

Czy jest miejsce dla kannabigerolu w leczeniu objawowym?

Is there a place for cannabigerol in symptomatic treatment?

Michał Graczyk¹, Łukasz Pawlak², Agata Anna Lewandowska³

¹Katedra Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, Polska

²Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, Polska

³10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ, Bydgoszcz, Polska

Streszczenie

Kannabigerol (CBG) jest jednym ze związków zawartych w *Cannabis sativa* L., który w ostatnich latach zwraca szczególną uwagę badaczy. W procesie biosyntezy CBG pełni rolę prekursora fitokannabinoidów, w tym kannabidiolu (CBD) i Δ^9 -tetrahydrokannabinolu. W organizmie ludzkim po jego przyjęciu nie dochodzi jednak do powstania innych kannabinoidów, ponieważ nie ma niezbędnych szlaków konwersji. Kannabigerol działa na receptory adrenergiczne α_2 , serotonergiczne, receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów oraz rodzinę receptorów kannabinoidowych. Dodatkowo wpływa hamująco na mediatory reakcji zapalnej. Pomimo słabego oddziaływania z receptorami kannabinoidowymi CB1 i CB2, jest wśród fitokannabinoidów najsilniejszym ligandem receptora waniloidowego przejściowego potencjału 1. Gdy w stanach chorobowych układ endokannabinoidowy zostanie zakłócony, CBG może mieć wpływ na utrzymanie homeostazy w organizmie. Zakres jego aktywności biologicznych obejmuje działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, neuromodulujące oraz regulacyjne równowagi redoks. Stosowanie CBG zaleca się w chorobach przewodu pokarmowego, zaburzeniach metabolicznych, neurologicznych, a także wielu chorobach o podłożu zapalnym. Obecnie jesteśmy świadkami coraz częstszego stosowania CBG w medycynie ze względu na jego korzystny wpływ na zdrowie przy jednoczesnym braku psychoaktywności. Pomimo rosnącej liczby zastosowań, należy zachować ostrożność w stosowaniu CBG oraz CBD ze względu na możliwe interakcje z innymi lekami.

Słowa kluczowe: kannabinoidy, działanie przeciwzapalne, kannabigerol, *Cannabis sativa*, CBG.

Abstract

Cannabigerol (CBG) is one of the compounds derived from *Cannabis sativa* L. that has drawn researchers' attention in recent years. In the process of biosynthesis, CBG acts as a precursor to various phytocannabinoids, including cannabidiol (CBD) and Δ^9 -tetrahydrocannabinol. After administration into the human body, however, it does not result in the formation of other cannabinoids due to the lack of necessary conversion pathways. Cannabigerol acts on serotonergic, α_2 adrenergic receptors, peroxisome proliferator-activated receptors, and the cannabinoid receptor family. In addition, it presents an inhibitory effect on several anti-inflammatory mediators. Despite its weak interaction with CB1 and CB2 cannabinoid receptors, among phytocannabinoids it is the most potent ligand of the transient receptor vanilloid potential 1. When the endocannabinoid system becomes disrupted in various disease states, CBG, through its potential effects, can have an impact on maintaining homeostasis in the body. The range of its biological activity includes anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, and neuromodulatory properties, as well as the regulation of redox balance. Applications for CBG have already been found in gastrointestinal, metabolic, and neurological disorders, as well as numerous inflammatory diseases. We are currently witnessing a widespread increase in the use of CBG in medicine due to its beneficial effects on health while lacking psychoactivity. Despite the growing interest, caution should be exercised in the use of CBG and CBD due to possible interactions with other medications.

Key words: cannabinoids, anti-inflammatory effects, cannabigerol, *Cannabis sativa*, CBG.

Adres do korespondencji:

Michał Graczyk, Katedra Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, Polska,
e-mail: michal.graczyk@interia.pl

WSTĘP

Konopie medyczne wzbudzają coraz większe zainteresowanie nie tylko wśród pacjentów, ale także profesjonalistów w ochronie zdrowia. Malejące uprzedzenia skłaniają naukowców do podjęcia prac badawczych nad tymi roślinami. Już dzisiaj wiadomo, że za fenomenem konopi medycznych kryje się szereg substancji w nich występujących, zarówno z grupy kannabinoidów, jak i terpenów, flawonoidów i wielu innych.

