

KOWALCZYK, Klaudia, TRĄBKA, Natalia, DEMIDOWICZ, Gabriela, LASOTA, Nina, CICHON, Katarzyna, CHYĆKO, Małgorzata, CZARNOTA, Julia, WIŚNIEWSKI, Wojciech, LAMBACH, Maciej and YOUNES, Martyna. Cannabidiol: main mechanisms of action and therapeutic targets. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;38(1):294-307. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.38.01.020>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/46043>
<https://zenodo.org/record/8412888>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 31.08.2023. Revised: 15.09.2023. Accepted: 04.10.2023. Published: 06.10.2023.

Cannabidiol: main mechanisms of action and therapeutic targets **Kannabidiol: główne mechanizmy działania i cele terapeutyczne**

1. Klaudia Kowalczyk [KK]

Pharmacy "Centrum Zdrowia", Grunwaldzka 21 street, 72-600 Świnoujście, Poland

<https://orcid.org/0009-0006-9661-2299>

klaudia.kowalczyk.97@icloud.com

2. Natalia Trąbka [NT]

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin. Jaczewskiego 8 street, 20-954 Lublin

<https://orcid.org/0000-0001-8204-4741>

nataliatrabka1@gmail.com

3. Gabriela Demidowicz [GD]

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin. Jaczewskiego 8 street, 20-954 Lublin

<https://orcid.org/0009-0007-6150-130X>

gabr9410@gmail.com

4. Nina Lasota [NL]

County Health Center in Brzeziny sp. z.o.o. st. Marii Skłodowska-Curie 6, 95-006 Brzeziny

<https://orcid.org/0009-0005-6625-4139>

b.lasota95@gmail.com

5. Katarzyna Cichoń [KC]

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin. Jaczewskiego 8 street, 20-954 Lublin

<https://orcid.org/0009-0008-6965-3508>

katarzynaacichon@gmail.com

6. Małgorzata Chyćko [MC]

7th Navy Hospital in Gdańsk, Polanki 117 street, 80-305 Gdańsk

<https://orcid.org/0000-0002-1515-6038>

malgorzata_chycko@gmail.com

7. Julia Czarnota [JC]

Franciszek Raszeja Memorial Municipal Hospital in Poznań, Mickiewicza 2 street, 60-834 Poznań

<https://orcid.org/0009-0009-9918-9168>

julia.czarnota1@gmail.com

8. Wojciech Wiśniewski [WW]

Provincial Specialist Hospital named after Stefana Kardynał Wyszyński SPZOZ in Lublin, Al.

Kraśnicka 100, 20-718 Lublin <https://orcid.org/0009-0002-0860-5808>

wwisniewski07@gmail.com

9. Maciej Lambach [ML]

Medical University of Lublin, Raławickie 1 avenue, 20-059 Lublin

<https://orcid.org/0009-0004-3348-4272>

mlambach97@gmail.com

10. Martyna Younes [MY]

Najświętszej Maryi Panny Specialist District Hospital in Częstochowa Bialska 104/118 street 42-202 Częstochowa

<https://orcid.org/0009-0000-0544-600X>

martynamcygan@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Over the past few years, multiple publications have proven many beneficial properties associated with CBD. Currently, its use in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases is suggested. Also, very often the use of CBD in the treatment of anxiety disorders, schizophrenia and depression, as well as Parkinson's disease and Alzheimer's disease is the subject of scientific research. CBD could be also used in treatment of the chronic pain in cancer patients or in people with diabetic complications. So far, it has been proven that CBD has anti-inflammatory, anticonvulsant, antioxidant, anti-arthritis, procognitive, cardio- and neuroprotective effects. The potential of cannabidiol in the prevention and treatment of many diseases is seen in its complex and multidirectional mechanisms of action. CBD has low affinity for cannabinoid receptors and acts as an inverse agonist of type 2 cannabinoid receptors (CB2-R). Additionally, CBD exerts its effects through many other molecular targets.

Aim of the study: The aim of this review is to present mechanisms of action of cannabidiol and its possible therapeutic targets.

