

Cannabidiolul, din trecut în prezent: O recenzie

Cannabidiol, from Past to Present: a Review

Andra Popescu¹, Alexandra Dreanca¹, Orsolya Sarpataki¹, Mihai Cernea¹, Aurelia Jourdan¹, Ioan Marcus¹

¹ Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară, Facultatea de Medicină Veterinară, Cluj-Napoca, Romania

andra.popescu@usamvcluj.ro

Cuvinte cheie: Cannabidiol, CBD, durere cronică, epilepsie
Key words: Cannabidiol, CBD, chronic pain, epilepsy

Rezumat

Planta de canabis conține substanța naturală canabidiol, cunoscută și sub numele de CBD. Spre deosebire de ruda sa mai cunoscută, tetrahidrocannabinolul (THC), canabidiolul (CBD), nu posedă proprietăți psihoactive sau care induc euforie și este considerat pe scară largă ca inofensiv și non-dependent. Datorită presupuselor sale avantaje medicinale, despre care se crede că includ ameliorarea durerii, reducerea anxietății, gestionarea epilepsiei și caracteristicile antiinflamatorii, CBD a atras multă atenție în ultimii ani, atât în medicina umană, cât și în cea veterinară. Diferitele tipuri de produse CBD disponibile includ uleiuri, tincturi, capsule, loțiuni și chiar comestibile sub formă de cookie-uri și bomboane. În domeniul medicinei veterinare, utilizarea CBD a fost din ce în ce mai răspândită în ultimii ani, iar o formulare de „trat-urii” pentru câini și pisici care conțin cantități diferite de canabidiol au fost introduse pe piață. În ciuda creșterii popularității, statutul juridic al CBD este încă puțin neclar în multe națiuni și este necesar un studiu mai aprofundat pentru a înțelege pe deplin atât avantajele, cât și dezavantajele sale. Acest articol își propune să revizuiască istoria canabidiolului, mecanismele de acțiune, rolurile terapeutice potențiale, precum și efectele adverse care au fost întâlnite până acum în studiile clinice.

Abstract

The cannabis plant contains the naturally occurring substance cannabidiol, also known as CBD. As opposed to its more widely known relative, tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), does not possess any psychoactive or euphoria-inducing properties, and is widely regarded as harmless and non-addictive. Due to its alleged medicinal advantages, which are thought to include pain relief, anxiety reduction, epilepsy management and anti-inflammatory characteristics, CBD has attracted a lot of attention in recent years, in both human and veterinary medicine. The different kinds of CBD products available include oils, tinctures, capsules, lotions, and even edibles in the form of cookies and candy. In the field of veterinary medicine, the use of CBD has become more and more prevalent in recent years, and a formulation of treats for dogs and cats containing varying quantities of cannabidiol have been put on the market. Despite growing in popularity, CBD's legal status is still a little hazy in many nations, and more study is required to fully comprehend both its advantages and disadvantages. This article aims to review CBD's history, mechanisms of action, potential therapeutic roles as well as adverse effects that have been encountered thus far in clinical studies.

Introducere

Canabidiolului (CBD) a câștigat multă atenție în ultimele două decenii, ca tratament alternativ sau complementar pentru numeroase patologii, pentru multe sisteme și organe.

Diversitatea localizării receptorilor CBD în organism oferă produsului un avantaj unic față de alte plante medicinale, făcându-l util în

inflamațiile acute și cronice, ameliorarea durerii, anxietate și depresie, în tratamente oncologice, epilepsie și alte patologii neurologice și multe altele, atât din punct de vedere al medicinei umane, cât și al medicinei veterinare.

CBD pare a fi o alternativă viabilă în ceea ce privește beneficiile sale probabile pentru organism și diverse patologii.

Cannabis sativa este o plantă anuală a familiei *Cannabinaceae*, ordinul *Rosales* al regnului Plantae. Tulpina sa erectă poate ajunge, în funcție de regiunea climatică și genetică, la o înălțime de până la 5 metri, totuși înălțimea normală este între 1-2 metri. Frunzele sale sunt formate din 5 până la 7 lobi liniari, cu marginile puternic dințate și capete conice.

Cannabis sativa se caracterizează printr-un dimorfism sexual marcat (planta dioică, masculii și femelele sunt diferite și separate una de cealaltă). Fructul este unic, neted, de culoare maronie deschisă. Diseminarea semințelor se face, de obicei, prin păsări și/sau pe calea aerului. În plus față de elementele clasice găsite în tot felul de plante, o caracteristică a *C. sativa* constă în prezența unor elemente mici pe suprafața sa numite "tricomi" situați la înălțimea porțiunii aeriene a plantei, într-o densitate mai mare la nivelul florilor și frunzelor plantei feminine (Bonini et al, 2018).

Tricomele corespund protuberanțelor epidermice prezente pe suprafața plantei și sunt de două tipuri: glandulare sau non-glandulare (Happyana et al, 2013). Trichomele glandulare corespund locului de producție și depozitare a metaboliților secundari la originea fitocannabinoidelor și a terpenelor (Andre et al., 2016).

Plantele *Cannabis sativa* (Europa) și *Cannabis indica* (Asia de Sud) au fost documentate ca plante medicinale încă din vremea grecilor antici pentru diverse maladii, cum ar fi oboseala și reumatismul. Multe țări, cum ar fi China și Egipt, au folosit plantele pentru fabricarea textilelor și papirusului (Crocq, 2020).

Există dovezi din mai multe surse, China antică și Iranul, până la greci și romani, care au declarat, de asemenea, starea de euforie și intoxicație care a apărut din arderea plantei și inhalarea fumului produs, alături de alte proprietăți medicinale ale compusului (Carod-Artal, 2013).

Cu toate acestea, canabidiolul a fost descoperit mult mai târziu, respectiv în prima jumătate a secolului 20, de către Roger Adams în SUA. Adams a izolat canabidiolul din *C. sativa* în statul Minnesota și a dedus preliminar structura chimică (Adams et al, 1940).

În 1946, Loewe și echipa sa au reușit să efectueze un experiment cu canabinoide pe iepuri și șoareci și a fost primul care a observat lipsa de catalepsie observată odată cu administrarea CBD, un efect destul de evident cu al delta-9-tetrahydrocannabinolului (THC) (Pertwee, 1972).

În anii 1960 și 1970, multe studii privind mecanismele farmacologice ale THC și CBD au fost efectuate atât în studiile pe animale, cât și pe cele umane, accentul principal fiind, de asemenea, pe efectele și mecanismele THC (Paton și Pertwee, 1972; Pertwee 1972).

Cercetarea canabidiolului nu a fost considerată la fel de importantă la momentul respectiv, cu toate acestea, a fost încă menționată. În anii 1980, au fost publicate dovezi ale receptorilor canabinoizi din organism, elucidând astfel mecanismul de acțiune al fito-canabinoizilor derivați din planta *C. sativa* (Pertwee, 1988).

