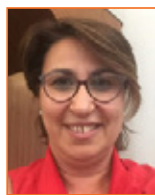


# Cannabinoidi e glaucoma



Daniela Lombardo  
Giuseppe Napolitano

**L**a cannabis è un componente della famiglia delle Cannabaceae. Esistono tre principali specie di cannabis che variano per i loro costituenti biochimici:

- Cannabis sativa
- Cannabis indica
- Cannabis ruderalis

Le piante di marijuana hanno fiori sia di genere sia maschile che femminile; i fiori femminili (pistilliferi) sono la fonte della sostanza attiva.

Le molecole farmacologicamente interessanti nella marijuana, note come cannabinoidi, sono prodotte dai tricomi secernenti resina che rivestono i suoi piccoli fiori (Figura 1).

Anche se i fiori non producono resina, diventano una fonte concentrata di sostanze cannabinoidi; nei fiori, infatti, c'è la concentrazione massima della sostanza attiva.

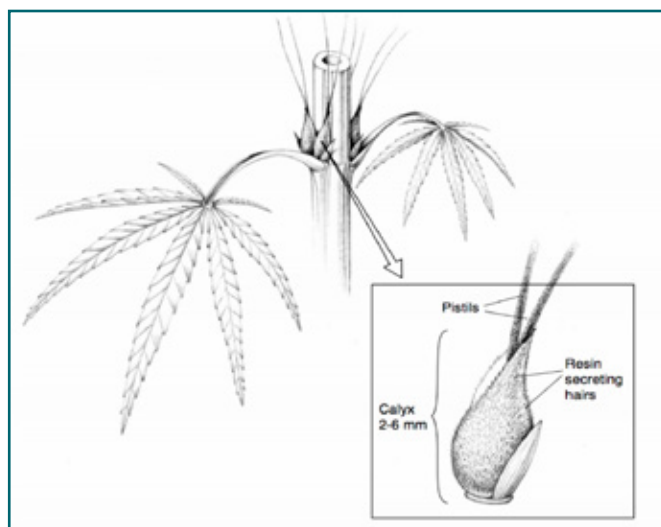
Circa 113 cannabinoidi con vari effetti sono stati isolati da cannabis sativa che è una pianta erbacea annuale (1).

Tra questi il delta-9- tetraidrocannabinolo ( $\Delta$ -9-THC), cannabichromene (CBC), cannabigerolo (CBG), cannabinolo (CBN), cannabidiolo (CBD), risultano essere le molecole più rappresentate.

I cannabinoidi sono composti di natura grassa, poco solubili in acqua e si dissolvono, invece, facilmente nei liquidi oleosi.

La struttura chimica della maggior parte dei cannabinoidi è simile al THC (tetraidrocannabinolo), la principale molecola psicoattiva presente nella marijuana.

Esistono diverse forme di THC, anche se solo la forma più abbondante,  $\Delta$ -9-THC, è quella che è stata studiata in modo più approfondito (se non diversamente specificato, si usa il termine THC per riferirsi a questo composto).

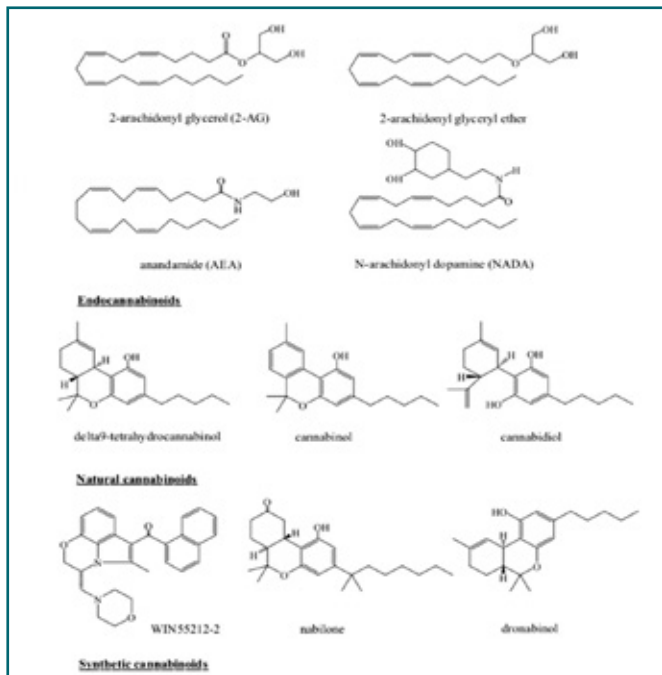


*Fig. 1 - Struttura della pianta di marijuana  
disegno di Roberto Osti da: "illustrations in marijuana  
botany: an advanced study:  
the propagation and breeding of distinctive cannabis".  
Robert Connell Clarke. Berkeley*