Materials and methods: The literature available in the PubMed and Google Scholar data bases was reviewed, using the following keywords: "cannabidiol", "CBD", "CBD's mechanism of action", "CBD therapeutic targets", "endocannabinoid system".

Conclusions: Cannabidiol is a promising candidate in the treatment of many common diseases. Furthermore, research is needed to confirm its beneficial effects and turn it into an effective drug that supports therapy with other drugs.

Key words: cannabidiol, CBD, CBD's mechanism of action, CBD therapeutic targets, endocannabinoid system.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Na przestrzeni ostatnich kilku lat liczne publikacje dowiodły wielu korzystnych właściwości związanych z CBD. Obecnie sugeruje się jego zastosowanie w leczeniu chorób zapalnych oraz autoimmunologicznych, również bardzo często przedmiotem prac naukowych jest zastosowanie CBD w leczeniu zaburzeń lękowych, schizofrenii i depresji, a także choroby Parkinsona i choroby Alzheimera. CBD mogłoby znaleźć zastosowanie także w terapii leczenia bólu przewlekłego występującego u chorych na raka lub u ludzi z powikłaniami cukrzycowymi.

Cel pracy: Celem pracy jest przedstawienie mechanizmów działania kannabidiolu oraz jego możliwych celów terapeutycznych.

Materiały i metody: Przeanalizowano literaturę dostępną w bazach PubMed i Google Scholar, używając przy tym słów kluczy: "cannabidiol", "CBD", "CBD's mechanism of action", "CBD therapeutic targets", "endocannabinoid system".

Wnioski: Kannabidiol jest obiecującym kandydatem w leczeniu wielu powszechnie występujących chorób. Niezbędne są dalsze badania, aby potwierdzić jego korzystne działanie i przekształcić go w skuteczny lek wspomagający terapię innymi lekami. Na podstawie dotychczas przedstawionych badań oraz ze względu na względny profil bezpieczeństwa kannabidiol wydaje się być obiecującym kandydatem w leczeniu wielu powszechnie występujących chorób. Niemniej jednak potrzebne będą dalsze dowody, aby potwierdzić jego korzystne działanie i przekształcić go w skuteczny lek współtowarzyszący innym farmaceutykom w terapii.

Słowa klucze: cannabidiol, CBD, CBD's mechanism of action, CBD therapeutic targets, endocannabinoid system.

Wstęp

Kannabidiol (CBD) jest bardzo ważnym egzogennym modulatorem układu endokannabinoidowego (ECS), posiadającego własne receptory. Struktury te określane są mianem receptorów metabotropowe, które stanowią 7-transmembranowe domeny związane z białkiem G (GPCR). (1)

Receptor CB1

Pierwszy z nich, receptor CB1 odkryto w 1988 r. stosując izotopową pochodną Δ^9 -THC, która wykazywała powinowactwo do tkanki mózgowej na zastosowanym modelu zwierzęcym. Kolejne badania wykazały, że agoniści receptorów CB1 działają na skutek hamowania aktywności cykazy adenylowej i powstawania cyklicznego AMP (cAMP), co przyczynia się do zablokowania kanałów wapniowych, aktywowania kanałów potasowych, a tym samym do zahamowania uwalniania neuroprzekaźnika na neuronach presynaptycznych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Wśród takich przekaźników możemy wymienić: acetylocholinę, noradrenalinę, serotoninę, glutaminian oraz kwas gamma-aminomasłowy (GABA). Pobudzenie receptorów CB1 wpływa także na aktywację szlaków metabolicznych poprzez aktywowanie kinaz białkowych MAP. Struktury te są odpowiedzialne za ekspresję genów, podziały, różnicowanie oraz apoptozę komórki. Duże rozpowszechnienie receptorów CB1 wiąże się z ogromnym wachlarzem wpływów na funkcjonowanie organizmu. Ich największe skupiska występują w układzie limbicznym oraz korze mózgu, poprzez co układ ten ma wpływ na psychikę. Duże nagromadzenie występuje także w hipokampie, co związane jest z upośledzeniem pamięci przy pobudzeniu receptorów CB1. Licznie występują w ciele migdałowatym, które odpowiada za emocje oraz podwzgórze, co stosuje się w walce z brakiem apetytu np. u chorych na AIDS. Ważną lokalizacją tych receptorów są także ośrodki ruchowe mózdzku, które pobudzane przez agonistów receptorów CB1 mogą powodować zaburzenia koordynacji. Kolejno duże stężenie receptorów CB1 występuje w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym, co z kolei wykorzystuje się w leczeniu bólu np. nowotworowego czy pooperacyjnego, a także do zwalczania wymiotów przy chemioterapii. W mniejszej ilości receptory te występują również obwodowo w: tkance tłuszczowej, przewodzie pokarmowym, sercu, mięśniach, jajnikach, jądrach i innych strukturach. Jednym z efektów pobudzenia receptorów CB1, które występują w wątrobie, jest wzrost aktywności enzymów odpowiedzialnych za przeprowadzenie lipogenezy, co z kolei prowadzi do otyłości. (1–4)