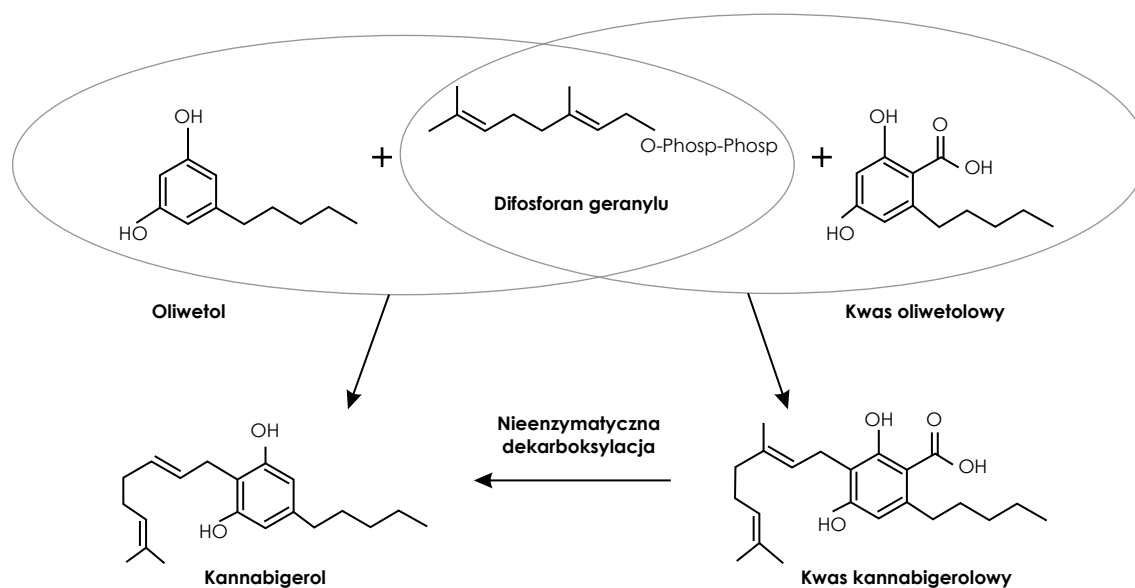
O ile pierwszorzędowe kannabinoidy, jak kannabidiol (CBD) i Δ^9 -tetrahydrokannabinol (THC), oraz ich wpływ na układ endokannabinoidowy zostały bardzo dobrze poznane, tak pozostałe fitokannabinoidy pozostają obszarem badań. Przypuszcza się, że najlepsze rezultaty osiąga się z synergizmu ich działania [1]. Jednym ze związków, który zwrócił w ostatnich latach szczególną uwagę badaczy jest kannabigerol (CBG) – po raz pierwszy wyizolowany w 1964 r. przez tę samą grupę badaczy, która zgłosiła strukturę THC [2]. Wykazuje właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne, nie ujawniając przy tym efektów psychotropowych, potencjalnego efektu euforycznego z uwagi na słabe powinowactwo z receptorem CB1 [3–5]. Kannabigerol powstaje podczas nieenzymatycznej dekarboksylacji kwasu kannabigerolowego, kluczowego związku w procesie biosyntezy fitokannabinoidów, a w konsekwencji prekursora fitokannabinoidów. Wchodząc w interakcje z receptorami sprzężonymi z białkiem G, CBG wykazuje szeroki zakres aktywności biologicznych, między innymi działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, neuromodulujące oraz regulacyjne równowagi redoks [6]. Odkrywane

są kolejne właściwości CBG, jednocześnie wskazując nowe perspektywy jego wykorzystania w medycynie, w tym w leczeniu objawowym.

BIOSYNTeza KANNABIGEROLU

Związkiem prekursorowym do syntezy fitokannabinoidów wchodzących w skład *Cannabis sativa* L. są kwasy tłuszczowe lub difosforan geranylu występujące w trichomach. Synteza CBG nie jest zbadana. Przypuszcza się, że odbywa się jednym z dwóch szlaków. Jedną z możliwości jest synteza z oliwetolu oraz pirofosforanu geranylu (w podobny sposób uzyskuje się CBG syntetycznie) [6, 7]. Bardziej prawdopodobnym szlakiem jest jednak tworzenie się CBG z kwasu kannabigerolowego (CBGA). Synteza rozpoczyna się od prekursorowych cząsteczek kwasu oliwetolowego i pirofosforanu geranylu, które łączą się, tworząc CBGA, a następnie w wyniku nieenzymatycznej dekarboksylacji powstaje CBG (ryc. 1). Kwas kannabigerolowy pełni również rolę prekursora wielu innych kannabinoidów i jest przekształcany w kwas Δ^9 -tetrahydrokannabinolowy (Δ^9 -THCA), kwas kannabidiolowy (CBDa) oraz kwas kannabichromenowy. Wszystkie kannabinoidy wytwarzane w reakcjach enzymatycznych (w tym CBG) są w postaci kwasowej, a następnie pod wpływem ciepła ulegają dekarboksylacji do postaci „aktywnej” [8].

