2006;29:225–232.

Mallet PE, Beninger RJ. Delta9-tetrahydrocannabinol, but not the endogenous cannabinoid receptor ligand anandamide, produces conditioned place avoidance. *Life Sci*. 1998;62:2431–2439.

Mansvelder HD, McGehee DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron*. 2000;27:349–357.

Manzanares J, Cabañero D, Puente N, García-Gutiérrez MS, Grandes P, et al. Role of the endocannabinoid system in drug addiction. *Biochemical Pharmacology*. 2018.

Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci*. 1999;20:287–94.

Manzanedo C, Rodríguez-Arias M, Daza-Losada M, Maldonado C, Aguilar MA, et al. Effect of the CB1 cannabinoid agonist WIN 55212-2 on the acquisition and reinstatement of MDMA-induced conditioned place preference in mice. *Behavioral and Brain Functions*. 2010;6:1,19.

Marinho EA et al. Effects of rimonabant on the development of single dose-induced behavioral sensitization to ethanol, morphine and cocaine in mice. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;58:22–31.

Martellota MC, Cossu G, Gessa GL, Fratta W. Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience*. 1998;85:327–330.

Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*. 2002;418:530–4.

Martin M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Cocaine, but not morphine, induces conditioned place preference and sensitization to locomotor responses in CB₁ knockout mice. *Eur J Neurosci*. 2000;12:4038–46.

Martin M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Involvement of CB₁ cannabinoid receptors in emotional behaviour. *Psychopharmacology*. 2001;159:379–387.

Mastinu A, Premoli M, Ferrari-Toninelli G, Tambaro S, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabinoids in health and disease: pharmacological potential in metabolic syndrome and neuroinflammation. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2018.

McGregor IS, Issakidis CN, and Prior G. Aversive effects of the synthetic cannabinoid CP 55,940 in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;53:657–664.

Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 1995;50(1):83–90.

Mechoulam R, Shani A, Edery H, Grunfeld Y. Chemical basis of hashish activity. *Science*. 1970;169:611–612.

Melis F, Stancampiano R, Imperato A, Carta G, Fadda F. Chronic ethanol consumption in rats: correlation between memory performance and hippocampal acetylcholine release in vivo. *Neuroscience*. 1996;74:155–9.

Melis M, Pillolla G, Luchicchi A, Muntoni AL, Yasar S, et al. Endogenous fatty acid ethanolamides suppress nicotine-induced activation of mesolimbic dopamine neurons through nuclear receptors. *J Neurosci*. 2008;28:13985–13994.

Mereu M, Tronci V, Chun LE, Thomas AM, Green JL, et al. Cocaine-induced endocannabinoid release modulates behavioral and neurochemical sensitization in mice. *Addict Biol*. 2015;20:91–103.

Merritt LL, Martin BR, Walters C, Lichtman AH, Damaj MI. The Endogenous Cannabinoid System Modulates Nicotine Reward and Dependence. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008;326:2,483–492.

Monory K, Massa F, Egertova M, Eder M, Blaudzun H, et al. The endocannabinoid system controls key epileptogenic circuits in the hippocampus. *Neuron*. 2006;51:455–466.

Moreira FA, Dalley JW. Dopamine receptor partial agonists and addiction. *Eur J Pharmacol.* 2015;752:112–115.

Moreira FA, Jupp B, Belin D, Dalley JW. Endocannabinoids and striatal function: implications for addiction-related behaviours. *Behav Pharmacol.* 2015;26:59–72.

Moreira FA, Kaiser N, Monory K, Lutz B. Reduced anxiety like behaviour induced by genetic and pharmacological inhibition of the endocannabinoid-degrading enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH) is mediated by CB₁ receptors. *Neuropharmacology.* 2008;54:141–150.

Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365(6441):61–65.

Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Forti MD. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:885–895.

Navarro M, Carrera MR, Fratta W, Valverde O, Cossu G, Fattore L, et al. Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *J Neurosci.* 2001;21:5344–50.

Navarro M, Hernández E, Muñoz RM, del Arco I, Villanúa MA, et al. Acute administration of the CB₁ cannabinoid receptor antagonist SR 141716A induces anxiety-like responses in the rat., *Neuroreport.* 1997;8:491–6.

Naidu PS, Varvel SA, Ahn K, Cravatt BF, Martin BR, et al. Evaluation of fatty acidamidasehydrolase inhibition in murine models of emotionality. *Psychopharmacology.* 2007;192:61–70.