În următorul deceniu, cercetările privind canabinoidele au condus la descoperirea receptorilor CB₁ și CB₂, precum și a liganzilor lor, descoperiri făcute de Pertwee în anii 1997 și 1999. La începutul secolului 21, studiile receptorilor canabinoizi și modularea lor a cunoscut o explozie, accentul fiind mutat de la canabinoide psihoactive la canabidiol și alte canabinoide non-psihotrope (Pertwee, 2004; Sim-Selley, 2003; Robson, 2005).

În ultimii douăzeci - treizeci de ani, s-au făcut progrese majore în cercetarea beneficiilor canabidiolului și a altor canabinoide, în special în aplicarea sistemului endo-canabinoid pentru potențiale utilizări terapeutice.

Căi de sinteză

Cannabis sativa conține mai mulți metaboliți secundari: fitocanabinoide, alcaloizi, terpenoide și flavonoide, fiecare subgrup care posedă diferite activități terapeutice. Fitocanabinoidele sunt, de fapt, terpenoide care sunt considerate a fi bioactive și pot fi găsite numai în *C. sativa* (Govindarajan et al, 2023) și sunt implicate în multe procese fiziologice.

Subgrupul fitocannabinoid, CBD (canabidiol), THC (tetrahydrocannabinol), CBG (canabigerol) și CBN (canabinol) par a fi de cel

mai mare interes pentru cercetătorii de pretutindeni (Khlani, 2020).

Doi precursori diferiți par a fi la originea formării fitocanabinoidelor. Principalul precursor al acestor sinteze este acidul olivetolic (C₁₂H₁₆O₄), produs prin degradarea acizilor grași și a difosfatului de geranil, un precursor cunoscut al multor terpeni produse de diferite plante (Lim et al., 2021).

În plantă, mecanismele enzimatice permit sinteza diferitelor fitocanabinoide. Hexanoil-CoA este transformată, sub acțiunea enzimatică a unei enzime TKS și a acidului olivetolic ciclaza în acid olivetolic, care este apoi transformat în acidul canabigerolic (CBGA), sub acțiunea sintetazei acidului cannabigerolic și a geranyl-transferazei și geranyl-difosfatului din măslină.

Astfel, CBGA (*acidul cannabigerolic*), sub acțiunea enzimatică a THCA sintetazei (*sintetaza acidului tetrahidrocannabinolic*) și a sintetazei CBDA (*sintetaza acidului cannabidiolic*) va da naștere la doi metaboliți diferiți, respectiv: THCA (*acidul tetrahidrocannabinolic*) și CBDA (*acidul cannabidiolic*), care, la rândul lor, suferă procese de decarboxilare enzimatică, ceea ce duce la formarea moleculelor de THC (*tetrahidrocannabinol*) și CBD (*canabidiol*). Acest mecanism pare să se aplice sintezei majorității fitocanabinoidelor (Figura 1) (Compton et al., 1993).

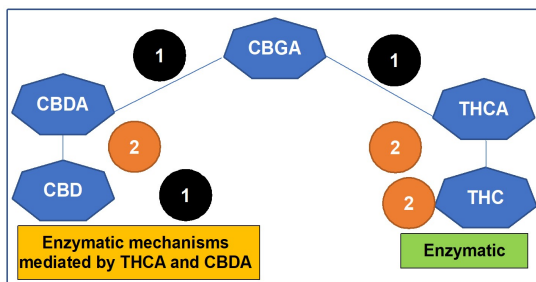


Figura 1. Sinteza diferiților fitocanabinoizi, CBD și THC, de la principalul lor precursor, acidul canabigerolic și apoi din precursorii respectivi, acidul cannabidiol și acidul tetrahidrocannabinolic.

Caracterizarea chimică

Din punct de vedere chimic, există nu mai puțin de 540 de componente de interes în cadrul

plantei *C. sativa*. Clasificarea lor structurală face posibilă determinarea diferitelor clase chimice ale căror efecte biologice sunt variabile și adesea sinergice între ele (Hanus et al, 2016).

Fitocanabinoidele

Fitocanabinoidele sunt molecule cu structură feno-terpenică care cuprinde un grup alkylresorcinol și unul monoterpentic.

Din punct de vedere chimic, fitocanabinoizii produși de plantă reacționează față de endocannabinoizii, produși de sistemul endocannabinoid prezent în sistemul neuronal al multor mamifere. (Hill et al, 2012).

Ele sunt, în esență, sintetizate și stocate de către planta femelă în trichome glandulare sau în rășini.

Fitocanabinoidele sunt de fapt, molecule compuse din 21 până la 22 de atomi de carbon. Grupul chimic de fitocanabinoide sunt compuse din nu mai puțin de 90 de molecule, împărțite în 10 subclase distincte.

Printre aceste subclase, unele molecule par să aibă un interes medical și, prin urmare, au fost documentate pe scară largă (Bonini et al, 2018).

- **THCA / CBDA / CBGA:** acizii precursori ai fitocanabinoidelor supuse decarboxilării în aparatul glandular al trichomului.
- **Canabidiolul (CBD):** găsit ca o componentă majoră în plantele producătoare de fibre.
- Canabichromenul (CBC)
- Cannabigerolul (CBG)
- **Tetra-hidrocanabidiolul (THC)** – singurul fitocannabinoid cu efecte psihotrope
- Canabidivarin (CBDV)
- Tetrahidro canabimarina (THCV)

Terpenele

Terpenele sau terpenoidele corespund unui grup care conține mai mult de 100 de molecule evidențiate astăzi. Prezența lor la nivelul plantei este reflectată în esență de mirosul specific emis de aceasta. Ele evoluează în ceea ce privește cantitatea și compoziția în funcție de

vârsta plantei și de genetica diferită a lui *C. sativa* (Booth et al, 2017).

Clasificările determina diferite grupuri de terpeni în funcție de numărul de repetări ale grupurilor cu 5 atomi de carbon.

- **Monoterpenele** - corespunzătoare moleculelor care conțin 10 atomi de carbon. Monoterpenele se găsesc în cantități mari la tricomii plantei feminine.
- **Sesquiterpenele** - includ 15 atomi de carbon, se găsesc, de asemenea, în concentrație mare la trichomele plantei.
- **Triterpenele** - includ 30 de atomi de carbon (Hanus și Hod, 2020).

Fenoli

Sunt molecule de fenilpropanoid, un grup molecular compus din peste 10.000 de elemente dintre care acizii fenolici par a fi a doua cea mai reprezentată clasă.

De asemenea, au fost găsite în acest grup și alte și diferite subclase de molecule, ale căror aplicații terapeutice par a fi pozitive în terapii diverse.

Acestea sunt flavonoidele și lignanii, molecule cu rol de antioxidanți, protejează planta de stresul oxidativ, acționând asupra speciilor reactive de oxigen și legându-se de proteine nespecifice (Radwan et al, 2021).