Dostępny na rynku CBG mógłby uchodzić za punkt wyjścia dla wszystkich kannabinoidów, dlatego że w konopiach indyjskich jest on prekursorem. Należy jednak podkreślić, że po wchłonięciu przez organizm ludzki nie powstają inne kannabinoidy,



Ryc. 1. Schemat biosyntezy kannabigerolu [6]

ponieważ nie ma niezbędnych szlaków konwersji CBG. Tylko roślina *Cannabis* ma zdolność przekształcania CBG w inne cząsteczki, natomiast organizmy ludzkie takiej możliwości nie posiadają. Co więcej, bardzo niewiele odmian konopi indyjskich faktycznie zawiera duże stężenia CBG, nie ma więc w literaturze zbyt wielu doniesień na temat skutków ubocznych CBG u ludzi [8]. Pomimo posiadania CBG jako wspólnego prekursora, THC, CBD i kannabichromen (CBC) wykazują zupełnie różne efekty fizjologiczne. W przypadku dwóch najlepiej przebadanych i poznanych kannabinoidów wiadomo, że THC wywołuje euforię, pobudza apetyt i relaksuje mięśnie, w przeciwieństwie do CBD, który działa nawet przeciueuforycznie, ale za to ma właściwości przeciwpadaczkowe oraz przeciwzapalne. Znacznie mniej wiadomo o tzw. kannabinoidach drugorzędnych, jak CBG i CBC, jednak z uwagi na różnice w strukturze pierścienia należy przypuszczać, że wykazują one różne właściwości [8, 9].

Pomiędzy odmianami konopi występują różnice w zawartości CBG i CBC. Najwięcej znajduje się w najwyższej położonych częściach rośliny: liściach i kwiatostanach. Zawartości są około 10 razy większe niż w przypadku liści wachlarzowych. Jego zawartość w *Cannabis sativa* L. wynosi do 10% frakcji kannabinoidowej [6, 10, 11].

Jak wspomniano, CBG jest centralnym biosyntetycznym prekursorem wielu kannabinoidów, w tym tych pierwszorzędowych – THC, i CBD. Dowodząco, że CBG naśladuje endokannabinoidy ze względu na wszechstronność w działaniu fizjologicznym, jednak konieczne są rozstrzygające badania w tym zakresie [5]. Kannabigerol ma potencjał, by utrzymać homeostazę w organizmie, gdy układ endokannabinoidowy zostanie zakłócony w stanach chorobowych [12].

Obecnie jesteśmy świadkami coraz powszechniejszego stosowania CBG w medycynie ze względu na jego korzystny wpływ na zdrowie oraz brak psychoaktywności, chociaż jego metabolizm przez ludzki cytochrom P450 jest w dużej mierze nieznanym [13]. Badania wykazały, że cyklo-CBG, niedawno wyizolowany fitokannabinoid, jest głównym metabolitem szybko tworzoną przez wybrane ludzkie podjednostki cytochromu P450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8 i CYP2C9). Badania *in vivo* na myszach, którym podawano CBG, potwierdziły, że cyklo-CBG również w ich organizmach stanowił główny metabolit. Kannabigerol i jego utlenione metabolity zmniejszały stan zapalny w komórkach mikrogleju BV2 stymulowanych lipopolisacharydem (LPS). Kannabigerol jest szybko metabolizowany przez ludzki cytochrom P450, tworząc utlenione bioaktywne metabolity [13].