Newmeyer MN, Swortwood MJ, Barnes AJ, Abulseoud OA, Scheidweiler KB, et al. Free and glucuronide whole blood cannabinoids pharmacokinetics after controlled smoked, vaporized, and oral cannabis administration in frequent and occasional cannabis users: identification of recent cannabis intake. *Clin Chem.* 2016;62:1579–92.

Nomikos GG, Spyraiki C. Cocaine-induced place conditioning: importance of route of administration and other procedural variables. *Psychopharmacology.* 1988;94:119–125.

Ohlsson A, Lindgren JE, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom.* 1986;13:77–83.

Onaivi ES, Green MR, Martin BR. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;253:1002–1009.

Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Perchuk A, Meozzi PA et al. Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB₂ receptors in brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1074:514–536.

Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Meozzi PA, Myers L et al. Brain neuronal CB₂ cannabinoid receptors in drug abuse and depression: from mice to human subjects. *PLoS One.* 2008;3:1640.

Page ME, Oropeza VC, Sparks SE, Qian Y, Menko AS, et al. Repeated cannabinoid administration increases indices of noradrenergic activity in rats., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007;86:162–8.

Panlilio LV, Justinova Z, Goldberg SR. Animal models of cannabinoid reward. *Br J Pharmacol.* 2010;160: 499–510.

Parker LA, Gillies T. THC-induced place and taste aversions in Lewis and Sprague-Dawley rats. *Behav Neurosci.* 1995;109:71–78.

Parsons LH, Hurd YL. Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2015;16:579–94.

Patel S, Hillard CJ. Pharmacological evaluation of cannabinoid receptor ligands in a mouse model of anxiety: further evidence for an anxiolytic role for endogenous cannabinoid signaling. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;318:304–311.

Pava MJ, Woodward JJ. A review of the interactions between alcohol and the endocannabinoid system: implications for alcohol dependence and future directions for research. *Alcohol* 2012;46: 185–204.

Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;168: 1–51.

Pertwee RG. The central pharmacology of psychotropic cannabinoids. *Pharmacol Ther.* 1988;36:189–261.

Piomelli D, Beltramo M, Glasnapp S, Lin SY, Goutopoulos A, Xie X-Q, Makriyannis A. Structural determinants for recognition and translocation by the anandamide transporter. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:5802–5807.

Powers MS, Breit KR, Chester JA. Genetic Versus Pharmacological Assessment of the Role of Cannabinoid Type 2 Receptors in Alcohol Reward-Related Behaviors. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2015;39:12,2438–2446.

Ramirez SH, Hasko J, Skuba A, Fan S, Dykstra H, McCormick R et al. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates leukocyte- endothelial cell interactions and blood-brain barrier dysfunction under inflammatory conditions. *J Neurosci*. 2012;32:4004–4016.

Rashidy-Pour A, Pahlevani P, Vaziri A, Shaigani P, Zarepour L, et al. Involvement of CB1 receptors in the ventral tegmental area in the potentiation of morphine rewarding properties in acquisition but not expression in the conditioned place preference model. *Behavioural Brain Research*. 2013;247,259–267.

Reid LD, Hunter GA, Beaman CM, Hubbell CL. Toward understanding ethanol's capacity to be reinforcing: a conditioned place preference following injections of ethanol. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985;22:483–487.

Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol*. 2003;54:25–53.

Robbe D, Alonso G, Duchamp F, Bockaert J, Manzoni OJ. Localization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2001;21:109–116.

Robledo P, Trigo JM, Panayi F, De la Torre R, Maldonado R. Behavioural and neurochemical effects of combined MDMA and THC administration in mice. *Psychopharmacology*. 2007;195(2)255–264.

Rodríguez-Arias M, Roger-Sánchez C, Vilanova I, Revert N, Manzanedo C, et al. Effects of Cannabinoid Exposure during Adolescence on the Conditioned Rewarding Effects of WIN 55212-2 and Cocaine in Mice: Influence of the Novelty-Seeking Trait. *Neural Plasticity*. 2016;1–11.

Rodriguez de Fonseca F, Carrera MRA, Navarro M, Koob GF, Weiss F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997;276: 2050–2054.

Rodriguez JJ, Mackie K, Pickel VM. Ultrastructural localization of the CB₁ cannabinoid receptor in mu-opioid receptor patches of the rat Caudate putamen nucleus. *J Neurosci*. 2001;21:823–833.

