

Info en bref

# Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes

Franjo Grotenhermen

nova-Institut, Goldenbergstraße 2, D-50354 Hürth, Allemagne

## Résumé

Le corps humain dispose de récepteurs spécifiques aux cannabinoïdes à la surface de nombreux types cellulaires et il produit divers endocannabinoïdes dérivés d'acides gras qui s'y fixent tout en les activant. L'ensemble composé des récepteurs CB et des endocannabinoïdes constitue le « système des endocannabinoïdes » de l'organisme. Certains phytocannabinoïdes, provenant de la plante de cannabis, et de nombreux cannabinoïdes de synthèse issus des travaux de laboratoire ont des effets ressemblant sur de nombreux points à ceux des endocannabinoïdes. Le  $\Delta^9$ -THC (dronabinol), le composé le plus actif de la plante de cannabis, d'un point de vue pharmacologique, se fixe aux deux récepteurs spécifiques, CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, identifiés à ce jour. Ces récepteurs ont été mis en évidence dans le S.N.C. (système nerveux central = cerveau et moelle épinière), de nombreux tissus périphériques et organes divers. L'activation des ces récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> peut se traduire par des effets différents selon la nature cellulaire, la dose de cannabinoïdes et aussi l'état général de l'organisme : citons par exemple l'euphorie ou l'anxiété, la sécheresse buccale, la relaxation ou le relâchement musculaire, la sensation de faim et le soulagement de la douleur. À côté des études portant sur l'activation des récepteurs CB, il existe différentes tentatives visant à faire réagir le système des endocannabinoïdes dans un but thérapeutique précis comme les essais de blocage des récepteurs (par des antagonistes), ou les tentatives de régulation de la concentration des endocannabinoïdes par inhibition de leur dégradation métabolique. On utilise actuellement en médecine plusieurs préparations propres à stimuler les récepteurs (dronabilone, nabilone, THC) et un médicament permettant de les bloquer (ribonabant).

**Mots-clés :** Cannabis, THC, cannabinoïde, récepteur aux cannabinoïdes, endocannabinoïde, utilisation thérapeutique.

Cet article peut être téléchargé, imprimé et distribué gratuitement pour toute utilisation non commerciale, à condition de citer correctement le texte original (voir les informations relatives aux droits d'auteur ci-après). Disponible en ligne sur [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)

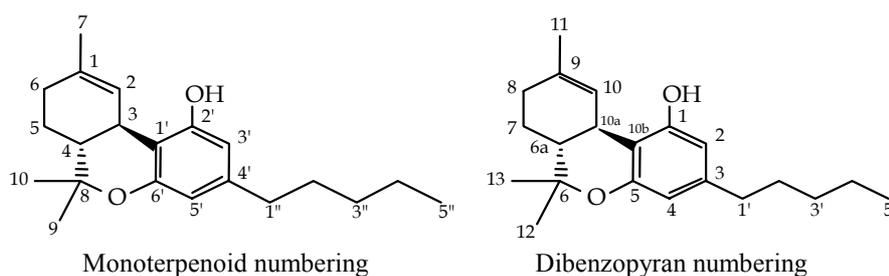
**Adresse du Auteur:** Franjo Grotenhermen, [franjo-grotenhermen@nova-institut.de](mailto:franjo-grotenhermen@nova-institut.de)

## Introduction

On considère que le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (THC) est le cannabinoïde doté de la plus forte activité pharmacologique parmi les composants de la plante de cannabis ou ses préparations dérivées comme la marijuana (l'herbe de cannabis) ou le hachish (résine de cannabis). Les principaux effets du THC se traduisent par des actions agonistes dès sa fixation aux récepteurs CB aussi bien chez l'homme que chez l'animal. On parle d'action agoniste quand on active les récepteurs spécifiques, par opposition à l'action antagoniste résultant

de leur blocage. L'ensemble composé des récepteurs aux CB et des endocannabinoïdes produits par l'organisme qui se fixent à ses récepteurs constitue, par convention, le « système des endocannabinoïdes ». Ce système est extrêmement important pour le fonctionnement normal du corps et existe depuis des milliers d'années. On le retrouve chez les mammifères, les oiseaux, les amphibiens, les poissons, les oursins de mer, les mollusques et les sangsues.