Z badań oceniających farmakokinetykę CBG wiadomo, że efektywność inhalacji konopi różni

się u nałogowych i okazjonalnych palaczy. Związek ten pojawia się w osoczu po kilku minutach i osiąga stężenie maksymalne (C_{max}) w ślinie po około 0,17 godz., a następnie jego stężenie gwałtownie spada. U nałogowych palaczy C_{max} jest większe w przypadku inhalacji niż po przyjęciu doustnym, nie ma natomiast znaczenia, czy konopie były wypalane, czy waporyzowane [14]. Podanie dootrzewnowe i doustne CBG u myszy gwarantuje szybkie wchłanianie – maksymalne stężenie osiągnęto po 30–120 min. Gdy konopie podano doustnie, okres półtrwania CBG wynosił 2–6 godz., natomiast po podaniu dootrzewnowym 4–24 godz. Podanie dootrzewnowe gwarantowało osiągnięcie wyższego stężenia w osoczu i mózgu myszy niż po podaniu doustnym [14]. Oznaczanie stężenia CBG w organizmie człowieka, głównie we krwi, wykorzystywane jest również w celach diagnostycznych jako biomarker niedawnego używania konopi indyjskich zawierających THC [6]. Kannabigerol nie jest wykrywany po 26 godzinach niezależnie, czy zostało podane doustnie, czy w formie waporyzacji. Kannabigerol jest wydalany z moczem w postaci sprzężonej, może być oznaczany w moczu [14].

DZIAŁANIA RECEPTOROWE

Wcześniejsze badania *in vitro*, *in vivo* oraz możliwe nowe obszary badawcze potwierdzają potencjał CBG w kontekście przyszłego zastosowania w medycynie. Kannabigerol mógłby wpisać się w niezaspokojone potrzeby terapii medycznej, w tym działania na receptory adrenergiczne α_2 , serotonergiczne (poprzez unikalną interakcję z 5-HT1A), receptory aktywowane przez proliferatory peroksy-somów (PPAR) oraz rodzinę receptorów kannabinoidowych [5, 15–17]. Ostatnie badania wykazały, że CBG słabo oddziałuje na receptory kannabinoidowe CB1 i CB2, jednak jest najsilniejszym ligandem receptora waniloidowego przejściowego potencjału 1 (TRPV1) wśród fitokannabinoidów [4, 18, 19].

Wykazano, że CBG reguluje równowagę redoks poprzez zmniejszenie aktywności jednego z głównych czynników prooksydacyjnych, tj. indukowanej syntazy tlenu azotu iNOS, aktywując receptor błonowy PARP γ oraz modulując ekspresję dysmutazy ponadtlenkowej SOD-1, której aktywność jest zwiększana przez czynniki prozapalne, tj. LPS. W konsekwencji CBG przyczynia się do hamowania śmierci komórek poprzez przesunięcie równowagi redoks w kierunku przeciwutleniacza [12]. Fitokannabinoid może również modyfikować procesy zapalne poprzez znaczne zmniejszenie fosforylacji I κ B- α , hamując aktywność transkrypcyjną czynnika jądrowego NF κ B odpowiedzialnego za transkrypcję cytokin prozapalnych, co skutkuje obniżeniem ich

Tabela 1. Biologiczna aktywność kannabigerolu i jego pochodnych [6]

Parametry	CBG	CBGA	VCE-003	VCE-003.2
Obszar aktywności				
Receptory	Agonizm: CB1, CB2, PPAR γ , TRPA1, TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, α 2 adenoreceptory Antagonizm: TRPM8, 5-HT1A	Agonizm: CB1, CB2, PPAR γ , TRPA1, TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4 Antagonizm: TRPM8	Agonizm: CB1, CB2, PPAR γ	Agonizm: CB1, CB2, PPAR γ
Enzymy endokannabinoidowe	Inhibicja: FAAH, DAGL α , MAGL	Inhibicja: FAAH, MAGL, DAGL α	Inhibicja: MAGL	Inhibicja: FAH, MAGL
Równowaga redoks i zapalenie	Obniżenie poziomu: TNF- α , NF κ B, IL-1 β , IL-6, INF- γ , PGE $_2$ Inhibicja: iNOS, COX-1, COX-2, PLA2 Zwiększenie aktywności: Katalaza, SOD-1	Obniżenie poziomu: TNF- α , NF κ B, IL-1 β , IL-6, INF- γ , PGE $_2$ Inhibicja: iNOS, COX-1, COX-2, PLA2	Obniżenie poziomu: TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, INF- γ , PGE $_2$ Inhibicja: iNOS, Zwiększenie aktywności: Nrf2	Obniżenie poziomu: TNF- α , NF κ B, IL-1 β , IL-6, PGE $_2$, Kaspaza 3 Inhibicja: iNOS, COX-2
Aktywność biologiczna				
Właściwości	Przeciwutleniające Przeciwzapalne Przeciwbakteryjne Neuromodulujące Neuroprotekcyjne	Przeciwutleniające Antybakteryjne Neuromodulujące Neuroprotekcyjne	Przeciwzapalne Neuromodulujący Neuroprotekcyjne	Przeciwzapalne Neuromodulujący Neuroprotekcyjne