La concentrazione e la varietà di cannabinoidi varia a seconda del tipo di pianta presa in considerazione. Alcuni studi suggeriscono che la Cannabis Indica contiene una quantità maggiore di  $\Delta$ -9-THC rispetto al CBD, mentre la Cannabis Sativa una maggiore quantità di CBD (2). La Cannabis Ruderalis non conterrebbe invece quantità significative di cannabinoidi psicoattivi (3).

In linea generale le varianti che hanno alti livelli del cannabinoide psicoattivo  $\Delta$ -9-THC e bassi livelli del cannabinoide non psicoattivo CBD (cannabidiolo) vengono generalmente indicate come "marijuana", mentre le varianti dotate di alti livelli di CBD e molto bassi di  $\Delta$ -9-THC sono indicate come "canapa industriale" o semplicemente "canapa".

Il delta-9-THC è il responsabile della maggior parte



*Fig. 2 – Struttura chimica dei cannabinoidi tratto da: Yunes Panahi, Azadeh Manayi, Marjan Nikan, Mahdi Vazirian, The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy, Biomedicine & Pharmacotherapy, Volume 86, 2017, Pages 620-627, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.106>*

degli effetti psicotropi e ricreativi che derivano dall'uso della cannabis. Gli altri cannabinoidi compresi il cannabidiolo, il cannabinolo e il cannabigerolo hanno poco o nessun effetto psicotropo; questo dato li rende molto interessanti per lo sviluppo di potenziali terapie mediche.

### Il sistema degli endocannabinoidi

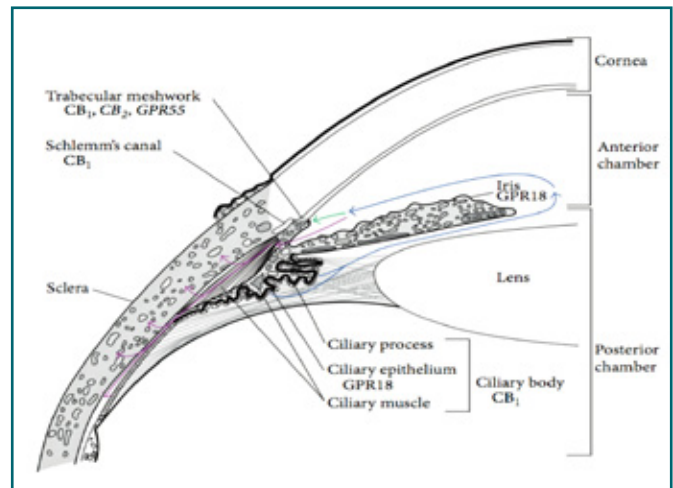
Gli agonisti sintetici dei cannabinoidi e il  $\Delta$ -9-THC agiscono "mimando" la funzione di sostanze chimiche prodotte dal nostro organismo note come endocannabinoidi; questi ultimi esercitano la loro azione stimolando i recettori sensibili.

Tale sistema recettoriale include:

- Il complesso di enzimi responsabili della produzione e degradazione degli endocannabinoidi;
- Recettori bersaglio di ligandi endocannabinoidi, distinti in "classici" (recettore dei cannabinoidi CB1 e CB2) e "non classici" (come il GPR18, GPR55, TRPV1 della classe PPAR  $\alpha$ ,  $\beta$  /  $\delta$  e  $\gamma$ ) (4).

L'esistenza dei recettori definiti non classici sottolinea come i cannabinoidi endogeni, sintetici e non sintetici, potrebbero avere molteplici azioni, alcune delle quali indipendenti dai recettori della famiglia CB (5).

A livello oculare umano il sistema endocannabinoide è



*Fig. 3 - Presenza dei recettori del sistema endocannabinoide nelle strutture oculari anteriori tratto da: The Endocannabinoid System as a Therapeutic Target in Glaucoma Elizabeth A. Cairns, 1 William H. Baldrige, 2,3 and Melanie E. M. Kelly*

presente nella maggior parte dei tessuti, compresi quelli responsabili a vario titolo della regolazione della pressione intraoculare e nella retina. CB1 trova espressione, infatti, nel corpo ciliare, nel reticolato trabecolare, nel canale di Schlemm, nella retina (coni, cellule orizzontali, amacrine, in alcune cellule bipolari, RGC e negli assoni delle cellule gangliari) (6). La presenza del recettore CB2 è, invece, controversa nelle strutture oculari dell'uomo.