Le mode d'action des cannabinoïdes est mieux connu pour le THC et ceux qui se fixent aux fameux récepteurs spécifiques aux cannabinoïdes (récepteurs CB),



**Figure 1:** structure biochimique du THC (dronabinol), le plus important cannabinoïde de la plante de cannabis selon l'aspect monoterpénoïde ( $\Delta^1$ -THC) et l'aspect systémique dibenzopyrane ( $\Delta^9$ -THC)

alors que celui d'autres cannabinoïdes, d'intérêt thérapeutique comme le CBD (cannabidiol) a fait l'objet de moins de recherches sérieuses ou pertinentes.

Des exposés plus détaillés concernant les thèmes développés dans cet article condensé, sont disponibles en se référant à [2,4,5,7,9]. Des renseignements complémentaires et plus récents peuvent également figurer au niveau des "IACM-Bulletins" [8].

### Cannabinoïdes

Au départ on avait pris l'habitude d'englober sous le nom générique « Cannabinoïdes » tous les composants de la plante de *cannabis sativa L* caractérisés par la structure chimique  $C_{21}$  d'un groupe typique. La définition moderne donne plus de poids à la chimie de synthèse et la pharmacologie pour englober des structures analogues ou toutes les autres substances actives quand elles se fixent aux récepteurs CB.

De fait, on établit ainsi plusieurs sous-catégories rattachables à leur caractère naturel ou synthétique.

On propose d'appeler « phytocannabinoïdes » les composés naturels issus de la plante de cannabis et « endocannabinoïdes » les substances naturelles élaborées par l'organisme, qui se fixent automatiquement sur leurs récepteurs spécifiques. Les agonistes de synthèse activant les récepteurs sont répartis en catégories dites « classiques » ou « non-classiques » selon leur degré de parenté avec les phytocannabinoïdes.

Les cannabinoïdes de la plante de cannabis sont des composés d'hydrocarbonés aromatiques intégrant de l'oxygène. Contrairement à la plupart des autres drogues comme, par exemple, les opiacés, la cocaïne, la nicotine et la caféine, les cannabinoïdes ne renferment pas d'atomes d'azote, et se distinguent, de ce fait, des alcaloïdes. Au début, on pensait que les phytocannabinoïdes n'étaient présents que dans la plante de cannabis (*Cannabis sativa L.*) mais récemment, on en a aussi trouvés quelques uns dans l'anémone hépatique (*Radula perrottetii* et *Radula marginata*).

On a identifié dans le cannabis plus de 60 cannabinoïdes appartenant abondamment à l'un des dix types de sous-groupes [3]. Par ordre décroissant on trouve en premier lieu le cannabigerol (CBG), le cannabichrome (CBC), le cannabidiol (CBD), le  $\Delta^9$ -THC et le cannabinoïde (CBN). Leur distribution relative dépend des différentes variétés de cannabis et généralement on ne trouve, dans une même plante, seulement que 3 ou 4

cannabinoïdes dont la concentration dépasse 0,1 %. Le  $\Delta^9$ -THC est de loin le composé responsable des effets pharmacologiques, y compris les effets psychoactifs, bien que d'autres composés de la plante y contribuent également... En particulier le CBD, un phytocannabinoïde dénué d'effets psychotropes, présente certaines variétés de cannabis : il montre des propriétés anti-inflammatoires, anti-douleurs, de diminution de l'anxiété et anti-psychotiques.

Le 11-OH- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (11-OH-THC) constitue le métabolite psychotrope le plus important provenant du  $\Delta^9$ -THC, qui ressemble aussi bien dans le spectre de ses effets que dans son profil cinétique au modèle de la molécule-mère. Le 11-nor-9-carboxy-THC (THC-COOH) est le principal métabolite sans effets psychotropes du  $\Delta^9$ -THC.