CBG – kannabigerol, CBGA – kwas kannabigerolowy, COX – cyklooksygenaza, DAGL – lipaza diacyloglicerolowa, FAH – hydrolaza fumaryloacetoocetanowa, FAAH – hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych, INF – interferon, iNOS – indukowana syntaza tlenu azotu, MAGL – lipaza monoacyloglicerolowa, NF κ B – jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B, Nrf2 – jądrowy czynnik transkrypcyjny pochodzenia erytroidalnego typu 2, PGE2 – prostaglandyna E2, PLA2 – fosfolipaza A2, TNF – czynnik martwicy nowotworu, TRPA1 – receptor przejściowego potencjału A1, TRPV – receptor waniloidowy przejściowego potencjału, SOD-1 – dysmutaza ponadtlenkowa 1, VCE-003 – chinon kannabigerolu, VCE-003.2 – pochodna chinonu kannabigerolu drugiej generacji

poziomu (w tym TNF- α i IL-1 β) [12, 20]. Biologiczną aktywność CBG i jego pochodnych przedstawiono w tabeli 1 [6].

POTENCJAŁ TERAPEUTYCZNY KANNABIGEROLU

Opierając się na odpowiedzi biologicznej receptorów α 2, 5-HT1A i PPAR γ oraz stwierdzeniu powinowactwa CBG z tymi receptorami, można stwierdzić, że istnieje wiele przesłanek, by domniemywać potencjał terapeutyczny. Podobnie jak w przypadku CBD istnieją powody, aby poddać analizie wpływ ekspozycji dużych dawek CBG pod kątem niepożądanych skutków ubocznych terapii [15, 16, 21].

NEUROPROTEKCJA I NEUROMODULACJA

Wiele badań wskazuje, że CBG i syntetyczna pochodna chinonu drugiej generacji (VCE-003.2) prezentują potencjał neuroprotekcyjny zarówno *in vitro*, jak i na modelach zwierzęcych, oraz zmniejszają nasilenie objawów chorób neurologicznych, takich jak choroba Huntingtona (HD), stwardnienie zani-

kowe boczne (SLA), choroba Parkinsona (PD) oraz stwardnienie rozsiane (SM). Wszystko wskazuje, że w dużej mierze pośredniczy w tym PPAR γ [21–24]. VCE-003.2 różni się od pierwszej generacji pochodnej chinonu CBG – VCE-003, jako że zachowuje aktywność neuroprotekcijną poprzez zależną od dawki aktywację PPAR γ , jednak odbywa się to bez efektu cytotoksyczności i właściwości tiofilowych VCE-003 [23]. Cechy te dają farmakologiczne wyjaśnienie jego korzystnego wpływu na różne modele neurotoksyczności. Doniesiono, że VCE-003.2 prezentuje znikome powinowactwo z CB1 oraz CB2. Wykazano natomiast, że CBG i VCE-003.2 wpływają hamująco na mediatory zapalne, tj. TNF- α , IL-1 β , IL-6, makrofagowego białka zapalnego (MIP-1a) oraz prostaglandyny E2 w komórkach mikrogleju u szczurów traktowanych LPS. Oba związki zmniejszają także indukowaną glutaminianem śmierć komórek w obrębie hipokampa u myszy [21]. Wykorzystując dwa mysie modele HD, odnotowano poprawę w zakresie nasilenia objawów choroby. Kannabigerol zapobiegało śmierci neuronów prądkowia, hamowało markery stanu zapalnego, a także redukowało deficyty motoryczne [25]. Wyniki uzyskane w transgenicznym mysim modelu R6/2 HD nie okazały się jednoznaczne. Badanie z użyciem VCE-003.2 wykazało

podobną poprawę objawów HD w mysim modelu. VCE-003.2 poprawił również deficyty motoryczne w modelu HD z 3-nitropropionianem. Stwierdzono, że było to zależne od aktywności PPAR γ [23].