Ross SA, ElSohly MA. Constituents of Cannabis sativa L. XXVIII. A review of the natural constituents. *Zagazig J Pharm Sci.* 1995;1980–1994.

Rutkowska M, Jamontt J, Gliniak H. Effects of cannabinoids on the anxiety-like response in mice. *Pharmacol Rep.* 2006;58:200–206.

Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron.* 2003;37:577–582.

Sloan ME, Gowin JL, Ramchandani VA, Hurd YL, Le Foll B. The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: trials and tribulations. *Neuropharmacology* 2017;124:73–83.

Sanchis-Segura C, Spanagel R. Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addict Biol.* 2006;11(1):2–38.

Sañudo-Peña MC, Tsou K, Delay ER, Hohman AG, Force M, et al. Endogenous cannabinoids as an aversive or counter-rewarding system in the rat. *Neurosci Lett.* 1997;223:125–128.

Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, VanGaal LF. RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet.* 2006;368:1660–1672.

Scherma M, Dessì C, Muntoni AL, Lecca S, Satta V. et al. Adolescent $\Delta(9)$ tetrahydrocannabinol exposure alters WIN55,2122 self-administration in adult rats. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:1416–1426.

Scherma M, Fadda P, Le Foll B, Forget B, Fratta W, et al. The endocannabinoid system: a new molecular target for the treatment of tobacco addiction. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2008a;7:468–481.

Scherma M, Justinová Z, Zanettini C, et al. The anandamide transport inhibitor AM404 reduces the rewarding effects of nicotine and nicotine-induced dopamine elevations in the nucleus accumbens shell in rats. *Br J Pharmacol.* 2012;165:2539–2548.

Scherma M, Panlilio LV, Fadda P, Fattore L, Gamaledin I, et al. Inhibition of anandamide hydrolysis by cyclohexyl carbamic acid 3'-carbamoyl-3-yl ester (URB597) reverses abuse-related behavioral and neurochemical effects of nicotine in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008b 327: 482–490.

Schoffelmeer AN, Hogenboom F, Wardeh G, De Vries TJ. Interactions between CB₁ cannabinoid and mu opioid receptors mediating inhibition of neurotransmitter release in rat nucleus accumbens core. *Neuropharmacology*. 2006;51:773–81.

Serrano A, Parsons LH. Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors. *Pharmacol Ther* 2011;132: 215–241.

Shoaib M, Stolerman IP, Kumar RC. Nicotine-induced place preference following prior nicotine exposure in rats. *Psychopharmacology*. 1994;113:445–452.

Silveira MM, Arnold JC, Laviolette SR, Hillard CJ, Celorrio M, et al. Seeing through the smoke: Human and animal studies of cannabis use and endocannabinoid signalling in corticolimbic networks. *Neurosci. Biobehav*. 2017;380–395.

Spyraki C, Fibiger HC, Phillips AG. Dopaminergic substrates of amphetamine-induced place preference conditioning. *Brain Res*. 1982b;253:185–193.

Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia*. 2010;58:1017–1030.

Stempel AV, Stumpf A, Zhang HY, Ozdogan T, Pannasch U, Theis AK et al. Cannabinoid type 2 receptors mediate a cell type-specific plasticity in the hippocampus. *Neuron*. 2016;90:795–809.

Su H, Zhao M. Endocannabinoid mechanism in amphetamine-type stimulant use disorders: A short review. *J Clin Neurosci*. 2017;46: 9–12.

Suzuki A, Josselyn SA, Frankland PW, Masushige S, Silva AJ. et al. Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J Neurosci*. 2004;24:4787–4795.

Szabo B, Muller T, Koch H Effects of cannabinoids on dopamine release in the corpus striatum and the nucleus accumbens in vitro. *J Neurochem*. 1999;73:1084–1089.

Szabo B, Siemes S, Wallmichrath I. Inhibition of GABAergic neurotransmission in the ventral tegmental area by cannabinoids. *Eur J Neurosci*. 2002;15:2057–2061.

Tanda G, Goldberg SR. Cannabinoids: reward, dependence, and underlying neurochemical mechanisms: a review of recent preclinical data. *Psychopharmacology* 2003;169:115–134.

Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science*. 1997;276:2048–50.

Thanos PK, Dimitrakakis ES, Rice O, Gifford A, Volkow ND. Ethanol self-administration and ethanol conditioned place preference are reduced in mice lacking cannabinoid CB₁ receptors. *Behavioural Brain Research*. 2005;164(2):206–213.