Sistemul endocannabinoid

Sistemul endocannabinoid (ECS) corespunde unei rețele de receptori, molecule, proteine și enzime specifice prezente într-un număr mare de specii de animale.

Prezența ECS-ului în organism duce la o reglare a diferitelor funcții fiziologice, astfel, se pare că acest sistem intervine în reglarea funcțiilor de percepție a durerii, învățării, dependenței, dispoziției sau anxietății.

Comportamentul alimentar și funcția cardiovasculară par, de asemenea, să fie modulate prin ECS.

Sistemul endocannabinoid este descris în diferite componente specifice: receptorii endocannabinoidi, endocannabinoidele și enzimele de defalcare canabinoidelor. Anandamida (AEA) a fost identificată pentru

prima dată la porcine în creierul porcilor (Devane et al., 1992).

Odată cu această descoperire, numărul de studii care au contribuit la stadiul actual al cunoștințelor privind sistemul endocannabinoid (ECS) a crescut semnificativ (Maccarrone et al., 2010).

Endocannabinoidii (eCB) sunt mediatori lipidici, izolați atât în creier, cât și în țesuturile periferice. Acestea sunt molecule mici care sunt derivate din acidul arahidonic; în diferite procese biologice, ele imită acțiunea delta-9-tetrahydrocannabinolului (THC).

Din clasa compușilor eCBs, cele mai bioactive molecule sunt anandamida (arachidoniletanolamida; AEA) și 2-arahidoneilglicerolul (2-AG) (Battista et al., 2012).

La nivelul sistemului nervos central, receptorii CB₁ sunt localizați la nivelul terminațiilor presinaptice ale neuronilor GABA-ergici și glutaminergici alături de alte țesuturi, fiind astfel o țintă terapeutică importantă pentru durerea neuropată, scleroza multiplă, modularea apetitului, combaterea greaței în tratamentele de chimioterapie, protecția cardiovasculară, bolile inflamatorii și bolile neurodegenerative (McKenna și McDougall, 2020).

Atunci când sunt cuplate cu proteinele Gi/o, receptorii CB₁ sunt activați la nivelul scizurii presinaptice. Odată cu activarea receptorilor are loc o inhibare a adenilatului clasa medie, o creștere a clasei adenilatciclazelor și o scădere a conducerii Ca²⁺.

CB₁ se găsește și se distribuie în cantități crescute în zone ale creierului care coordonează cunoașterea, motivația, emoțiile și homeostazia (Pagotto et al, 2006).

În afara creierului și a sistemului nervos vegetativ, sistemul imunitar poate fi, de asemenea și el modulat de către sistemul endocannabinoid, endocannabinoidele nefiind stocate în vezicule, spre deosebire de alți neurotransmițători clasici (Ralevic, 2003).

În perioadele de activitate sinaptică intensă, printr-un mecanism dependent de receptori, endocannabinoidii sunt eliberați din lipidele precursorare și servesc ca mesageri retrograzi de semnalizare a sinapselor

glutamin-ergice și GABA-ergice, pe lângă modularea transmisiei post-sinaptice care interacționează cu alți neurotransmițători, inclusiv dopamina (Punte et al, 2011).

Endocanabinoizii sunt transportați în celulă prin transportul membranei și inactivați de două enzime (aminhidrolaza acizilor grași și monoacilglicerol lipaza).

Agoniștii și antagoniștii receptorilor canabinoizi, blocantele de absorbție a anandamidei și inhibitorii selectivi puternici ai descompunerii endocanabinoidelor au fost creați ca urmare a studiilor farmacologice preliminare întreprinse.

Acestea au permis cercetarea rolurilor fiziologice jucate de endocanabinoizi și au deschis noi abordări în tratamentul anxietății, durerii, epilepsiei, obezității, tulburărilor neurologice (inclusiv a sclerozei multiple), sau a altor tulburări psihiatrice, cum ar fi dependența de droguri (Fonseca et al., 2004).

Sistemul endogen de canabinoizi al organismului este dispersat pe scară largă. Distribuția diferitelor tipuri de celule și locațiile lor (cum ar fi limfocitele B în splină și ganglionii limfatici) se reflectă în localizarea componentelor sistemului canabinoizilor endogeni în organele periferice.

Dimpotrivă, distribuția celulară a sistemului nervos este mult mai sofisticată și mai organizată, ceea ce ilustrează pe larg cât de important este acest sistem pentru transmiterea sinaptică. Există o distribuție a receptorilor canabinoizi, a transportatorilor endocanabinoizi și a enzimelor de degradare în zone specifice, cum ar fi hipocampusul.

Cu toate acestea, în alte regiuni ale creierului, cum ar fi talamusul, există diferențe în distribuție (cum ar fi activitatea de transport și MAGL în absența unui receptor CB₁ pertinent), ceea ce indică lipsa de informații cu privire la alcătuirea acestor regiuni și a sistemului endocanabinoid în sine (Fonseca et al, 2004).

Sistemul endocanabinoid s-a dovedit a fi de o importanță biochimică majoră.

Este implicat în multe procese fiziologice – în sistemul nervos, digestiv, reproductiv, pulmonar și imunitar. Endocanabinoizii cresc pofta de mâncare, reduc durerea, acționează ca neuroprotectori și regulatori ai producției de

citokine și sunt cumva implicați în dispariția amintirilor – acestea sunt doar câteva dintre efectele lor (Hillard, 2017).

Doi receptori canabinoizi majori au fost clonați, ambii aparținând superfamiliei receptorilor cuplați cu proteina G.

Primul receptor descris a fost denumit receptor CB₁ și este localizat în principal în terminațiile neuronilor, în neuronii centrali și periferici precum și în celulele gliale), în unele sisteme glandulare și în microcirculație și în sistemul reproducător, adică în testicul (Devane et al., 1988).

Receptorul canabinoid CB₂ a fost apoi descoperit, inițial în mai multe organe limfoide, cu cea mai mare distribuție detectată în limfocitele B, cu o distribuție moderată, în monocitele polimorfonucleare și în neutrofile, și cu cea mai mică distribuție în limfocitele T, deși studiile ulterioare le-au identificat și în celulele microgliale (Munro et al., 1993).

Un aspect fascinant al acestor receptori este expresia lor în timpul dezvoltării creierului, unde controlează diferențierea celulară (Galve-Roperh et al., 2002) și prezența lor în celulele tumorale derivate din celule gliale (Galve-Roperh et al., 2000).

Studiile au relevat existența altor endocanabinoizi țintă, inclusiv receptorul vaniloid (Zygmunt et al., 1999) și cel puțin doi receptori non-CB₁, non-CB₂ "CB-like", unul în patul vascular și celălalt în terminalele axonului glutamatergic (Hajos et al., 2001).

Receptorii canabinoizi, în special receptorul CB₁, sunt descriși cu proprietăți unice. Proprietatea lor cea mai relevantă este conservarea pe tot parcursul evoluției: de exemplu, receptorii CB₁ umani, la șoareci și la șobolani au 97-99% secvențe de aminoacizi identici.