Receptor CB2

Nieco później odkryto receptory CB2, których największe stężenie występuje w komórkach hemopoetycznych, keratocytach oraz na powierzchni komórek układu immunologicznego: limfocyty B, makrofagi, monocyty oraz komórki NK. Pobudzenie receptorów CB2 moduluje odpowiedź komórek immunologicznych na cytokiny oraz ich produkcję. W mniejszym stopniu receptory CB2 występują w śledzionie czy migdałkach. Agoniści receptorów CB2 stosowani są w hamowaniu bólu, ale również w łagodzeniu objawów zapalnych. CBD wykazuje słabe oddziaływanie na receptory układu endokannabinoidowego CB1 i CB2 dzięki czemu jego pozytywne działanie nie jest okupione zmianami neurobehawioralnymi i można je bezpiecznie stosować wspomagająco w terapii nowotworów. (1,2,4)

Odwrotny agonista receptora CB2

CBD działa jako odwrotny agonista receptorów kannabinoidowych typu 2 (CB2) przez co posiada potencjał w leczeniu zakażenia SARS-COV2. (5) Istnieją dowody na to, że odwrotny agonizm receptora CB2 może hamować migrację komórek odpornościowych. Badania in vivo przeprowadzone przez Charles A Lunn i współpracowników wykazały, że agonista kannabinoidowy, indukował migrację leukocytów do komórek gąbki i że efekt ten był osłabiany przez odwrotnego agonistę CB2. Kolejno wykazano, że doustne podanie odwrotnego agonisty osłabiło migrację monocytów/makrofagów, granulocytów i limfocytów do nasączonej CCL2 żelowej gąbki piankowej. Postawiono zatem hipotezę, że odwrotni agoniści działają bezpośrednio na leukocyty przez co, wykazują swoje działanie przeciwzapalne. Dalsze badania mają na celu umożliwienie wprowadzenia CBD do leczenia chorób autoimmunologicznych oraz stanów zapalnych np. burza cytokinowa w chorobie COVID-19. (6)

Inhibitor FAAH

CBD działa jako inhibitor ($IC_{50} = 28 \mu M$) hydrolazy amidu kwasu tłuszczowego (FAAH), która jest głównym enzymem odpowiedzialnym za rozkład endokannabinoidów. Aktywność FAAH oddziałuje na ruchliwość przewodu pokarmowego, dlatego CBD może mieć zastosowanie w leczeniu nadwrażliwości jelitowej związanej z niektórymi chorobami zapalnymi jelit, a także może łagodzić dolegliwości żołądkowe. (7)