### Recepteurs aux cannabinoïdes

A ce jour on n'a identifié que deux variétés différentes de récepteurs aux CB, les récepteurs  $CB_1$  et les récepteurs  $CB_2$ . Ils se différencient surtout en ce qui concerne le mécanisme de traitement de l'information (du signal) et leur répartition tissulaire. L'activation des récepteurs CB est à l'origine d'une inhibition de l'adényl cyclase, et limite, de ce fait, la transformation de l'ATP en AMP cyclique (AMPC). Mais, parallèlement, on a observé d'autres phénomènes comme, par exemple, des interactions au niveau de certains canaux ioniques.

Les récepteurs  $CB_1$  et  $CB_2$  appartiennent tous deux à la grande famille des récepteurs liés à la protéine G (GPCR). Ces derniers sont les plus nombreux et concernent chez les animaux vertébrés 1000 à 2000 spécimens. Les récepteurs  $CB_1$  font partie des récepteurs GPCR les plus abondants et largement disséminés dans le cerveau.

L'activation des récepteurs  $CB_1$  entraîne des effets connus sur la circulation et le psychisme, lors de l'ingestion de cannabis, alors que l'activation des récepteurs  $CB_2$  reste muette quant à de tels effets. On trouve beaucoup de récepteurs  $CB_1$  sur les cellules nerveuses du cerveau, de la moelle épinière, et au niveau du système des nerfs périphériques. Mais on en dénombre aussi au niveau de certains organes et tissus périphériques comme les glandes endocrines, salivaires, les leucocytes, la rate, le cœur et en certains endroits des organes du système de la reproduction

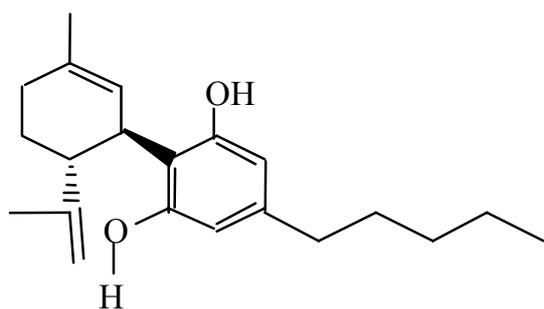


Figure 2: Cannabidiol



Figure 3: Arachidonoylamide (AEA, Anandamide)



Figure 4: 2-Arachidonoylglycérol (2-AG)

sexuée, sans oublier les voies urinaires et l'ensemble du tractus digestif. De nombreux récepteurs CB1 s'expriment au niveau des terminaisons des nerfs centraux ou périphériques et inhibent la libération d'autres neurotransmetteurs. Et, de fait, l'activation des récepteurs CB1 protège le système nerveux d'un emballement ou d'une trop grande inhibition, deux phénomènes extrêmes imputables aux neurotransmetteurs. On trouve de nombreux récepteurs CB1 dans les régions du cerveau impliquées dans les activités motrices (noyaux de la base et du cervelet), de la mémorisation (hippocampe, cortex cérébral) et le traitement des signaux de la douleur (certaines parties de la moelle épinière, substance grise péri-aqueducatale). En revanche, leur faible présence au niveau du bulbe rachidien expliquerait l'absence d'effets léthaux même à de très fortes doses. Le bulbe rachidien contrôle entre autres activités la respiration pulmonaire et la circulation sanguine.

Les récepteurs CB2 se rencontrent surtout au niveau des cellules immunitaires comme les leucocytes (éléments figurés blancs du sang), dans la rate et les amygdales. L'une des fonctions dévolues aux récepteurs CB2 du système immunitaire s'exprime par la libération de cytokines responsables de la réaction inflammatoire et de la régulation du système immunitaire. Du fait qu'il existe des substances capables d'activer sélectivement les récepteurs CB2 (cannabinoïdes agonistes des récepteurs CB2) sans entraîner d'effets psychotropes simultanément, on assiste à une recrudescence

d'intérêt thérapeutique à leur égard : analgésie, effet anti-inflammatoire, action anti-cancéreuse.