Eksperymenty z wykorzystaniem mysiego modelu SLA SODG93A wykazały, że VCE-003.2 łagodzi objawy neuropatologiczne, w tym zmniejsza utratę masy ciała, poprawia wyniki kliniczne oraz chroni neurony ruchowe w rdzeniu kręgowym [26].

Stosując indukowany LPS w modelu zapalnym PD, VCE-003.2 zmniejszał ekspresję markerów stanu zapalnego, tj. TNF- α , IL-1 β oraz indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS) poprzez oddziaływanie PPAR γ [27]. Wreszcie, udokumentowano, że VCE-003.2 poprawia aktywność motoryczną, zmniejsza ekspresję cząsteczki adhezji komórek naczyń (VCAM-1) oraz aktywność mikrogleju w mysim modelu SM [21]. Ponadto wykazano działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające CBG w komórkach mikrogleju [28].

Innym obszarem zainteresowania jest potencjał terapeutyczny CBG związany z aktywnością receptora 5-HT $_{1A}$. Badano wpływ CBG i CBD na neurotoksyczność ocenianą w hodowlach komórek nerwowych. Właściwości neuroprotektoryjne CBD i CBG różniły się w dwóch różnych modelach uszkodzeń oksydacyjnych. Autorzy zaobserwowali, że efekty ochronne zostają utracone, gdy CBG i CBD są podawane wraz z antagonistą 5-HT (WAY-100635), jednak pozostają niezmienione w przypadku dołączenia antagonistów receptorów CB $_{1}$ i CB $_{2}$. Sugeruje to, że ochronne działanie CBG i CBD w zakresie neurotoksyczności oksydacyjnej pochodzi z procesu, w którym pośredniczy receptor 5-HT $_{1A}$ [29].

Stosunkowo słabo poznanym obszarem neuromodulacji CBG jest jego wpływ na neurotransmisję. Zmiany transkryptyczne po podaniu CBD i CBG na komórki podobne do neuronów ruchowych (NSC-34) wykazały efekt neuromodulacyjny. Zarówno CBD, jak i CBG podobnie zmieniły transkrypcję w szlakach dopaminy, GABA i glutaminianu. Wynika to ze zmniejszonej ekspresji genów uwalniania glutaminianu, zwiększonej ekspresji genów ponownego uwalniania GABA oraz zwiększonej regulacji receptora dopaminy D $_{4}$ i jego dalszych efektorów [30]. Scharakteryzowanie tych zmian w zachowaniu i sygnalizacji neuronalnej poprzez dalsze badania translacyjne jest konieczne, aby lepiej zrozumieć kontekst CBG w psychofarmakologii.

CHOROBY PRZEWODU POKARMOWEGO

Kannabigerol jako środek terapeutyczny był badany w przypadkach zapalenia jelita grubego oraz raka jelita grubego u myszy. W modelu zapalenia jelita grubego z kwasem dinitrobenzenosiarkowym leczenie CBG zwiększyło tempo regeneracji tkanek

w okrężnicy mierzone strukturą histologiczną, stosunkiem masy okrężnicy do długości, przepuszczalnością okrężnicy oraz zmniejszeniem stanu zapalnego. Kannabigerol był również skutecznym w zapobieganiu uszkodzeniom związanym z zapaleniem jelita grubego [31]. Podawany doustnie zmniejszał stan zapalny okrężnicy mierzony poprzez znaczne zmniejszenie aktywności mieloperoksydazy (MPO), poziomu IL-1 β i stężenia dekstranu izotiocyjanianu fluoresceiny (FITC) w surowicy. Dla porównania, CBD nie wywołało znaczących zmian w tych wskaźnikach [32]. W kolejnym badaniu stwierdzono, że CBG zmniejsza tworzenie się guza w azoksymetanowym modelu w hodowli komórkowej raka jelita grubego, a także zmniejsza wzrost guza ksenoprzeszczepu [33].