Hamowanie wychwytu adenozyiny

Kannabidiol hamuje wychwyt zwrotny adenozyiny przez receptory adenozynowe A2A co prowadzi do zahamowania produkcji cytokin prozapalnych takich jak TNF- α i IL-6 oraz chemokin (MCP-1) /MIP-2/CXCL2), przez co zmniejsza migrację leukocytów do płuc. Zwiększa elastyczność tkanek płuc i przeciwdziała powstawaniu oporów i trudności oddechowych, czym przyczynia się do wyraźnej poprawy zmniejszonej czynności płuc np. podczas COVID-19. CBD poprzez wpływ na receptory CB2 i receptory adenozynowe indukuje neuroprotekcję u nowonarodzonych prosiąt z niedotlenieniem/niedokrwieniem (HI) bez znaczących skutków ubocznych, pokazując, że CBD może indukować neuroprotekcję u tak różnych gatunków, jak gryzonie i świnię. Podsumowując, dane te stanowią mocne wsparcie zarówno dla pomysłu, że CBD ma potencjał terapeutyczny w leczeniu noworodków z HI, jak i dla przeprowadzenia badania klinicznego z CBD zaprojektowanego w celu sprawdzenia tej hipotezy, ponieważ HI uszkadza mięsień sercowy, dlatego badacze zainteresowali się wysokim potencjałem kardioprotekcyjnym CBD. (3,8,9)

Aktywacja receptora adenozynowego A1

W badaniach przeprowadzonych przez Yuanbo Fenga i współpracowników odkryto działanie przeciwaritmiczne kannabidiolu, które prawdopodobnie powiązane jest z aktywacją receptora adenozynowego A1 i jego działaniem przeciwzapalnym. W przeprowadzonym badaniu podawano CBD królikom, u których wcześniej wywołano ostry zawał mięśnia sercowego. Wskutek tego działania nastąpiło zmniejszenie rozmiaru zawału oraz zwiększenie przepływu krwi w regionie, gdzie doszło do zaburzeń perfuzji. Obniżył się także poziom troponiny sercowej I we krwi i zmniejszyła się apoptoza komórek mięśniowych. Wykazano, że CBD przyczyniło się także do poprawy funkcji lewej komory oraz wykazano jego działanie ochronne przed uszkodzeniem referfuzyjnym, co uzyskano dzięki zmniejszeniu nacieku leukocytów w sercu. Badania prowadzone przez Ronen Durst i współpracowników przeprowadzone na szczurzym modelu niedokrwienia serca i reperfuzyji, wykazały, że przewlekłe podawanie CBD zmniejsza rozmiar zawału i nacieku leukocytów w sercu. Efekty związane są ze zmniejszonym poziomem interleukiny 6 w surowicy. (10) Podsumowując te badania, można wyciągnąć wniosek, że antyarytmiczne działanie CBD jest ściśle powiązane z aktywacją receptora adenozynowego A1 i niezbędne są kolejne badania w celu sprawdzenia skuteczności CBD w leczeniu chorób serca. (3,9,11)

Wpływ na receptory PPAR γ

Przeciwzapalne działanie CBD uzasadnione jest także jego wpływem na receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (PPAR), a konkretnie na podjednostkę gamma. Wymienione struktury należą do rodziny receptorów jądrowych, które poprzez modyfikację transkrypcji genów przekazują efekty szerokiej gamy cząstek sygnałowych. Znane są trzy podtypy PPAR γ : PPAR γ 1, który jest wszechobecny, PPAR γ 2 występujący selektywnie w tkance tłuszczowej oraz PPAR γ 3 obecny w makrofagach (12). Aktywacja tych receptorów wykazuje efekt przeciwzapalny na skutek hamowanie ekspresji genów prozapalnych. Dochodzi do zmniejszenia produkcji cytokin, białek ostrej fazy oraz metaloproteaz. PPAR negatywnie regulują transkrypcję genów odpowiedzi zapalnej poprzez wpływ antagonistyczny na białko aktywujące 1 (AP-1), czynnika jądrowego-kappaB (NF-kappaB), przekaźnika sygnału zapalnego i aktywatora jego transkrypcji oraz czynnika jądrowego szlaków sygnałowych aktywowanych komórek T. (13) Dodatkowo PPAR stymuluje także katabolizm prozapalnych eikozanoidów. (14–17) Informacje zebrane w przeciągu kilku ostatnich lat donoszą, że u części osób, które przeżyły zakażenie SARS-CoV2, może dojść do rozwinięcia się poinfekcyjnych powikłań z uporczywymi zaburzeniami czynności płuc i ich zwłóknieniem (18). Ze względu na silny wpływ receptorów PPAR γ na odpowiedź przeciwzapalną organizmu, stanowią one jeden z potencjalnych celów terapeutycznych w zwłóknieniowych chorobach płuc, ze względu na ich zdolność do regulowania aktywacji miofibroblastów/fibroblastów i wydzielania kolagenu w mysich modelach (19). Na łamach badań przeprowadzonych przez Vuolo i współpracowników w 2019 roku, kannabidiol zmniejsza zapalenie płuc i zwłóknienie w zwierzęcych modelach astmy. Logicznym wnioskiem jest założenie, że agonizm PPAR γ w rezydentnych makrofagach pęcherzyków płucnych znacznie ograniczy zapalenie płuc i będzie sprzyjał regeneracji tkanek gospodarza po wirusowych infekcjach dróg oddechowych, ze względu na aktywację PPAR γ , a co za tym idzie za kontrolowanie nadmiernego wydzielania cytokin i innych czynników prozapalnych, a w konsekwencji za łagodzenie uszkodzeń tkanek. (8,20,21)