Conservarea acestui sistem antic de semnalizare la vertebrate și la o serie de nevertebrate, reflectă funcțiile importante pe care endocanabinoidele le joacă în fiziologia celulară și sistemică.

O a doua caracteristică remarcabilă a receptorilor CB₁ este distribuția lor ridicată în creier. Receptorul CB₁ este cel mai abundent cuplat cu proteina G, cu o densitate de 10-50 de ori mai mare decât emițătorii clasici, cum ar fi

receptorii dopaminergici și opioizi (Herkenham et al., 1991).

Alți receptori care nu corespund în mod specific sistemului endocannabinoid, încă par să aibă importanță funcțională (de exemplu, GPCR55, GPCR18, 5HT). S-ar părea că acești receptori, împreună cu proteinele G, interacționează fie prin agonism total sau parțial, fie prin antagonism cu molecule endocanabinoide, fitocanabinoizi, liganzi și flavonoide.

De la descoperirea anandamidei în urmă cu aproape trei decenii, datele sunt în creștere cu privire la rolurile principale ale canabinoizilor endogeni și la influența lor asupra diferitelor patologii fapt ce a determinat, ca acest sistem endocannabinoid, să se dovedească a fi tot mai semnificativ în domeniul neurobiologiei (Fonseca et al., 2004).

Farmacocinetică

Căile de administrare a moleculei CBD sunt: calea orală, de obicei sublingual și respiratorie, prin vaporizare. Calea parenterală intravenoasă ar putea fi luată în considerare, în funcție de forma farmaceutică; cu toate acestea, este foarte rar utilizată ca atare.

Din punct de vedere al biodisponibilității, principalele căi de administrare duc la biodisponibilitate diferită; biodisponibilitatea orală este destul de scăzută, de 6-20%, în timp ce calea respiratorie și intravenoasă au o biodisponibilitate crescută, de 25-26% (Devinsky et al, 2014).

Biodisponibilitatea scăzută se poate datora atât efectului de trecere, cât și absorbției slabe (Ohlsson et al, 1986). Natura sa foarte solubilă în grăsimi îi permite să treacă barierele membranei, cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că prezența terpenelor ar avea un efect sinergic care să permită o trecere mai ușoară și mai rapidă a barierei hemato-encefalice (Harvey DJ., 1991).

Timpul său de înjumătățire este între doar o oră și până la 32 de ore (Ujvary et al., 2016), în funcție de calea de administrare (Guy și Flint, 2004; Stott et al, 2013; Millar et al, 2018).

Cele două căi de administrare duc la două căi metabolice distincte. Pe cale orală, se va

observa metabolismul hepatic rapid datorită enzimelor citocromului P450. Trebuie remarcat aici că administrarea concomitentă de medicamente care activează aceleași enzime de degradare hepatică pare să aibă un efect dăunător asupra biodisponibilității plasmatice a moleculei CBD.

Prin tractul respirator, metabolismul hepatic este întârziat, deoarece molecula trece mai întâi în sânge prin schimbul de la nivel pulmonar. Acesta este distribuit și în cele din urmă sub formă metabolizată la nivel hepatic. Acest lucru explică de ce biodisponibilitatea este, prin urmare, mai mare pe calea respiratorie decât pe cale orală.

În plus, studiile par să sprijine potențarea efectului opioidelor fără a crește biodisponibilitatea acestora la pacienții cărora li s-ar fi administrat CBD pe cale respiratorie. La nivel hepatic, molecula suferă o degradare enzimatică, dând mai mult de 8 metaboliți diferiți. Excreția are loc pe calea fecalelor și doar o mică cantitate este eliminată prin rinichi (Chayasirisobhon, 2021).

Efectele pozitive ale canabidiolului

a. Efectele antiepileptice

Neurotransmitator cu rol principal în inhibarea sistemului nervos central (SNC) este GABA, care poate cupla cu trei clase diferite de receptori tip A, de acid γ -aminobutiric (GABA_ARs): GABA_ARs, GABA_BRs și GABA_CRs.

GABA_ARs sunt canale ionice dependente de ligand permeabile la clor care induc hiperpolarizare neuronală și o reducere a excitabilității neuronale din SNC. O insuficiență a GABA_ARs pare să fie implicată în patogeneza mai multor boli neurodegenerative, sindroame epileptice și disfuncții cognitive, afecțiuni care pot coexista adesea.

Clasele de medicamente ca benzodiazepinele și barbituricele, de asemenea, au GABA_ARs ca o țintă specifică și sunt utilizate pentru tratarea anxietății și convulsiilor.

Cu toate acestea, utilizarea pe o perioadă îndelungată a acestor tipuri de medicamente va duce în timp la dezvoltarea tolerabilității și la apariția efectelor secundare.

De exemplu, utilizarea fenobarbitalului pe o perioadă mai lungă de timp induce insuficiență hepatică. Din acest motiv, mai mulți compuși care au un profil de siguranță crescut sunt în prezent în curs de investigare. Printre acestea, *Cannabis sativa* și derivații săi fitocanabinoizi, care primesc o atenție sporită, datorită potențialului terapeutic vast, care implică modularea GABA (Morano et al, 2020).

Fiziologic, depolarizarea sinapselor este dată de eliberarea glutamatului în scizura sinaptică, datorită creșterii canalelor intracelulare Ca^{2+} . În stările epileptice, apare hiperexcitabilitatea, când o cantitate mare de NT este eliberată de neuronul presinaptic.

Glutamatul, în condiții normale, se leagă de receptorii ionotropi intra-sinaptici. CBD reglează cantitatea de adenzină, care este un neuromodulator prezent în SNC.

O cantitate crescută de adenzină ar putea activa receptorii presinaptici de tip A1 (A1Rs) care să conducă la reducerea eliberării de glutamat și astfel previne legarea sa la receptorii specifici. De asemenea, studiile arată că A1Rs interacționează cu CB1 și că ar modula indirect inhibarea glutamatului (Barker-Haliski și White, 2015).

Alte clase de molecule sunt implicate în semnalizarea CBD, și anume canalele cationice ale potențialului receptorului tranzitoriu (TRP).

Canalele TRP de tip vaniloid 1 (TRPV1), care sunt activate de căldură și capsaicină, în cazul activării neuronale sunt fosforilate. CBD este un agonist TRPV1 și prin activarea acestui tip de canal, scade nivelurile de calciu și excitabilitatea neuronală (Morano et al., 2020).

Studiile au arătat că CBD poate fi utilizat cu succes în patologii epileptice la om (Silvestro et al, 2019), precum și la animalele de companie (McGrath et al, 2019).

b. Neuroprotecție

Printre acțiunile CBD se numără și neuroprotecția. Această activitate este demonstrată de toate canabinoidele care conțin un grupări fenolice. Astfel, prin efectul anti-oxidant pot ajuta neuronii împotriva stresului oxidativ.