Tuttavia diversi studi hanno dimostrato che CB2 sarebbe presente a livello retinico, specie nell'EPR e delle cellule di Muller; altri studi hanno suggerito invece che CB2 potrebbe essere espresso a livello delle strutture del segmento anteriore (7).

Nuove ricerche sono per tanto necessarie per chiarire con esattezza la posizione e il ruolo di questi recettori. Anche il ruolo nel bulbo oculare della funzione del sistema endocannabinoide, non è del tutto chiarito. Esistono dati significativi che indicano che possa essere implicato nell'elaborazione dell'immagine, nel controllo della IOP (Intraocular Pressure) e nella modulazione della flogosi.

Tra le varie funzioni sembra accertato che i cannabinoidi modulino il rilascio di diversi neurotrasmettitori nella retina, come la dopamina, il glutammato, l'acido gamma aminobutirrico (GABA) e la noradrenalina.

Sono state altresì identificate fluttuazioni nei livelli endoculari di endocannabinoidi durante fasi differenti di malattie oculari, suggerendone la loro partecipazione nel mantenimento e/o nella risoluzione di alcuni processi patologici oculari, del resto ancora non ben precisati.

	Retina	Iris	TM	SC	CB	Choroid	Species	References
CB1	+, ‡	+, ‡	+, ‡	+	+, ‡	‡	Guinea pig, human, mouse, monkey, pig, rat	Porcella et al. [8, 14]; Straiker et al. [10, 11]; Yazulla et al. [12]; Stamer et al. [15]
CB2	+, ‡		+				Monkey, pig, rat	Lu et al. [13]; Zhong et al. [18]; *He et al. [19]; Lopez et al. [25]; Cécyre et al. [33], but see Porcella et al. [8], and Bouskila et al. [30]
GPR18	+, ‡	+	+		+	+	Mouse, rat	Caldwell et al. [32]; MacIntyre et al. [34]
GPR55	+ <sup>b</sup>		+				Monkey, pig	Kumar et al. [28]; Bouskila et al. [31]
TRPV1	+, ‡						Cat, monkey, rat	Yazulla and Studholme [16]; Nucci et al. [20]; Sappington et al. [23]
PPAR $\alpha$	‡						Cow, pig	Kumar et al. [28]; *Romano and Lograno [29]

+, Protein expression (immunohistochemistry, Western blotting); ‡, mRNA expression (RT-PCR). TM, Trabecular meshwork; SC, Schlemm's canal; CB, ciliary body. \*Pharmacological evidence only. <sup>b</sup>Staining exclusive to rods. <sup>c</sup>Pharmacological data from ophthalmic artery only.

Fig. 4 - Presenza dei recettori del sistema endocannabinoide nelle strutture oculari di diversi mammiferi; dati tratti dalla letteratura tratto da: Cairns EA, Toguri JT, Porter RF, et al. "Seeing over the horizon - targeting the endocannabinoid system for the treatment of ocular disease". *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2016 May 1;27(3):253-65. doi: 10.1515/jbcpp-2015-0065

Infine sono stati individuati diversi composti appartenenti alla famiglia degli endocannabinoidi, ovvero molecole endogene che agiscono sui sistemi recettoriali sopra menzionati; tuttavia il ruolo fisiopatologico di questi ligandi rimangono ancora non del tutto note.

Il più studiato tra questi ligandi, l'anandamide (AEA), sembra specifico per i recettori dei cannabinoidi più debolmente del THC e, di conseguenza, le reazioni che l'anandamide provoca sono probabilmente più miti di quelle determinate dal THC.

Oltre all'anandamide, i ricercatori hanno identificato diversi altri ligandi endogeni per i recettori cannabinoidi, e altri ancora sono in fase di avanzato studio. Una menzione merita la PEA (palmitoiletanolamide).

Questa molecola è un analogo dell'AEA sintetizzato in numerosi tessuti durante stimoli flogistici; questo ligande non si comporta da attivatore diretto dei recettori CB1 e CB2, ma il suo ruolo si esplica attraverso l'inibizione competitiva della FAAH (8), l'enzima che provvede alla degradazione metabolica dell'AEA, con conseguente aumento della disponibilità della stessa.