Il existe plusieurs indications expérimentales permettant d'alimenter l'hypothèse de l'existence d'autres « sous-types » de récepteurs aux cannabinoïdes à la fois au niveau central (S.N.C.) et en périphérie. L'un de ces récepteurs pourrait bien être le récepteur GPR55 (GPR « orphelin ») [1]. D'autres récepteurs pourraient se limiter à une relation fonctionnelle avec les récepteurs aux CB connus sans présenter d'analogie structurale avec les récepteurs CB1 ou CB2.

## Endocannabinoïdes

La mise en évidence des récepteurs aux cannabinoïdes a suivi la découverte de ligands endogènes pour ces récepteurs, qu'on appela endocannabinoïdes. Dans l'encéphale, les endocannabinoïdes ont un rôle de neuromodulation. Tous les endocannabinoïdes dérivent d'acides gras polyinsaturés et se différencient des phytocannabinoïdes au niveau de leur structure biochimique. Au nombre des endocannabinoïdes connus pour l'instant on peut citer l'anandamide (N-arachidonoyl-ethanolamide, AEA), le 2-arachidonoylglycerol (2-AG), le 2-éther d'arachidonoylglycerol (noladine-ether), le O-arachidonoyléthanolamine (virodhamine), et la N-arachidonoyldopamine (NADA). L'anandamide et la NADA ne se fixent pas seulement aux récepteurs-CB mais présentent aussi en partie les propriétés de la capsaïcine, un composant extrait des cosses de piment du Chili, stimulant les récepteurs vanilloïdes (TRPV1). L'anandamide et le 2-AG, qui furent découverts en premier lieu, bénéficient de recherches plus poussées. En revanche et à l'opposé d'autres substances chimiques impliquées dans le traitement du signal au niveau du cerveau, ils ne sont pas systématiquement produits et stockés à l'intérieur des neurones mais seulement élaborés exclusivement « sur commande » (seulement si leur présence est requise) à partir de leurs précurseurs, puis aussitôt libérés par les cellules nerveuses. Après libération ils sont recaptés par les neurones, et rapidement désactivés et catabolisés. La dégradation de l'anandamide et du 2-AG se produit principalement par l'hydrolyse enzymatique de l'hydrolase amide des acides gras (FAAH) et la monoacylglycerol-lipase (pour le 2-AG seulement).

## Affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes

Les cannabinoïdes présentent des affinités différentes aux récepteurs CB<sub>1</sub> ou CB<sub>2</sub>. On a développé des cannabinoïdes de synthèse agonistes ou antagonistes très sélectifs pour l'un ou l'autre de ces récepteurs CB. Le Δ<sup>9</sup>-THC montre une affinité à peu près équivalente pour les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, tandis que l'anandamide présente une affinité légèrement supérieure pour les récepteurs CB<sub>1</sub>. Cependant, dans les deux cas de figure, l'efficacité du THC et de

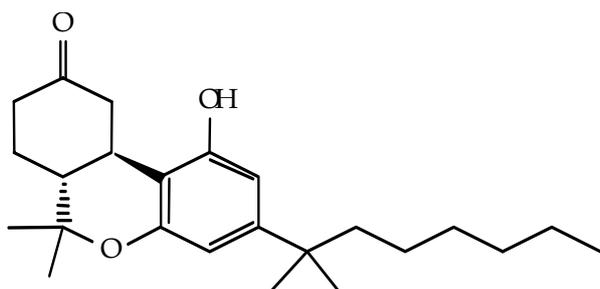


Figure 5: Nabilone

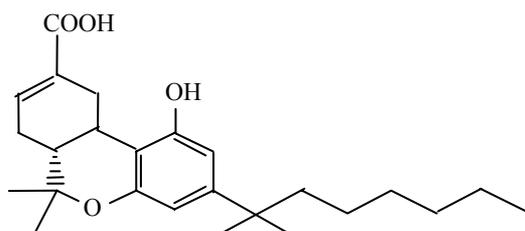


Figure 6: CT3 (acide ajulémiq, IP 751)