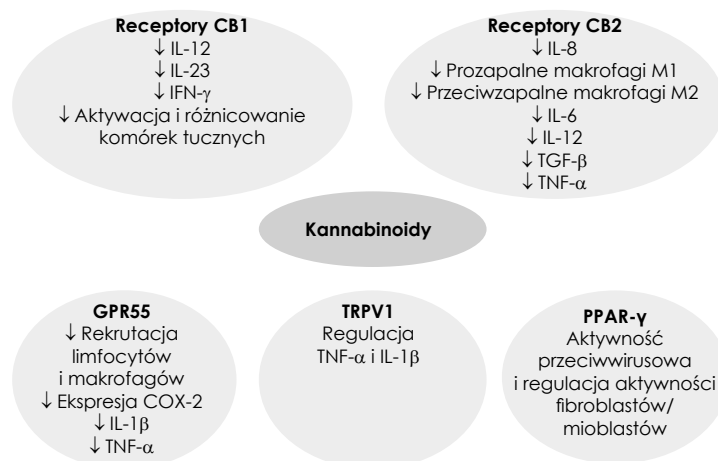
Kannabigerol zwiększa przyjmowanie pokarmów u szczurów i zmniejsza utratę masy ciała związaną z chemioterapią cisplatyną [34–36], pomimo że wcześniejsze badania nie wykazały wpływu CBG na zachowania związane z karmieniem [37]. W przeciwieństwie do THC i CBD, CBG nie wykazuje działania przeciwwymiotnego, a nawet wydaje się przeciwstawiać przeciwwymiotnemu działaniu CBD. Kannabigerol nie prezentuje potencjalnego efektu euforycznego [16]. W badaniu na szczurach zauważono, że CBG może odwrócić przeciwwymiotny i zmniejszający nudności potencjał CBD, ponieważ związki te są odpowiednio antagonistą i agonistą receptora 5-HT $_{1A}$ [16].

Z badań na modelu zwierzęcym (świnki morskie), u którym indukowano stan zapalny dróg oddechowych bakteryjnym LPS, wykazano, że odpowiednio dobrana formuła związku CBD i CBG może prezentować korzystny wpływ w przebiegu chorób zapalnych dróg oddechowych. Preparaty oparte na oleju MCT (średniołańcuchowych trójglicerydów) nie miały wpływu na toczący się stan zapalny w drogach oddechowych. Dopiero preparaty będące środkami powierzchniowo czynnymi dostarczające lek w postaci miceli efektywnie obniżyły liczbę neutrofilii [1].

DZIAŁANIE PRZECIWBAKTERYJNE ORAZ PRZECIWWIRUSOWE

Kannabigerol wykazuje wiele właściwości terapeutycznych, w tym działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i przeciwzapalne, a także zapobiega proliferacji komórek [1, 31]. Podobnie jak w przypadku kannabinoidów, uważa się, że złożone efekty biologiczne CBG są wynikiem modyfikacji zależnych procesów redoks i procesów zapalnych, które z kolei modulują metabolizm komórkowy [6].

Wiele kannabinoidów wykazuje aktywność przeciwbakteryjną, jednak CBG okazał się jednym z naj-



Ryc. 2. Przeciwpalne i antyoksydacyjne modele receptorowego działania kannabinoidów [44, 45]

silniejszych kannabinoidów testowanych na szczepach *Staphylococcus aureus* opornych na antybiotyki. W porównaniu z konwencjonalnymi antybiotykami, CBG miał niższe minimalne stężenie hamujące niż norfloksacyna w pięciu z sześciu testowanych szczepów i był silniejszy niż erytromycyna, tetracyklina i oksacylina w co najmniej jednym opornym szczepie [38]. Stosując model ogólnoustrojowego zakażenia *Staphylococcus aureus* u myszy wykazano, że CBG okazał się równie skuteczny, jak wankomycyna w zmniejszaniu liczby jednostek tworzących kolonie. Badanie wykazało również, że CBG był skuteczny przeciwko bakteriom Gram-ujemnym tylko wówczas, gdy zewnętrzna błona została najpierw poddana permeabilizacji, co sugeruje, że stanowi ona przeszkodę dla kannabinoidów [39]. Kannabigerol okazał się też skuteczny w leczeniu opornego na metycylinę *Staphylococcus aureus* [40].