Această activitate este independentă de receptorii CB₁ și CB₂ (El-Remessy et al., 2003).

În modelele animale de leziuni hipoxic-ischemice nou-născute, CBD a împiedicat scăderea neuronilor viabili și, de asemenea, a atenuat creșterea inflamației și a daunelor cauzate de stresul oxidativ (Ceprian et al, 2019).

În modelele animale ale bolii Alzheimer, s-a demonstrat că CBD a redus activarea microglială indusă de beta-amiloid (Campos et al., 2014).

Un alt caz interesant este că CBD conferă neuroprotecție în cazul neuropatiei periferice induse de chimioterapie (CIPN), care este considerat un efect advers la pacienții supuși chimioterapiei. S-a demonstrat că CBD a redus sau a împiedicat dezvoltarea CIPN atunci când a fost administrat concomitent cu agentul chimioterapeutic (Ward et al, 2011; Ward et al, 2014).

c. Activitate antitumorală și antiinflamatorie

CBD are beneficii potențiale pentru combaterea anumitor forme de cancer, inclusiv inhibarea creșterii tumorilor, angiogeneza și metastazele în diferite tipuri de cancer.

Mecanismul molecular din spatele efectului anti-tumoral al CBD nu este încă pe deplin înțeles, dar majoritatea studiilor au arătat că CBD previne proliferarea celulelor canceroase prin semnalizarea apoptozei.

În plus, unul dintre principalele beneficii ale CBD în ceea ce privește efectele sale medicinale este ameliorarea durerii cauzate de cancer. În comparație cu efectele secundare ale medicamentelor chimioterapeutice, CBD poate elimina senzația de greață și vărsături cauzate de chimioterapie în timpul tratamentului. Prin urmare, CBD poate avea un dublu avantaj în terapia cancerului (Go et al., 2020).

În plus, CBD poate controla homeostazia ionilor de calciu în celulele imune și inflamatorii, în primul rând prin canalele TRP, care sunt esențiale pentru producerea și eliberarea citokinelor cu proprietăți pro-inflamatorii.

În plus, ionii de Ca^{2+} reglează activarea unui număr de factori de transcriere (cum ar fi NFAT) care controlează expresia diferitelor

citokine, inclusiv IL-2, IL-4 și IFN, care influențează răspunsurile inflamatorii celulare (Atalay et al., 2019).

d. Efecte cardioprotectoare

Din punct de vedere structural și farmacologic, canabinoidele sunt compuși care se leagă în mod natural sau sintetic de constituenții plantei *Cannabis sativa L.* sau de agoniștii endogeni ai receptorilor canabinoizi CB1 și CB₂ (Ronen Durst et al., 2007).

Într-un studiu efectuat pe șobolani, sa arătat că anandamida, un canabinoid endogen, manifestă inițial un efect asupra sistemului cardiovascular printr-o ușoară scădere a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale și apoi se observă o scădere proeminentă a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale.

De asemenea, a fost demonstrat rolul protector al endocanabinoizilor împotriva ischemiei miocardice și, de asemenea, ajută la menținerea funcției endoteliale în vasele coronare în timpul ischemiei. Acest mecanism de acțiune mediat de receptori poate fi inhibat de blocante specifice ale receptorilor CB1 și CB₂. (Ronen Durst et al. 2007).

Canabidiolul a demonstrat, de asemenea, un rol protector împotriva cardiotoxicității induse de chimioterapie, prin îmbunătățirea disfuncției cardiace și reducerea nivelului de stres oxidativ la nivelul miocitelor cardiace (Hao et al, 2015).

e. Efecte anxiolitice

Activitatea anandamidei canabinoide endogene din creier este un mecanism prin care CBD poate exercita beneficii anti-anxietate (Crippa et al, 2010)

S-a demonstrat că CBD acționează asupra metabolismului endocanabinoid prin creșterea nivelurilor endocanabinoizilor, ceea ce, la rândul lor, amplifică activarea receptorilor canabinoizi (Bisogno et al, 2001).

Enzima de metabolizare a anandamidei FAAH este susceptibilă la inhibarea CBD. Aceasta crește nivelurile de anandamidă și, la rândul său, crește indirect activarea receptorilor CB1. S-a considerat că activarea receptorilor CB1 poate să medieze capacitatea CBD în controlul senzației de frică pe termen lung

(Papagianni și Stevenson, 2019). Deoarece activitatea FAAH este inhibată, simptomele legate de anxietate pot fi diminuate, semnalizarea endocanabinoidă fiind o componentă a unui sistem neuromodulator anxiolitic endogen (Patel și Hillard, 2006).

În medicina veterinară, au fost efectuate studii preliminare care cercetează administrarea de CBD și efectele anxiolitice și de reducere a fricii la animalele de companie, în principal la câine, toate relevând rezultate pozitive (Hunt et al, 2023).

Cu toate acestea, deși au fost efectuate mai multe studii și pe alte specii, șoareci, șobolani și chiar modele umane, încă sunt necesare cercetări suplimentare în acest domeniu.

f. Analgezie în diferite modele de durere

Studiile preclinice, cât și cele clinice indică un posibil impact asupra CBD și CBD asociat cu alte medicamente într-o gamă mare de tulburări legate de durere. În funcție de doză și calea de administrare a medicamentului, efectele analgezice se pot schimba (Mlost et al, 2020).

CBD a demonstrat efecte analgezice promițătoare în: modelele de durere neuropată la șobolan (Xiong et al, 2012; Costa et al, 2007), modelele de durere neuropată a rozătoarelor induse de diabet (Toth et al, 2010), modelele de durere osteoartritică la câini (Verrico et al, 2020), modelele de durere inflamatorie la șobolani (Britch et al, 2020), precum și în alte modele de durere (Wong și Cairns, 2019).

Rezultatele acestor studii au demonstrat capacitatea CBD de a atenua durerea, chiar și în forma ei cronică.

Efectele adverse ale canabidiolului

Ca și în cazul mării majorități a suplimentelor și terapiilor aflate în prezent pe piață, canabidiolul nu este o substanță complet lipsită de risk. Efecte adverse au fost raportate atât în ambele pre-clinice cât și clinice, cu toate acestea acestea par a fi destul de rare și, în general, bine tolerate.

În studiile clinice privind epilepsia refractară la copiii, mai multe studii clinice care tratează afecțiunile cu canabidiol au raportat prezența efectelor adverse, cele mai frecvente fiind somnolența, oboseala și letargia. Reacțiile adverse mai grave au inclus starea epileptică, dar, acest lucru poate fi atribuit bolii în sine (Devinsky et al, 2016, Devinsky et al 2017).

Într-un studiu din 2018, efecte adverse mai grave au fost observate la copii cu sindrom Dravet care au inclus ataxie și comportament anormal, când pacienții au luat concomitent clobazam, valproat, levetiracetam, topiramid și stiripentol. Prin urmare nu se știe cu precizie, dacă efectele adverse s-au datorat canabidiolului sau combinației de medicamente (Devinsky et al, 2018).