### Cannabinoidi e pressione intraoculare

Il glaucoma è tra le principali cause di cecità in tutto il mondo.

E' ritenuto un disturbo neurodegenerativo caratterizzato da una progressiva e irreversibile perdita di cellule gangliari retiniche (RGC) (9); i meccanismi che conducono a tale fenomeno non sono ancora completamente chiariti.

La IOP è comunque a tutt'oggi l'unico fattore di rischio modificabile e di conseguenza l'unico parametro modulabile con la terapia medica (10).

Tutte le terapie farmacologiche attualmente disponibili

per il glaucoma agiscono modulando la IOP, conducendola ad un valore target da individuare per ciascun paziente (11).

L'uso di terapie complementari e alternative nel glaucoma viene guardato con crescente interesse, negli ultimi anni. In particolare, l'uso di terapie a base di cannabinoidi nel trattamento del glaucoma è balzato alla ribalta recentemente sia per gli effetti ipotensivi quanto per quelli neuroprotettivi.

Si stima che il 5% dei pazienti affetti da glaucoma utilizzi farmaci complementari e alternativi; questo dato aumenta l'attenzione per molecole alternative, specie se con proprietà anche neuroprotettive.

I cannabinoidi hanno la capacità di agire sulla IOP; l'effetto ipotensivante oculare della marijuana è da tempo noto, e i primi studi risalgono al 1970 (12).

Successivi studi condotti su soggetti sani hanno dimostrato che il THC somministrato per via orale, iniettiva o fumato, produce riduzioni dose-dipendenti della IOP fino al 30% rispetto al tono basale, sebbene si possa verificare tolleranza e perdita d'efficacia con la somministrazione cronica.

Sulla scorta di queste prime osservazioni sono stati condotti numerosi studi che confermano l'interesse per diversi cannabinoidi, tra cui il  $\Delta$ -9-THC, cannabidiolo (CBD), cannabigerolo, cannabinoidi endogeni e alcuni cannabinoidi di sintesi. Indistintamente tali sostanze possono ridurre la IOP se somministrate per via sistemica o topica (13, 14, 15).

Si può affermare, alla luce degli studi finora effettuati, che gli effetti ipotensivi oculari dei cannabinoidi sono in gran parte dovuti alla loro azione sui recettori CB1. Tuttavia, stando ad alcune recenti ricerche, questi effetti potrebbero anche essere svincolati dall'azione

strettamente recettoriale (CB1) (16).

Come è noto la IOP è il risultato del bilancio tra la produzione dell'umore acqueo e la sua filtrazione tramite varie vie, di cui la via trabecolare è la maggiore responsabile.

La presenza di recettori CB1 a livello del corpo ciliare e a livello trabecolare induce a pensare che l'azione dei cannabinoidi endogeni ed esogeni (e quindi dei composti presenti nella marijuana), possa esercitarsi su entrambe queste strutture.

Tuttavia il meccanismo esatto con il quale gli agonisti del sistema endocannabinoidale abbasserebbero la IOP è ancora non del tutto chiarito. Sono stati ipotizzati differenti meccanismi d'azione.

Alcuni studi hanno provato a dimostrare che l'effetto ipotensivo oculare sarebbe imputabile a incremento del deflusso uveosclerale (17), mentre altri imputano tale effetto almeno in parte alla capacità di stimolare la sintesi delle prostaglandine (PG) a livello oculare (18).

### **Marijuana, cannabinoidi e loro vie di somministrazione**

Accertati i possibili benefici degli endocannabinoidi nella patologia glaucomatosa, rimangono due problemi fondamentali circa il loro utilizzo: la via di somministrazione e gli effetti collaterali riscontrati in maniera variabile durante l'utilizzo di alcune di queste.

#### **Somministrazione per via aerea**

La via aerea (fumo di marijuana) si è sempre affermata come una modalità semplice ed efficiente; ha posto sin d'all'inizio problemi di natura etico-legale, oltre che per gli effetti collaterali non trascurabili:

- effetti collaterali acuti (specie quelli di natura comportamentale)
- difficoltà nel controllo della dose somministrata
- cambiamenti polmonari a lungo termine che aumentano la possibilità d'enfisema
- maggiore frequenza di cancro ai polmoni
- breve durata dell'azione farmacologica

Uno degli ostacoli più grandi all'uso di questa via è la limitata durata d'azione. Secondo alcuni studi si ha bisogno di fumare marijuana ogni 3 ore per 24 ore per avere un controllo della IOP. Tale aspetto imporrebbe somministrazioni prolungate che esporrebbero il paziente ai possibili effetti collaterali sopra enunciati (19). Inoltre è stato evidenziato in letteratura che il fumo di cannabis può avere effetto solo sul 60%/65 % dei pazienti trattati (20).