Wpływ na receptory 5-HT1A i 5-HT2A

W badaniach przedklinicznych i klinicznych prowadzonych i opisanych przez Saoirse E O'Sullivan i współpracowników postawiono hipotezę, że kannabidiol posiada działanie przeciwłękowe i może stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu zaburzeń lękowych. CBD przetestowano w małych randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych,

podając je pacjentom w dawkach 300-800mg. Do grupy testowanych osób należeli m.in. zdrowi ochotnicy, pacjenci z zespołem lęku pourazowego, uzależnieni od heroiny, pacjenci z ryzykiem psychozy, a następnie badania poszerzono o osoby z lękiem i zaburzeniami snu, chorobą Leśniowskiego-Crohna i depresją. Obecnie nadal trwają obserwacje, które cały czas poszerzają tę grupę. Prowadzone badania przedkliniczne ujawniły cel molekularny kannabidiolu w jego działaniu przeciwłękowym. Poza wpływem CBD na receptory CB1 i CB2, które regulują przetwarzanie pamięci i strachu, CBD działa prawdopodobnie jako agonista receptorów 5-HT1A. (22) W badaniach przeprowadzonych przez Alline Cristina Campos i współpracowników wykazano, że CBD wywołało efekty podobne do leków anksjolitycznych. Przeprowadzone badania polegały na wstrzyknięciu do grzbietowo-bocznej szarości okołowierzchołkowej (dlPAG), która jest strukturą śródmózgowia związaną z lękiem i zawierającą receptory, które mają wchodzić w interakcje z CBD, takie jak 5HT1A. Efekt wydaje się być pośredniczony przez dlPAG, ponieważ wstrzyknięcie aktywnej dawki CBD poza tym regionem nie było skuteczne. Przeciwlękowe działanie CBD na dlPAG zostało potwierdzone w teście konfliktu Vogla. Istnieją także inne dowody świadczące o tym, że CBD może wykazywać działanie, w zakresie stężeń mikromolowych, jako agonista receptorów 5-HT1A in vitro oraz in vivo wykazano, że w komórkach heterologicznych wykazujących ekspresję receptora 5-HT1A, CBD powodowało zależne od dawki przemieszczenie wiązania [3H]8-OH-DPAT, selektywnego agonisty 5-HT 1A, a przy wysokiej dawce było zdolne do wywołania silnego wiązania [35S]GTPγS, wspierając agonistyczne działanie CBD na tym receptorze. (23,24) W celu potwierdzenia tych informacji, użyto selektywnego antagonisty NAN-190 w teście cAMP, który oceniał procentowe hamowanie poziomów cAMP stymulowanych forskoliną w komórkach CHO (jajnik chomika chińskiego). Zarówno 5-HT, jak i CBD zmniejszyły procent AMP stymulowanego forskoliną w komórkach, a redukcja ta została zablokowana przez NAN-190. Wyniki te prowadzą do konkluzji, iż NAN-190 konkuruje z 5-HT lub CBD o ortosteryczne miejsce wiązania receptora 5-HT1A. Przeprowadzono również badania behawioralne na szczurach w labiryncie, które wykazały, że zwierzęta przyjmujące CBD reagowały podobnie do tych, które przyjmowały leki anksjolityczne takie jak: anandamin (AEA) i jego analog ACEA (arachidonoylo-2'-chloroetyloamid). Ponadto badanie oceniające przeciwdepresyjne działanie CBD udowodniło wyższą pionową aktywność ruchową szczurów, która po podaniu antagonisty receptora 5-HT1A, WAY 100635 została osłabiona. CBD może także nasilać działanie 8-OH-DPAT w aktywności motorycznej, związek ten jest selektywnym agonistą receptora 5-HT1A. Potwierdza to udział receptora 5-HT 1A w przeciwdepresyjnym działaniu