În studiile lui Devinsky menționate mai sus, alte efecte secundare non-neurologice au mai fost raportate: lipsa parțială sau totală a poftei de mâncare, diareea, mai rar, vărsături, precum și simptome respiratorii, pneumonia fiind un efect advers rar, alături de infecțiile tractului respirator superior.

În studiile clinice de schizofrenie, au fost raportate efecte adverse digestive similare, în principal diaree și greață (McGuire et al, 2018).

Un alt studiu clinic de fază 3 pentru epilepsia refractară a relevat efecte adverse hepatice, concentrațiile ALT, AST și GGT fiind mai mari decât în mod normal (Thiele et al, 2018).

În studii preclinice pe maimuțe Rhesus s-au administrat doze masive de canabidiol (150-300 mg/kgc.), ulterior fiind raportate hipopneea, bradicardia, și insuficiența cardiacă (Rosenkrantz, 1981). Acest studiu a raportat, de asemenea, organomegalie (ficat și rinichi) la maimuțe.

În plus, cercetătorii au descoperit scăderea greutatei testiculelor la masculii Rhesus, ceea ce reflectă scăderea potențială *in vitro* a capacităților de reproducere, fapt observat și într-un alt studiu preclinic realizat pe șobolani tot de Rosenkrantz, în 1979, și care a demonstrat degenerarea tubulilor seminiferi sever legat de doză și inhibarea spermatogenezei.

Totuși, trebuie remarcat că dozele administrate în toate studiile lui Rosenkrantz sunt mult mai mari decât dozele recomandate

ca administrabile oamenilor și mult mai mari ca dozele recomandate pentru animalele de companie.

De asemenea se cunoaște că nici un medicament nu este lipsit de reacții adverse potențiale, cu toate acestea, majoritatea datelor permit concluzia că, canabidiolul pare să aibă o marja de siguranță mai mare decât alte medicamente administrate în patologii similare, și în special, în epilepsie.

Unele dintre aceste efecte adverse pot fi atenuate ușor prin administrarea unor doze mai mici.

Concluzii

De la descoperirea structurilor endocanabinoide și utilizarea potențială a canabidiolului ca tratament complementar în diferite patologii, au fost efectuate multe studii clinice pentru a elucida atât mecanismele de acțiune, cât și noi oportunități în care CBD ar putea fi util.

De asemenea, au fost efectuate multe studii de siguranță relevante, ceea ce a dus la identificarea unor marje de siguranță relativ mari pentru medicament, cu prezența unui număr relativ mic de efecte adverse, în comparație cu terapiile convenționale disponibile pe piață astăzi, cu aplicații în creștere în domeniul medicinei umane și veterinare.

Cu capacitatea sa de a ajuta într-un număr considerabil de patologii, CBD a apărut ca o structură medicamentoasă foarte interesantă, cu aplicații deversive, în special în domeniul medicinei veterinare, unde utilizarea CBD este încă destul de limitată datorită lipsei studiilor privind dozarea și beneficiile sale.

Bibliografie

1. Adams, R., Hunt, M., & Clark, J. H. (1940). Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota Wild hemp. I. *Journal of the American Chemical Society*, 62(1), 196–200. <https://doi.org/10.1021/ja01858a058>
2. Andre, C. M., Hausman, J.-F., & Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in*

- Plant Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>
3. Atalay, S., Jarocka-Karpowicz, I., & Skrzydlewska, E. (2019). Antioxidative and anti-inflammatory properties of Cannabidiol. *Antioxidants*, 9(1), 21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>
 4. Barker-Haliski, M., & White, H. S. (2015). Glutamatergic mechanisms associated with seizures and epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(8). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022863>
 5. Battista, N., Di Tommaso, M., Bari, M., & Maccarrone, M. (2012). The endocannabinoid system: An overview. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00009>
 6. Bisogno, T., Hanuš, L., De Petrocellis, L., Tchilibon, S., Ponde, D. E., Brandi, I., Moriello, A. S., Davis, J. B., Mechoulam, R., & Di Marzo, V. (2001). Molecular targets for Cannabidiol and its synthetic analogues: Effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*, 134(4), 845–852. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704327>
 7. Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, 227, 300–315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
 8. Booth, J. K., Page, J. E., & Bohlmann, J. (2017). Terpene synthases from Cannabis Sativa. *PLOS ONE*, 12(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173911>
 9. Britch, S. C., Goodman, A. G., Wiley, J. L., Pondelick, A. M., & Craft, R. M. (2020). Antinociceptive and immune effects of delta-9-tetrahydrocannabinol or cannabidiol in male versus female rats with persistent inflammatory pain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 373(3), 416–428. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.263319>
 10. Carod-Artal, F. J. (2013). Psychoactive plants in ancient Greece. *Neurosciences and History*, 1(1), 23–38.
 11. Ceprián, M., Vargas, C., García-Toscano, L., Penna, F., Jiménez-Sánchez, L., Achicallende, S., Elezgarai, I., Grandes, P., Hind, W., Pazos, M. R., & Martínez-Orgado, J. (2019). Cannabidiol administration prevents hypoxia-ischemia-induced hypomyelination in newborn rats. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01131>
 12. Chayasirisobhon, S. (2021). Mechanisms of action and pharmacokinetics of cannabis. *The Permanente Journal*, 25(1), 1–3. <https://doi.org/10.7812/tpp/19.200>
 13. Compton, D. R., Rice, K. C., De Costa, B. R., Melvin, L. S., Johnson, M. R., & Martin, B. R. (1993). Cannabinoid structure-activity relationships: Correlation of receptor binding and in vivo activities. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 265, 218–226.
 14. Costa, B., Trovato, A. E., Comelli, F., Giagnoni, G., & Colleoni, M. (2007). The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 556(1-3), 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.006>
 15. Crippa, J. A., Derenusson, G. N., Ferrari, T. B., Wichert-Ana, L., Duran, F. L. S., Martin-Santos, R., Simões, M. V., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Atakan, Z., Filho, A. S., Freitas-Ferrari, M. C., McGuire, P. K., Zuardi, A. W., Busatto, G. F., & Hallak, J. E. (2010). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in Generalized Social Anxiety Disorder: A preliminary report. *Journal of Psychopharmacology*, 25(1), 121–130. <https://doi.org/10.1177/0269881110379283>
 16. Crocq, M.-A. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*, 22(3), 223–228. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq>
 17. Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S., & Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.*, 34(5), 605–613.
 18. Devane, W. A., Hanuš, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., & Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*,