#### **Somministrazione per via orale**

La via orale di cannabinoidi pone anch'essa numerosi limiti: la bassissima solubilità in acqua dei principali costituenti della cannabis peggiora notevolmente l'assorbimento di queste molecole nel tratto gastro-intestinale, con scarsa prevedibilità del tempo, dell'intensità-efficacia, e del picco massimo terapeutico di tale sostanza nell'organismo(21).

Questa importante caratteristica è giustificata dalla variazione inter-individuale, con effetti terapeutici poco ponderabili, spesso indesiderati; tale via, pertanto, risulta poco maneggevole e non percorribile.

Un ulteriore svantaggio rappresentato dalla via orale è la conversione della sostanza ingerita in metaboliti primari di THC, con lo sviluppo di numerosi effetti collaterali di natura psicoattiva (22).

#### **Altre vie di somministrazione**

Fatte queste premesse, la via di somministrazione ideale sembra essere quella topica. Anche tale via presenta tuttavia sfide farmaceutiche che devono ancora del tutto essere superate (23). Infatti lo sviluppo di gocce oculari per l'applicazione topica di THC minimizzerebbe gli effetti collaterali psicoattivi e di altra natura. L'elevata lipofilità e la bassa solubilità in acqua dei cannabinoidi rende problematico il loro utilizzo topico, per il resto maneggevole e facilmente accettabile da parte dei pazienti.

Inoltre la capacità di penetrazione fino alla retina può rendere poco efficace l'effetto neuroprotettivo (20); solo il 5% di una dose applicata sulla congiuntiva infatti penetra la cornea (24).

Recentemente, per le difficoltà sopra citate, è stata anche indagata la via sottolinguale (25).

Sono in fase di studio altri metodi di somministrazione alternativi e non comuni in oftalmologia, utilizzando estratti di piante intere, tra cui vaporizzatori, nebulizzatori e spray oromucosale. Quest'ultima via si è dimostrata molto promettente, per il profilo farmacocinetico soddisfacente ed una ottima tollerabilità negli studi clinici (26).

#### **Altri effetti**

Non è poco tempo ad essere evidente che l'aumento della IOP non è l'unico meccanismo patologico coinvolto nel glaucoma.

Come già premesso, l'evidenza che in alcuni pazienti con ottimo compenso pressorio il danno campimetrico progredisca, oltre all'esistenza del glaucoma a pressione normale, mai completamente compreso in ogni suo aspetto, implicano la necessaria presenza di altri fattori non IOP dipendenti, che concorrono alla perdita di

cellule ganglionari retiniche a seguito di apoptosi. I pathway che conducono alla apoptosi e morte delle cellule ganglionari sono molteplici. Esistono prove consistenti che tale processo possa essere mediato dal complesso delle proteasi caspasi – dipendenti. Quando si giunge all'attivazione delle caspasi, però, il danno è già avanzato e in parte irreversibile. Sostanze ad azione neuroprotettiva devono, per avere efficacia perciò agire necessariamente a monte, prima che questo processo si inneschi (27).

Diversi sono stati i meccanismi teorizzati come trigger del danno apoptotico neuronale a carico delle cellule ganglionari retiniche: questi includono citotossicità, perdita del normale neurotrofismo del nervo ottico e lo stress ossidativo. E' probabile che più di uno di questi fattori possano agire in associazione determinando il danno neuronale (28).

Sulla scorta di questi dati, le evidenze che dimostrano come il sistema endocannabinoide possa agire su diverse delle vie sopra menzionate pro-apoptotiche, hanno acceso l'interesse del mondo scientifico verso il possibile ruolo neuroprotettivo degli agonisti del sistema endocannabinoide.

I meccanismi neuroprotettivi con cui agirebbero queste sostanze comprendono la riduzione del rilascio di glutammato (29), l'attivazione di percorsi anti-apoptotici (30) e la riduzione della risposta immune, ad esempio dalla microglia residente, mediante una ridotta attivazione e sua migrazione, il che comporta la diminuzione della produzione di ossido nitrico e il rilascio di citochine pro-infiammatorie (31).