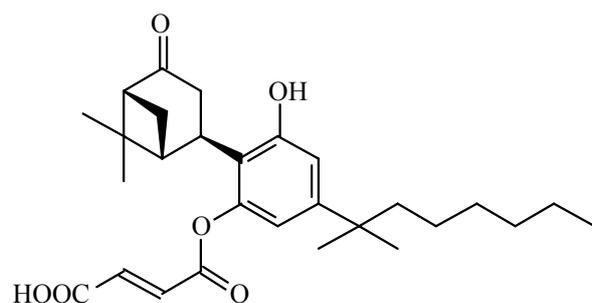


Figure 7: Cannabinor

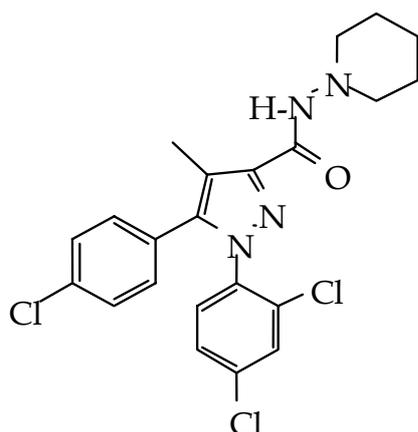


Figure 8: Rimonabant (SR 141716A), Aclompia®

l'anandamide est plus faible au niveau des récepteurs CB<sub>2</sub> que des récepteurs CB<sub>1</sub>.

### Activité tonique du système des endocannabinoïdes

Quand on prend le soin de les administrer isolément, on peut noter que les effets résultant des antagonistes

liés aux récepteurs CB au cours des différents systèmes de tests correspondent à des actions agonistes inverses. Cela signifie qu'ils ne bloquent pas seulement les effets des endocannabinoïdes mais qu'ils sont responsables d'effets inverses de ceux des cannabinoïdes agonistes ; à savoir une plus grande sensibilité à la douleur, ou des nausées et vomissements, ce qui laisse supposer que le système des endocannabinoïdes présente une tonicité basale à activité variable.

Cette tonicité pourrait s'expliquer par une libération permanente d'endocannabinoïdes ou par une partie des récepteurs CB qui seraient constamment (constitutionnellement) actifs. Une activité tonique du système des endocannabinoïdes a été mise en évidence dans différentes situations. Ainsi, on a pu retrouver un taux d'endocannabinoïdes accru dans le circuit cérébral du signal de la douleur (substance grise périaqueducatale) lors de stimuli douloureux. On a pu observer l'existence d'un contrôle tonique de la spasticité mettant en jeu le système endocannabinoïde lors d'une récurrence chronique expérimentale de l'encéphalomyélite auto-immune (CREAE) chez la souris, un modèle animal standard de sclérose multiple. Une augmentation des récepteurs CB a été mesurée sur le modèle animal du rat porteur de douleurs neurologiques chroniques, et le modèle souris victime d'inflammation intestinale. Cela pourrait améliorer le potentiel thérapeutique des cannabinoïdes agonistes lors de telles lésions. Une activité tonique a aussi été observée quant au contrôle de l'appétit et celui des vomissements, dans les circuits émétiques du cerveau.

### Perspectives thérapeutiques

Le mécanisme d'action des cannabinoïdes est complexe. Il ne se limite pas à l'activation et aux différents effets liés aux récepteurs CB, mais il s'étend aussi à l'activation des récepteurs vanilloïdes, à une augmentation de la concentration en endocannabinoïdes, à un effet antioxydant, à des changements d'état liés aux interactions métaboliques avec d'autres substances, et à divers autres mécanismes. Les antagonistes aux récepteurs CB (bloquants) sont utilisés pour le traitement clinique de l'obésité et font l'objet de recherches pour le traitement de la dépendance à la nicotine et autres addictions.