CBD. Reasumując, uzyskane do tej pory wyniki sugerują, że aktywacja receptorów 5-HT_{1A} zlokalizowanych w dIPAG może być jednym z mechanizmów działania anksjolitycznego obserwowanego po podaniu ogólnoustrojowym tego związku. (25) Zebrane do tej pory dowody z badań przedklinicznych i klinicznych potwierdzają hipotezę, że CBD może być nową opcją farmakologiczną w leczeniu zaburzeń lękowych. Nowa opcja terapeutyczna wymaga kolejnych badań kontrolowanych. (22–24,26)

Wpływ na receptor 5-HT₃

Według badań przeprowadzonych przez Wei Xiong i współpracowników CBD jest antagonistą receptora 5-HT₃, który znajduje się w zakończeniach czuciowych nerwu błędnego. Pobudzenie tej struktury powoduje stymulowanie odruchu wymiotnego poprzez wydzielanie dużej ilości serotoniny w przewodzie pokarmowym. Z tego względu CBD będące antagonistą receptora 5-HT₃ znalazło zastosowanie w leczeniu nudności podczas stosowania chemioterapii. (27,28)

Wpływ na jądra i mitochondria

Ostatnim z opisywanych mechanizmów jest działanie CBD w jądrach komórkowych i mitochondriach. W badaniach prowadzonych przez George W. Booz stwierdzono, że kannabidiol hamuje powstawanie i rozwój stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego. Nadmierny stres oksydacyjny, który jest spowodowany zbyt silną aktywacją układu odpornościowego, powoduje uszkodzenie i dysfunkcję narządów co prowadzi do różnych chorób jak np. reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca typu 1 i 2, miażdżycy, choroba Alzheimera, nadciśnienie, zespół metaboliczny, uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne, depresja i ból neuropatyczny. Dokładny mechanizm łagodzenia stresu oksydacyjnego przez CBD jest niejasny. Kannabidiol prawdopodobnie działa bezpośrednio na poziomie mitochondrium lub jądra, w celu zwalczenia stresu oksydacyjnego/nitrozacyjnego. Podczas leczenia pacjentów przy użyciu CBD wykazano osłabione wytwarzanie nadtlenków, które jest indukowane glukozą mitochondrialną oraz osłabioną aktywację NF- κ B w ludzkich komórkach śródbłonna tętnicy wieńcowej. Zmniejszeniu aktywności uległa także przezśródbłonkowa migracja monocytów indukowana wysokim stężeniem glukozy, adhezja monocyt-śródbłonek, wytwarzanie nitrotyrozyny oraz ekspresja indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS), takie działania przyczyniły się również do ochrony nerek. Ponadto dowiedziono, że w mikromolarych stężeniach CBD hamuje aktywność indoloamino-2,3-dioksygenazy, przez co przyczynia się do hamowania degradacji tryptofanu in vitro. Na podstawie tego odkrycia

można stwierdzić, że CBD jest przydatne terapeutycznie w przeciwdziałaniu zwiększającemu się ryzyku depresji, gdzie występują niedobór tryptofanu, który jest prekursorem serotoniny, w przypadku choroby związanej z aktywacją immunologiczną i stanem zapalnym. (29)

Wnioski

Na podstawie dotychczas przedstawionych badań oraz ze względu na względny profil bezpieczeństwa kannabidiol wydaje się być obiecującym kandydatem w leczeniu wielu powszechnie występujących chorób. Niemniej jednak potrzebne będą dalsze dowody, aby potwierdzić jego korzystne działanie i przekształcić go w skuteczny lek współtowarzyszący innym farmaceutykom w terapii.