In uno studio che ha esaminato i livelli di endocannabinoidi negli occhi glaucomatosi umani, Chen e colleghi hanno riscontrato livelli ridotti di 2-AG e PEA (N-palmitiletanolamide, un AEA analogico) nel corpo ciliare e nella coroide di soggetti glaucomatosi in prelievi postmortem (32). Inoltre, un calo dei livelli di metaboliti degli endocannabinoidi sono stati riscontrati nell'umore acqueo prelevato in questi occhi (33). Tali dati indicano che cambiamenti nel sistema endocannabinoide possano verificarsi anche nella patologia glaucomatosa.

Un altro aspetto fondamentale su cui si è di recente posta molta enfasi è che la perfusione del nervo ottico giocherebbe un ruolo fondamentale nella genesi e maturazione del danno glaucomatoso.

L'alterata autoregolazione delle arterie che irrorano la testa del nervo ottico può interferire con la loro perfusione e causare danni neuronali (34).

La scoperta che i recettori CB1 sono presenti in tali vasi, e la capacità dei cannabinoidi endogeni di produrre vasodilatazione, suggerisce la possibilità che i

cannabinoidi esogeni possano migliorare la perfusione locale prevenendo l'innescarsi o il peggiorarsi del danno glaucomatoso.

### **Effetti collaterali dell'uso di cannabis e cannabinoidi esogeni**

A fronte di una innegabile azione sulla IOP e di una verosimile azione neuroprotettiva, l'assunzione di cannabinoidi espone il paziente a una serie di effetti collaterali di diversa natura.

Quelli più di frequenti riportati in letteratura alle dosi utilizzate nei vari studi per il controllo della IOP sono stati (35, 36):

- tachicardia
- ipotensione sistemica
- vertigini
- ansia
- secchezza delle fauci
- sedazione
- depressione
- confusione
- aumento di peso
- distorsione della percezione
- euforia
- disforia
- perdite di memoria a breve termine
- irritazione e danno corneale (somministrazione topica)

Il tipo di effetto e la sua incidenza è variabile a seconda del tipo di via di somministrazione utilizzata.

E' da segnalare inoltre un recente lavoro che evidenzia una riduzione della conta endoteliale in consumatori cronici di cannabis (37).

### **Conclusioni**

I cannabinoidi hanno il potenziale per diventare un trattamento utile per il glaucoma, in quanto sembrano avere proprietà neuroprotettive e ridurre efficacemente la pressione intraoculare. Tuttavia è necessario superare diverse sfide, compresi i problemi associati a effetti indesiderati sistemici, possibile tolleranza e la difficoltà di formulare una preparazione topica stabile ed efficace.

Alcuni cannabinoidi non mostrano effetti psicotropi pur mantenendo la loro azione di riduzione della IOP, e ciò rende interessante ulteriori ricerche su questi composti.

Altre possibili applicazioni dei cannabinoidi in oftalmologia potrebbero essere la degenerazione maculare legata all'età (38) e la retinopatia diabetica, come suggeriscono numerosi dati bibliografici (39).

Le proprietà anti-infiammatorie del recettore CB2 gli agonisti??? potrebbero anche rivelarsi di rilevanza terapeutica in diverse forme di malattie infiammatorie degli occhi (40).

E' utile tuttavia sottolineare come esistano diversi pareri recenti espressi da autorevoli società scientifiche di settore che smorzano gli entusiasmi sulle possibilità di utilizzo della marijuana nel paziente glaucomatoso.

Nell'ottobre 1998, la Canadian Ophthalmic Society (COS) ha pubblicato una dichiarazione corredata da linee guida dal titolo "Il glaucoma e l'uso della marijuana".

In questo documento si afferma che esiste una mancanza di prove a sostegno dell'uso della marijuana nella patologia glaucomatosa.

Nel 2010 la stessa Società ha però rivisto la sua posizione dichiarando che "la COS non supporta l'uso medico della marijuana per il trattamento del glaucoma a causa della breve durata d'azione, l'incidenza di effetti collaterali psicotropi, di altri effetti collaterali sistemici indesiderati e l'assenza di prove scientifiche che mostrano un effetto benefico sul decorso la malattia. Ciò è in contrasto con altre metodiche laser e chirurgiche più efficaci e meno dannose per il trattamento del glaucoma" (41).