À côté des phytocannabinoïdes et autres préparations dérivées du cannabis, on trouve des composés analogues ne présentant que peu ou pas d'affinité de fixation aux récepteurs CB<sub>1</sub>. Ils présentent du coup un grand intérêt pour les recherches cliniques. D'autres idées, sous-tendues par la volonté de séparation des effets thérapeutiques purs d'avec l'action psychotrope, envisagent l'administration simultanée de THC et de CBD, la mise au point et le développement d'agonistes des récepteurs CB<sub>1</sub> qui ne traverseraient pas la barrière hémato-méningée, et aussi le développement de composés agissant sur les niveaux d'endocannabinoïdes par inhibition du transfert membranaire des CB, ou dégradation par hydrolyse (exemple : inhibiteurs FAAH).

Par exemple, les bloquants de l'hydrolyse d'anandamide ont abouti, expérimentalement sur l'animal, à une réduction, entre autres, de l'anxiété, de la douleur, de la croissance des cellules cancéreuses, et de l'inflammation intestinale. Des médicaments qui renforcent la réponse des récepteurs CB aux endocannabinoïdes endogènes en se fixant sur les sites dits « allostériques » de ces récepteurs sont aussi enclins à être plus sélectifs que des substances activant directement le récepteur considéré [10].

### Modulation du système des endocannabinoïdes en utilisation clinique ou en matière de recherche

À l'heure actuelle, l'utilisation médicale d'agonistes des récepteurs CB se résume à deux substances : dronabinol et nabilone, issues d'un extrait de cannabis (Sativex®) ; quant aux antagonistes elle se limite à un seul produit (le rimonabant). Parallèlement, et conformément aux recommandations des procédés pharmaceutiques de production du Bureau du Cannabis Médical, (rattaché au Ministère de la Santé hollandais) qui en supervise les différentes phases, on peut se procurer du cannabis dans les pharmacies des Pays-Bas [4]. Dans certains pays, la possession de petites quantités de cannabis destinées à un usage récréatif ou médical est autorisée ou tolérée, comme par exemple aux Pays-Bas, en Espagne, en Belgique, et dans certaines régions de la Suisse. Onze états des USA (l'Alaska, la Californie, le Colorado, Hawaï, le Maine, le Montana, le Nevada, l'Oregon, Rhode Island, le Vermont, et l'état de Washington) ont légalement autorisé l'usage médical du cannabis bien que la loi de ces états reste en contradiction avec la législation fédérale des États-Unis. Au Canada, il est possible d'obtenir une autorisation exceptionnelle permettant d'utiliser du cannabis illégal à des fins thérapeutiques, et le ministère canadien de la Santé (Health Canada) vend du cannabis à ces patients s'ils ne veulent pas en cultiver personnellement.

Dronabinol est la dénomination internationale non déposée (INN, international non-proprietary name) concernant le  $\Delta^9$ -THC, le composé majeur (le plus important) du cannabis. En 1985 la FDA (Food and Drug Administration) autorisa l'usage médical du Marinol® sous forme de gélules composées de dronabinol de synthèse (2,5 mg, 5 mg ou 10 mg), pour traiter les nausées et vomissements résultant d'une chimiothérapie anticancéreuse chez des patients répondant mal au traitement traditionnel. Le Marinol® est produit par United pharmaceuticals, une sous-filiale de Solvay Pharmaceuticals. Il est disponible sur le marché américain (USA) depuis 1987. En l'an 1992 la FDA autorisa l'usage de gélules de Marinol® pour le traitement de la perte d'appétit chez des patients amaigris et atteints du SIDA. Le Marinol® est également disponible sur prescription dans différents pays dont le Canada et certains pays européens. En Allemagne et en Autriche, on peut acheter du dronabinol en solution ou en gélules

dans les pharmacies alimentées par les deux firmes THC Pharm et Delta 9 Pharma.