- 258(5090), 1946–1949.
<https://doi.org/10.1126/science.1470919>
19. Devinsky, O., Cilio, M. R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., Katz, R., Di Marzo, V., Jutras-Aswad, D., Notcutt, W. G., Martinez-Orgado, J., Robson, P. J., Rohrback, B. G., Thiele, E., Whalley, B., & Friedman, D. (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, *55*(6), 791–802.
<https://doi.org/10.1111/epi.12631>
 20. Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., Scheffer, I. E., Thiele, E. A., & Wright, S. (2017). Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine*, *376*(21), 2011–2020.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1611618>
 21. Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R., Maclean, J., Nangia, S., Singhal, N. S., ... Cilio, M. R. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: An open-label Interventional Trial. *The Lancet Neurology*, *15*(3), 270–278.
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00379-8)
 22. Devinsky, O., Patel, A. D., Thiele, E. A., Wong, M. H., Appleton, R., Harden, C. L., Greenwood, S., Morrison, G., & Sommerville, K. (2018). Randomized, dose-ranging safety trial of Cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*, *90*(14).
<https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000005254>
 23. Durst, R., Danenberg, H., Gallily, R., Mechoulam, R., Meir, K., Grad, E., Beeri, R., Pugatsch, T., Tarsish, E., & Lotan, C. (2007). Cannabidiol, a nonpsychoactive *cannabis* constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *293*(6).
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00098.2007>
 24. El-Remessy, A. B., Khalil, I. E., Matragoon, S., Abou-Mohamed, G., Tsai, N.-J., Roon, P., Caldwell, R. B., Caldwell, R. W., Green, K., & Liou, G. I. (2003). Neuroprotective effect of (-)- δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity. *The American Journal of Pathology*, *163*(5), 1997–2008.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63558-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63558-4)
 25. Galve-Roperh, I., Rueda, D., Gómez del Pulgar, T., Velasco, G., & Guzmán, M. (2002). Mechanism of extracellular signal-regulated kinase activation by the CB1 cannabinoid receptor. *Molecular Pharmacology*, *62*(6), 1385–1392.
<https://doi.org/10.1124/mol.62.6.1385>
 26. Galve-Roperh, I., Sánchez, C., Cortés, M. L., del Pulgar, T. G., Izquierdo, M., & Guzmán, M. (2000). Anti-tumoral action of cannabinoids: Involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nature Medicine*, *6*(3), 313–319.
<https://doi.org/10.1038/73171>
 27. Go, Y. Y., Kim, S. R., Kim, D. Y., Chae, S.-W., & Song, J.-J. (2020). Cannabidiol enhances cytotoxicity of anti-cancer drugs in human head and neck squamous cell carcinoma. *Scientific Reports*, *10*(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-77674-y>
 28. Govindarajan, R. K., Mishra, A. K., Cho, K.-H., Kim, K.-H., Yoon, K. M., & Baek, K.-H. (2023). Biosynthesis of phytocannabinoids and structural insights: A Review. *Metabolites*, *13*(3), 442.
<https://doi.org/10.3390/metabo13030442>
 29. Guy, G. W., & Flint, M. E. (2004). A single centre, placebo-controlled, four period, crossover, tolerability study assessing pharmacodynamic effects, pharmacokinetic characteristics and cognitive profiles of a single dose of three formulations of cannabis based medicine extracts (CBMEs) (GWPD9901), plus a two period tolerability study comparing pharmacodynamic effects and pharmacokinetic characteristics of a single dose of a cannabis based medicine extract given via two administration routes (GWPD9901 EXT). *Journal of Cannabis Therapeutics*, *3*(3), 35–77.
https://doi.org/10.1300/j175v03n03_03
 30. Hanuš, L. O., & Hod, Y. (2020). Terpenes/terpenoids in *cannabis*: Are they important? *Medical Cannabis and Cannabinoids*, *3*(1), 25–60.
<https://doi.org/10.1159/000509733>

31. Hanuš, L. O., Meyer, S. M., Muñoz, E., Taglialata-Scafati, O., & Appendino, G. (2016). Phytocannabinoids: A unified critical inventory. *Natural Product Reports*, 33(12), 1357–1392. <https://doi.org/10.1039/c6np00074f>
32. Hao, E., Mukhopadhyay, P., Cao, Z., Erdélyi, K., Holovac, E., Liaudet, L., Lee, W.-S., Haskó, G., Mechoulam, R., & Pacher, P. (2015). Cannabidiol protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by modulating mitochondrial function and biogenesis. *Molecular Medicine*, 21(1), 38–45. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00261>
33. Happyana, N., Agnolet, S., Muntendam, R., Van Dam, A., Schneider, B., & Kayser, O. (2013). Analysis of cannabinoids in laser-microdissected trichomes of medicinal cannabis sativa using LCMS and cryogenic NMR. *Phytochemistry*, 87, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.11.001>
34. Harvey, D. J. (1991). Metabolism and pharmacokinetics of the cannabinoids. *Biochemistry and Physiology of Substance Abuse*, 279–365.
35. Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., & Rice, K. C. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *The Journal of Neuroscience*, 11(2), 563–583. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.11-02-00563.1991>
36. Hill, A. J., Williams, C. M., Whalley, B. J., & Stephens, G. J. (2012). Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 133(1), 79–97. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.09.002>
37. Hillard, C. J. (2017). Circulating endocannabinoids: From whence do they come and where are they going? *Neuropsychopharmacology*, 43(1), 155–172. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.130>
38. Hunt, A. B., Flint, H. E., Logan, D. W., & King, T. (2023). A single dose of cannabidiol (CBD) positively influences measures of stress in dogs during separation and Car Travel. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1112604>
39. Hájos, N., Ledent, C., & Freund, T. F. (2001). Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuroscience*, 106(1), 1–4. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00287-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00287-1)
40. Kanabus, J., Bryła, M., Roszko, M., Modrzewska, M., & Pierzgałski, A. (2021). Cannabinoids—characteristics and potential for use in food production. *Molecules*, 26(21), 6723. <https://doi.org/10.3390/molecules26216723>
41. Klahn, P. (2020). Cannabinoids-promising antimicrobial drugs or intoxicants with benefits? *Antibiotics*, 9(6), 297. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060297>
42. Lim, K. J., Lim, Y. P., Hartono, Y. D., Go, M. K., Fan, H., & Yew, W. S. (2021). Biosynthesis of nature-inspired unnatural cannabinoids. *Molecules*, 26(10), 2914. <https://doi.org/10.3390/molecules26102914>
43. Loewe, S. (1946). Studies on the pharmacology and acute toxicity of compounds with marihuana activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 88, 154–161.
44. Maccarrone, M., Gasperi, V., Catani, M. V., Diep, T. A., Dainese, E., Hansen, H. S., & Avigliano, L. (2010). The endocannabinoid system and its relevance for nutrition. *Annual Review of Nutrition*, 30(1), 423–440. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.012809.104701>
45. McGrath, S., Bartner, L. R., Rao, S., Packer, R. A., & Gustafson, D. L. (2019). Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), 1301–1308. <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>
46. McGuire, P., Robson, P., Cubala, W. J., Vasile, D., Morrison, P. D., Barron, R., Taylor, A., & Wright, S. (2018). Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 175(3), 225–231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>