Nel 2010, Jampel (42) ha pubblicato un parere della American Glaucoma Society sostenendo che "sebbene la marijuana possa abbassare la IOP, i suoi effetti collaterali e la breve durata d'azione, unitamente alla mancanza di prove che il suo uso possa alterare il decorso del glaucoma, preclude di raccomandare al momento questo farmaco in qualsiasi forma per il trattamento del glaucoma".

Infine nel 2014, l'American Academy of Ophthalmology ha ribadito la sua posizione secondo cui la marijuana non è un trattamento comprovato per il glaucoma (43).

In conclusione, molte sono le evidenze che rendono potenzialmente benefico l'uso dei cannabinoidi nella patologia glaucomatosa, sebbene non siano tali, in consistenza e numero, da potere inserire nel novero dei trattamenti anti glaucoma tali molecole.

Sono necessari altri studi e ricerche al fine di chiarire bene i meccanismi, superare le problematiche di natura etica, gli effetti collaterali legati all'utilizzo, migliorare i veicoli per rendere più stabili e prevedibili i parametri farmacocinetici e farmacodinamici, e mettere a punto vie di somministrazione che riducano al minimo gli effetti collaterali consentendo di ottenere il massimo dell'azione benefica di tali molecole. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Oier Aizpurua-Olaizola, Umut Soydaner, Ekin Öztürk, et al. "Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes". *Journal of Natural Products* 201679 (2), 324-331 DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00949
2. Hillig, K. W. and Mahlberg, P. G. (2004), A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am. J. Bot.*, 91: 966-975. doi:10.3732/ajb.91.6.966
3. Charles D. Ciccone; "Medical Marijuana: Just the Beginning of a Long, Strange Trip?" *Physical Therapy*, Volume 97, Issue 2, 1 February 2017, Pages 239-248, <https://doi.org/10.2522/ptj.20160367>
4. Alexander, S. P., Kendall, D. A. (2007): "The complications of promiscuity: endocannabinoid action and metabolism". *British Journal of Pharmacology*, 152: 602-623. doi:10.1038/sj.bjp.0707456
5. DARIŠ, Barbara et al.: "Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation". *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, [S.l.], sep. 2018. ISSN 1840-4812.
6. Despina Kokona, Panagiota-Christina Georgiou, Mihalis Kounenidakis, et al.: "Endogenous and Synthetic Cannabinoids as Therapeutics in Retinal Disease," *Neural Plasticity*, vol. 2016, Article ID 8373020, 12 pages, 2016
7. Lichun Zhong, Lijun Geng, YaFatou Njie, Wenke Feng, Zhao-Hui Song; "CB2 Cannabinoid Receptors in Trabecular Meshwork Cells Mediate JWH015-Induced Enhancement of Aqueous Humor Outflow Facility." *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005;46(6):1988-1992. doi: 10.1167/iops.04-0651.
8. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al.: "International union of pharmacology, XXVII: classification of cannabinoid receptors". *Pharmacol Rev.* 2002;54:161-202.
9. King A, Azuara-Blanco A, Tuulonen A. "Glaucoma" *BMJ* 2013; 346 :f3518
10. Schmidl D, Schmetterer L, Garhofer G, Popa-Cherecheanu A. "Pharmacotherapy of glaucoma." *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:63-77.
11. F. Carta, C.T. Supuran, A. Scozzafava, "Novel therapies for glaucoma: a patent review 2007-2011," *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, vol. 22, no. 1, pp. 79-88, 2012
12. Hepler RS, Frank JR, "Marihuana smoking and intraocular pressure". *JAMA*.1971 Sep 6;217(10):1392.