Tossmann P, Boldt S, Tensil MD. The use of drugs within the techno party scene in European metropolitan cities. *Eur Addict Res*. 2001;7:2–23.

Trazon DB, Suzuki T, Misawa M, Watanabe S. Methylxanthines (caffeine and theophylline) blocked methamphetamine induced conditioned place preference in mice but enhanced that induced by cocaine. *Ann NY Acad Sci*. 1992;654:531–533.

Turner CE, ElSohly MA, Boeren EG. Constituents of *Cannabis sativa* L. XVII. A review of the natural constituents. *J Nat Prod*. 1980;43:169.

Tzschentke TM. Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Prog. Neurobiol*. 1998;56:613–672.

Uchigashima M, Narushima M, Fukaya M, Katona I, Kano M, Watanabe M. Subcellular arrangement of molecules for 2-arachidonoyl-glycerol-mediated retrograde signaling and its physiological contribution to synaptic modulation in the striatum. *J Neurosci*. 2007;27:3663–3676.

Valjent E, Maldonado R. A behavioural model to reveal place preference to Δ^9 -tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology*. 2000;147:436–438.

Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB₂ receptors. *Science*. 2005;310:329–332.

Van Sickle MD, Oland LD, Mackie K, Davison JS, Sharkey KA. Δ^9 -tetrahydrocannabinol selectively acts on CB₁ receptors in specific regions of dorsal vagal complex to inhibit emesis in ferrets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;285:G566–576.

Vann RE, Gamage, TF, Warner JA, Marshall EM, Taylor NL, et al. Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Drug and Alcohol Dependence*. 2008;94:1-3,191–198.

Viscomi MT, Oddi S, Latini L, Pasquariello N, Florenzano F, Bernardi G et al. Selective CB₂ receptor agonism protects central neurons from remote axotomy-induced apoptosis through the PI3K/Akt pathway. *J Neurosci*. 2009;29:4564–4570.

Vlachou S, Nomikos GG, Stephens DN, Panagis G. Lack of evidence for appetitive effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the intracranial self-stimulation and conditioned place preference procedures in rodents. *Behavioural Pharmacology*. 2007;18:4,311–319.

Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Alexoff D, et al. Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity, *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2014;111:E3149–E3156.

Wang X-Q, Ma J, Cui W, Yuan W-X, Zhu G., et al. The endocannabinoid system regulates synaptic transmission in nucleus accumbens by increasing DAGL- α expression following short-term morphine withdrawal. *British Journal of Pharmacology*. 2014;173:7,1143–1153.

Wakeford AG, et al. Adolescent delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) exposure fails to affect THC-induced place and taste conditioning in adult male rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2016;140,75–81.

Weiss F. Neuroadaptive changes in neurotransmitter systems mediating ethanol-induced behaviors. *NIAAA Res Monogr*. 2000;34:216–313.

Wise RA. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron*, 2002;36:229–40.

Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev*. 1987;94:469–92.

Xi ZX, Peng XQ, Li X, Song R, Zhang HY, et al. Brain cannabinoid CB₂ receptors modulate cocaine's actions in mice, *Nat. Neurosci*. 2011;14:1160–1166.

Yoshida T, Uchigashima M, Yamasaki M, Katona I, Yamazaki M, et al. Unique inhibitory synapse with particularly rich endocannabinoid signaling machinery on pyramidal neurons in basal amygdaloid nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:3059–3064.

Yu LL, Zhou SJ, Wang XY, Liu JF, Xue YX, et al. Effects of cannabinoid CB(1) receptor antagonist rimonabant on acquisition and reinstatement of psychostimulant reward memory in mice. *Behav Brain Res.* 2011;217:111–116.

Zangen A, Solinas M, Ikemoto S, Goldberg SR, Wise RA. Two brain sites for cannabinoid reward. *J Neurosci.* 2006;26:4901–4907.

Zhang HY, Gao M, Liu QR, Bi GH, Li X, Yang HJ et al. Cannabinoid CB₂ receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine related behavior in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:E5007–E5015.

Zhang HY, Gao M, Shen H, Bi GH, Yang HJ, Liu QR et al. Expression of functional cannabinoid CB₂ receptor in ATV dopamine neurons in rats. *Addict Biol.* 2016;22(3):752–765.