47. McKenna, M., & McDougall, J. J. (2020). Cannabinoid control of neurogenic inflammation. *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bph.15208>
48. Millar, S. A., Stone, N. L., Yates, A. S., & O'Sullivan, S. E. (2018). A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01365>
49. Morano, A., Fanella, M., Albin, M., Cifelli, P., Palma, E., Giallonardo, A. T., & Di Bonaventura, C. (2020). cannabinoids in the treatment of epilepsy: Current status and future prospects. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, Volume 16*, 381–396. <https://doi.org/10.2147/ndt.s203782>
50. Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61–65. <https://doi.org/10.1038/365061a0>
51. Pagotto, U., Marsicano, G., Cota, D., Lutz, B., & Pasquali, R. (2005). The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and Energy Balance. *Endocrine Reviews*, 27(1), 73–100. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0009>
52. Papagianni, E. P., & Stevenson, C. W. (2019). Cannabinoid regulation of fear and anxiety: An update. *Current Psychiatry Reports*, 21(6). <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1026-z>
53. Patel, S., & Hillard, C. J. (2006). Pharmacological evaluation of cannabinoid receptor ligands in a mouse model of anxiety: Further evidence for an anxiolytic role for endogenous cannabinoid signaling. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(1), 304–311. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.101287>
54. Paton, W. D. M., & Pertwee, R. G. (1972). Effect of cannabis and certain of its constituents on pentobarbitone sleeping time and phenazone metabolism. *Br. J. Pharmacol*, 44, 250–261.
55. Pertwee, R. G. (1972). The ring test: A quantitative method for assessing the 'cataleptic' effect of cannabis in mice. *British Journal of Pharmacology*, 46(4), 753–763. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1972.tb06900.x>
56. Pertwee, R. G. (1988). The Central Neuropharmacology of psychotropic cannabinoids. *Pharmacology & Therapeutics*, 36(2-3), 189–261. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(88\)90106-4](https://doi.org/10.1016/0163-7258(88)90106-4)
57. Pertwee, R. G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, 74(2), 129–180. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(97\)82001-3](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(97)82001-3)
58. Pertwee, R. G. (1999). Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Current Medicinal Chemistry*, 6(8), 635–664. <https://doi.org/10.2174/0929867306666220401124036>
59. Pertwee, R. G. (2004). The pharmacology and therapeutic potential of cannabidiol. *Cannabinoids*, 32–83.
60. Puente, N., Cui, Y., Lassalle, O., Lafourcade, M., Georges, F., Venance, L., Grandes, P., & Manzoni, O. J. (2011). Polymodal activation of the endocannabinoid system in the extended amygdala. *Nature Neuroscience*, 14(12), 1542–1547. <https://doi.org/10.1038/nn.2974>
61. Radwan, M. M., Chandra, S., Gul, S., & ElSohly, M. A. (2021). Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of cannabis. *Molecules*, 26(9), 2774. <https://doi.org/10.3390/molecules26092774>
62. Ralevic, V. (2003). Cannabinoid modulation of peripheral autonomic and sensory neurotransmission. *European Journal of Pharmacology*, 472(1-2), 1–21. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01813-2](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01813-2)
63. Robson, P. (2005). Human studies of cannabinoids and medicinal cannabis. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 168, 719–756. https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_25
64. Rodriguez de Fonseca, F., Del Arco, I., Bermudez-Silva, F. J., Bilbao, A., Cippitelli, A., & Navarro, M. (2004). The endocannabinoid system: Physiology and pharmacology. *Alcohol and Alcoholism*, 40(1), 2–14. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agh110>
65. Rosenkrantz, H., & Hayden, D. W. (1979). Acute and subacute inhalation toxicity of Turkish marihuana, cannabichromene, and cannabidiol in rats. *Toxicology and Applied*

- Pharmacology*, 48(3), 375–386. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(79\)90421-6](https://doi.org/10.1016/0041-008x(79)90421-6)
66. Rosenkrantz, H., Fleischman, R. W., & Grant, R. J. (1981). Toxicity of short-term administration of cannabinoids to Rhesus Monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 58(1), 118–131. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(81\)90122-8](https://doi.org/10.1016/0041-008x(81)90122-8)
 67. Silvestro, S., Mammana, S., Cavalli, E., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials. *Molecules*, 24(8), 1459. <https://doi.org/10.3390/molecules24081459>
 68. Sim-Selley, L. J. (2003). Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. *Critical Reviews in Neurobiology*, 15(2), 91–119. <https://doi.org/10.1615/critrevneurobiol.v15.i2.10>
 69. Stott, C. G., White, L., Wright, S., Wilbraham, D., & Guy, G. W. (2012). A phase I study to assess the single and multiple dose pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(5), 1135–1147. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1441-0>
 70. Thiele, E. A., Marsh, E. D., French, J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S. R., Joshi, C., Lyons, P. D., Taylor, A., Roberts, C., Sommerville, K., Gunning, B., Gawlowicz, J., Lisewski, P., Mazurkiewicz Beldzinska, M., Mitosek Szewczyk, K., Steinborn, B., Zolnowska, M., Hughes, E., McLellan, A., ... Wilfong, A. (2018). Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 391(10125), 1085–1096. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30136-3)
 71. Toth, C. C., Jedrzejewski, N. M., Ellis, C. L., & Frey, W. H. (2010). Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. *Molecular Pain*, 6. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-6-16>
 72. Ujváry, I., & Hanuš, L. (2016). Human metabolites of Cannabidiol: A review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 90–101. <https://doi.org/10.1089/can.2015.0012>
 73. Verrico, C. D., Wesson, S., Konduri, V., Hofferek, C. J., Vazquez-Perez, J., Blair, E., Dunner, K., Salimpour, P., Decker, W. K., & Halpert, M. M. (2020). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*, 161(9), 2191–2202. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001896>
 74. Ward, S. J., McAllister, S. D., Kawamura, R., Murase, R., Neelakantan, H., & Walker, E. A. (2014). Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT_{1a} receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *British Journal of Pharmacology*, 171(3), 636–645. <https://doi.org/10.1111/bph.12439>
 75. Ward, S. J., Ramirez, M. D., Neelakantan, H., & Walker, E. A. (2011). Cannabidiol prevents the development of cold and mechanical allodynia in paclitaxel-treated female c57bl6 mice. *Anesthesia & Analgesia*, 113(4), 947–950. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3182283486>
 76. Wong, H., & Cairns, B. E. (2019). Cannabidiol, Cannabinol and their combinations act as peripheral analgesics in a rat model of myofascial pain. *Archives of Oral Biology*, 104, 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.028>
 77. Xiong, W., Cui, T., Cheng, K., Yang, F., Chen, S.-R., Willenbring, D., Guan, Y., Pan, H.-L., Ren, K., Xu, Y., & Zhang, L. (2012). Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. *Journal of Experimental Medicine*, 209(6), 1121–1134. <https://doi.org/10.1084/jem.20120242>