segue >>>

## BIBLIOGRAFIA

<••• segue

13. Merritt JC, McKinnon S, Armstrong JR, et al. "Oral delta 9-tetrahydrocannabinol in heterogeneous glaucomas". *Ann Ophthalmol.* 1980;12:947-950.
14. Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A. "Cannabinoids and glaucoma". *Br J Ophthalmol.* 2004;88:708-713.
15. Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC et al. "Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma". *Ophthalmology.* 1980;87:222-8.
16. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, et al. "The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies," *The European Journal of Neuroscience*, vol. 13, no. 2, pp. 409-412, 2001.
17. Zhan G, Camras C, Palmberg P et al. "Effects of Marijuana on Aqueous Humor Dynamics in a Glaucoma Patient" *Journal of Glaucoma: April 2005 - Volume 14 - Issue 2 - p 175-177* doi: 10.1097/01.jig.0000151882.07232.1d
18. Jordan VC, Castracane VD. "The effect of reported prostaglandin synthetase inhibitors on estradiol-stimulated uterine prostaglandin bio- synthesis in vivo in the ovariectomized rat." *Prostaglandins.* 1976;12: 1073-1081
19. Green K. "Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy" *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1433-7
20. Nucci C, Bari M, Spanò A, Corasaniti M, et al. "Potential roles of (endo) cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure control to neuroprotection". *Prog Brain Res.* 2008;173:451-64
21. Merritt JC, McKinnon S, Armstrong JR, et al. "Oral delta 9-tetrahydrocannabinol in heterogeneous glaucomas". *Ann Ophthalmol.* 1980;12:947-950.
22. Wall ME, Brine DR, Perez-Reyes M. "Metabolism of cannabinoids in man." In: Braude MC, Szara S, eds. *Pharmacology of Marijuana.* New York: Raven Press; 1976:93-113.
23. Green K, Roth M. "Ocular effects of topical administration of delta-9-tetrahydrocannabinol in man." *Arch Ophthalmol.* 1982;100: 263-265
24. Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A. "Cannabinoids and glaucoma". *Br J Ophthalmol.* 2004;88:708-13.
25. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, et al. "Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study". *J Glaucoma.* 2006 Oct;15(5):349-53.
26. Wade DT, Robson PJ, House H, et al. "A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms." *Clin Rehabil.* 2003;17:18-26.
27. Hara MR, Snyder SH. "Cell signaling and neuronal death". *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:117-41
28. Qu J, Wang D, Grosskreutz CL. "Mechanisms of retinal ganglion cell injury and defense in glaucoma." *Exp Eye Res* 2010;91:48-53
29. Karanian DA, Karim SL, Wood JT, Williams JS, Lin S, Makriyannis A, et al. "Endocannabinoid enhancement protects against kainic acid-induced seizures and associated brain damage. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;322:1059-66
30. Gomez del Pulgar T, Velasco G, Guzman M. "The CB1 cannabinoid receptor is coupled to the activation of protein kinase B/Akt." *Biochem J* 2000;347(Pt 2):369-73
31. Walter L, Stella N. Cannabinoids and neuroinflammation. *Br J Pharmacol* 2004;141:775-85
32. J. Chen, I. Matias, T. Dinh et al., "Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 330, no. 4, pp. 1062-1067, 2005.
33. C. Maihofner, U. Schlotzer-Schrehardt, H. G hring et al., "Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in normal and glaucomatous human eyes," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 42, no. 11, pp. 2616-2624, 2001.
34. Prunte C, Orgul S, Flammer J: "Abnormalities of microcirculation in glaucoma: facts and hints". *Curr Opin Ophthalmol.* 1998 Apr;9(2):50-5.
35. Flach AJ. "Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage openangle glaucoma". *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002;100:215-22
36. Green K. "Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy". *Arch Ophthalmol* 1998; 116:1433 - 1437
37. Nihat Polat, Birgul Cumurcu, Tongabay Cumurcu, İlknur Tuncer (2018) "Corneal endothelial changes in long-term cannabinoid users" *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 37:1,19-23, DOI:10.1080/15569527.2017.1322098
38. Rapino C, Tortolani D, Scipioni L et al. "Neuroprotection by (endo) Cannabinoids in Glaucoma and Retinal Neurodegenerative Diseases", *Current Neuropharmacology* (2018) 16: 959. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170724104305>
39. Kokona D, Georgiou PC, Kounenidakis M, Kiagiadaki F, Thermos K. Endogenous and Synthetic Cannabinoids as Therapeutics in Retinal Disease. *Neural Plast.* 2016;2016:8373020.
40. Zurier RB. Prospects for cannabinoids as anti-inflammatory agents. *J Cell Biochem* 2003;88:462-6.)
41. Buys YM, Rafuse PE. "Canadian Ophthalmological Society policy statement on the medical use of marijuana for glaucoma". *Can J Ophthalmol* 2010; 45:324 - 326.
42. Jampel H. "American glaucoma society position statement:marijuana and the treatment of glaucoma". *J Glaucoma* 2010; 19:75-76.
43. Anonymous. "American Academy of Ophthalmology Reiterates Position that Marijuana is Not Proven Treatment for Glaucoma". 2015. <http://www.aao.org/newsroom/news-releases/detail/american-academy-of-ophthalmology-reiter-ates-posit> Accessed 27 June 2014.