En 1985 la FDA autorisa également les gélules de Cesamet® dans le traitement des nausées et vomissements liés à une chimiothérapie anticancéreuse. Le Cesamet® produit par Eli Lilly et Cie est composé de nabilone, un dérivé synthétique du dronabinol. Toutefois, il ne fut jamais mis sur le marché aux USA et Lilly abandonna sa fabrication en 1989. Cesamet® se trouve également disponible sur le marché anglais (Royaume Uni), à la diligence de Cambridge Laboratories et dans certains autres pays européens. En 2006, le Cesamet® (nabilone) bénéficia d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché par la FDA, comme médicament prescriptible en cas de nausées et vomissements de la chimiothérapie anti-cancéreuse. C'est la firme Valeant Pharmaceuticals International qui se charge de la distribution aux USA. Cette firme avait acheté le médicament à Ely Lilly en 2004.

En 2005 le Sativex® bénéficia d'une autorisation au Canada pour le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques de la sclérose multiple. Le Sativex® est produit par la firme britannique GW Pharmaceuticals et distribué au Canada par Bayer. Sativex® est un extrait de cannabis composé de fractions identiques de dronabinol (THC) et de cannabidiol (CBD), administré en spray sur la muqueuse buccale. Mais son utilisation au RU et en Espagne est restreinte. Pour le moment la tolérance de prescription du Sativex® se limite au traitement de la spasticité dans la sclérose multiple. L'antagoniste aux récepteurs CB<sub>1</sub>, le rimonabant, a reçu en 2006 de la part des autorités européennes en matière de médicaments une directive positive pour sa mise sur le marché. Au Royaume-Uni on l'utilise, sous le nom commercial d'Acomplia®, contre l'obésité. Les comprimés d'Acomplia® renferment 20 mg de rimonabant. Le médicament est fabriqué par la firme Sanofi-Aventis.

D'autres préparations, en phase II ou III d'expérimentation clinique, comprennent : les gélules d'extrait de cannabis Cannador® composé de dronabinol et autres cannabinoïdes en proportion de deux pour un, qui bénéficie des travaux de l'Institut pour la Recherche Clinique de Berlin et de la firme pharmaceutique Welleda ; l'acide ajulémique, un dérivé synthétique du THC-COOH également connu sous le nom de CT3 et mis au point par la firme Indevus Pharmaceuticals ; et le cannabior, un cannabinoïde de synthèse qui se lie sélectivement aux récepteurs CB<sub>2</sub> et dont les recherches de fabrication sont confiées à la firme Pharmsos-Corporation.

### Références

1. Baker D, Pryce G, Davies WL, Hiley CR. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27(1):1-4.
2. Di Marzo V, De Petrocellis L. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 2006;57:553-74.

3. ElSohly M. Chemical constituents of cannabis. In: Grotenhermen F, Russo E, editors. Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential. Binghamton/New York: Haworth Press, 2002. p. 27-36.
4. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4(5):507-530.
5. Grotenhermen F. Clinical pharmacodynamics of cannabinoids. In: Russo E, Grotenhermen F, editors. *The Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside*. Binghamton/New York: Haworth Press, 2006. p. 117-170.
6. Hazekamp A. An evaluation of the quality of medicinal grade cannabis in the Netherlands. *Cannabinoids* 2006;1(1):1-9.
7. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54(2):161-202.
8. IACM-Bulletin. Bulletin of the International Association for Cannabis as Medicine. Available from: <http://www.cannabis-med.org/english/bulletin/iacm.php>.
9. Pertwee R. Receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabinoids and endocannabinoids. In: Guy GW, Whittle B, Robson P, editors. *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2004. p. 103-139.
10. Price MR, Baillie GL, Thomas A, Stevenson LA, Easson M, Goodwin R, McLean A, McIntosh L, Goodwin G, Walker G, Westwood P, Marris J, Thomson F, Cowley P, Christopoulos A, Pertwee RG, Ross RA. Allosteric modulation of the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor. *Mol Pharmacol* 2005;68(5):1484-95.