Wkład autorski:

Konceptualizacja: KK

Metodologia: NT

Oprogramowanie: GD

Sprawdzenie: KK, NT, GD

Analiza formalna: MY

Dochodzenie: NL, GD

Zasoby: KC, KK, NT

Przechowywanie danych: KK

Pisanie – przygotowanie zgrubne: JC

Pisanie – recenzja i redakcja: WW

Wizualizacja: ML

Nadzór: MC

Administracja projektu: KK

Otrzymanie finansowania: Nie dotyczy

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Oświadczenie o finansowaniu

Autorzy oświadczają, że nie mają żadnych konfliktów interesów finansowych lub niefinansowych, które mogłyby wpływać na interpretację wyników badania ani treść niniejszego manuskryptu. Praca ta została przeprowadzona niezależnie, bez zewnętrznego finansowania ani wsparcia.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nasza praca nie obejmowała bezpośrednich badań na ludziach ani uzyskiwania ich zgody na udział w badaniu.

Oświadczenie o dostępności danych

Jako praca przeglądowa nasza praca nie zawiera nowych danych ani analiz. W związku z tym nie ma określonych zestawów danych ani dostępności danych do raportowania. Informacje i ustalenia przedstawione w tym przeglądzie opierają się na wcześniej opublikowanych badaniach, do których można uzyskać dostęp za pośrednictwem odpowiednich źródeł cytowanych w sekcji referencyjnej.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy oświadczają, że nie występują istotne konflikty interesów związane z niniejszą pracą badawczą.

Piśmiennictwo

1. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. Vol. 6, Biol Psychiatry Cognitive Neuroscience and Neuroimaging. 2021;6(6):607-615. doi:10.1016/j.bpsc.2020.07.016
2. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. Dialogues Clin Neurosci. 2020 Sep 1;22(3):223–228. doi:10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq
3. Karabowicz P, Grzęda E, Baranowska-Kuczko M, Malinowska B. Znaczenie endokannabinoidu 2-arachidonoylglicerolu w fizjologii i patofizjologii układu krążenia [Role of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in the physiology and pathophysiology of the cardiovascular system]. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2014;68:814-827. Published 2014 Jun 12. doi:10.5604/17322693.1108875

4. Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):692-698. doi:10.1007/s13311-015-0374-6
5. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol*. 2007;150(5):613-623. doi:10.1038/sj.bjp.0707133
6. Lunn CA, Fine JS, Rojas-Triana A, et al. A novel cannabinoid peripheral cannabinoid receptor-selective inverse agonist blocks leukocyte recruitment in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316(2):780-788. doi:10.1124/jpet.105.093500
7. Booz GW. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. Vol. 51, *Free Radical Biology and Medicine*. 2011. p. 1054–61; doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.007.
8. Tanasescu R, Constantinescu CS. Cannabinoids and the immune system: An overview. *Immunobiology*. 2010 Aug;215(8):588–97; DOI: 10.1016/j.imbio.2009.12.005.
9. Castillo A, Tolón MR, Fernández-Ruiz J, Romero J, Martínez-Orgado J. The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic-ischemic brain damage in mice is mediated by CB2 and adenosine receptors. *Neurobiol Dis*. 2010 Feb;37(2):434–40; DOI: 10.1016/j.nbd.2009.10.023.
10. Durst R, Danenberg H, Gallily R, Mechoulam R, Meir K, Grad E, et al. Cannabidiol, a nonpsychoactive Cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2007;293:3602–7; DOI: 10.1152/ajpheart.00098.2007.
11. Gonca E, Darici F. The Effect of Cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: The role of adenosine a1 receptors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015 Jan 12;20(1):76–83; DOI: 10.1177/1074248414532013.
12. Polska E, med Katarzyna Winczyk hab, *Neuroendokrynologii Z, Endokrynologii K. PRACE POGŁĄDOWE/REWIEVS*. Vol. 59, Polish Journal of Endocrinology Tom. 2008.
13. Vanden Berghe W, Vermeulen L, Delerive # P, De Bosscher K, Staels # B, Haegeman G. A Paradigm for Gene Regulation: Inflammation, NF-KB and PPAR; DOI: 10.1007/978-1-4419-9072-3_22.

14. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. EUROSTERONE MEETING Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control [Internet]. Vol. 169, *Journal of Endocrinology*. 2001; DOI: 10.1677/joe.0.1690453.
15. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, Gonzalez FJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF- κ B and AP-1. *Journal of Biological Chemistry*. 1999 Nov 5;274(45):32048–54; DOI: 10.1074/jbc.274.45.32048.
16. Delerive P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Induction of I κ B α expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor- α activators. *Journal of Biological Chemistry*. 2000 Nov 24;275(47):36703–7, DOI: 10.1074/jbc.M004045200.
17. O’Sullivan SE, Kendall DA. Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: Potential for modulation of inflammatory disease. *Immunobiology*. 2010 Aug;215(8):611–6; DOI: 10.1016/j.imbio.2009.09.007.
18. Esposito G, Pesce M, Seguella L, Sanseverino W, Lu J, Corpetti C, et al. The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic. *Br J Pharmacol*. 2020 Nov 1;177(21):4967–70; DOI: 10.1111/bph.15157.
19. Milam JE, Keshamouni VG, Phan SH, Hu B, Gangireddy SR, Hogaboam CM, et al. PPAR-agonists inhibit profibrotic phenotypes in human lung fibroblasts and bleomycin-induced pulmonary fibrosis. 2008; DOI: 10.1152/ajplung.00333.2007.
20. Vuolo F, Abreu SC, Michels M, Xisto DG, Blanco NG, Hallak JE, et al. Cannabidiol reduces airway inflammation and fibrosis in experimental allergic asthma. *Eur J Pharmacol*. 2019 Jan 15;843:251–9; DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.11.029.
21. Huang S, Zhu B, Cheon IS, Goplen NP, Jiang L, Zhang R, et al. PPAR- γ in Macrophages Limits Pulmonary Inflammation and Promotes Host Recovery following Respiratory Viral Infection. *J Virol*. 2019 May;93(9); DOI: 10.1128/JVI.00030-19.
22. O’Sullivan SE, Stevenson CW, Laviolette SR. Could Cannabidiol Be a Treatment for Coronavirus Disease-19-Related Anxiety Disorders?. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021;6(1):7-18. Published 2021 Feb 12; DOI:10.1089/can.2020.0102.

23. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1A} receptors. *Neurochem Res*. 2005 Aug;30(8):1037–43; DOI: 10.1007/s11064-005-6978-1.
24. Mishima K, Hayakawa K, Abe K, Ikeda T, Egashira N, Iwasaki K, et al. Cannabidiol prevents cerebral infarction via a serotonergic 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor-dependent mechanism. *Stroke*. 2005 May;36(5):1071–6; DOI: 10.1161/01.STR.0000163083.59201.34.
25. Campos AC, Guimarães FS. Involvement of 5HT_{1A} receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Aug;199(2):223–30; DOI: 10.1007/s00213-008-1168-x.
26. de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(6):e00682. doi:10.1002/prp2.682.
27. Xiong W, Koo BN, Morton R, Zhang L. Psychotropic and nonpsychotropic cannabis derivatives inhibit human h5-HT_{3A} receptors through a receptor desensitization-dependent mechanism. *Neuroscience*. 2011 Jun 16;184:28–37; DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.066.
28. Scichilone N, Caponetto C, Fagone E, Benfante A, Paternò A, Heffler E, et al. The Arg/Arg polymorphism of the ADRB₂ is associated with the severity of allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Apr 5];4(6):1251–2; DOI: 10.1016/j.ctarc.2020.100278.
29. Booz GW. PARP inhibitors and heart failure--translational medicine caught in the act. *Congest Heart Fail*. 2007;13(2):105-112. doi:10.1111/j.1527-5299.2007.06595.x.