Warto zauważyć, że potencjał przeciwpalny i przeciwwirusowy wykazują nie tylko dobrze znane kannabinoidy, takie jak CBD, ale także drugorzędne kannabinoidy i ich formy kwasowe, takie jak CBGA oraz terpeny, co podkreśla rolę wszystkich związków zawartych w roślinie *Cannabis sativa* L. powodujących efekt otoczenia (entourage effect) [41]. Wspomniane formy kwasowe kannabinoidów, jak CBGA i CBDA, zapobiegały również wnikaniu SARS-CoV-2 do ludzkich komórek nabłonkowych oraz infekcji wywołanej przez pseudowirusa wyrażającego białko kolca SARS-CoV-2. Co ważne, CBGA i CBDA były równie skuteczne w przypadku wariantu α B.1.1.7 i wariantu β B.1.351 wirusa SARS-CoV-2. Oba kannabinoidy, izolowane lub w ekstraktach z konopi, mogą potencjalnie zapobiegać, a także leczyć infekcje SARS-CoV-2 [41, 42].

Systematyczna analiza przeprowadzona za pomocą PubMed, Web of Science, EMBASE i Scopus miała na celu zebranie oraz ocenę wiarygodnych badań przedklinicznych, które podczas których analizowano przeciwpalne działanie fitokannabinoidów.

Wyniki potwierdziły, że połączenie CBD, CBG oraz CBD i THC konsekwentnie obniżało poziom cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-1 β , IL-6 i INF- γ [43–45]. Przeciwpalne i antyoksydacyjne modele receptorowego działania kannabinoidów przedstawia rycina 2.

INNE WSKAZANIA

Nadciśnienie tętnicze, jedna ze składowych zespołu metabolicznego, może zostać nieznacznie zredukowane za pomocą terapii agonistami α_2 , które obniżają synaptyczne poziomy noradrenaliny w celu zmniejszenia skurczu naczyń oraz poprawy ciśnienia krwi. Kannabigerol jest obecnie jedynym znanym kannabinoidem będącym agonistą receptora adrenergicznego [15]. Ponadto, jak wspomniano wcześniej, CBG i jego pochodne wpływają na receptory PPAR γ pośredniczące w neurozapaleniu. Modelowanie fitokannabinoidów *in vitro* oraz testy różnicowania zależne od PPAR α/γ w liniach mezenchymalnych komórek macierzystych szpiku kostnego wykazały, że CBG jest podwójnym agonistą PPAR α/γ [46, 47]. Po połączeniu z CBD zaobserwowano podobny efekt, jak po powszechnie stosowanym leku na zespół metaboliczny – rosiglitazonie. Wiadomo, że rosiglitazon działa jako agonista receptorów PPAR γ i zwiększa ekspresję kanałów glukozowych transportera glukozy typu 4 (GLUT4). Oba te efekty zwiększają wrażliwość na insulinę. Kannabigerol i kombinacje CBG/CBD zapewniały podobne działanie *in vivo* jak rosiglitazon oraz efekty addytywne w celu poprawy adipogenezy [47]. Odnowiona adipogeneza i uwrażliwienie na insulinę wpływają korzystnie zarówno na kontrolę objawów, jak i patologię zespołu metabolicznego. Kannabigerol może być zatem badany w kontekście potencjalnego środka terapeutycznego w tym wymagającym zespole klinicznym.

Kannabigerol wykazuje właściwości przeciwbólowe pozbawione wszelkich psychotropowych skutków ubocznych [12]. W badaniu na myszach wykazano, że CBG ma silniejsze działanie antynocyceptywne niż CBD i CBC w bólu zapalnym wywołanym karageniną. Ponadto stwierdzono, że CBG prezentuje silniejsze działanie przeciwbólowe niż THC [48]. Efekt przeciwbólowy CBG osiągany jest poprzez powinowactwo z receptorami TRPV1 i CB2, a także możliwe pośrednictwo w uwalnianiu β -endorfiny [48].

Kannabigerol i olej CBG/CBD łagodzą nadwrażliwość mechaniczną wywołaną neuropatią u myszy. Ostre wstrzyknięcie CBG ma działanie antynocyceptywne szczególnie w przypadku bólu neuropatycznego, jednak nie innych form bólu, m.in. przewlekłego uporczywego bólu czy związanego z bodźcem termicznym [49]. Dodatkowo wykazano, że nowe syntetyczne pochodne CBG (HUM-223, HUM-233 i HUM-234) posiadają właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe w modelach przedklinicznych. W przeciwieństwie do CBG, HUM-234 zapobiega również otyłości u myszy będących na diecie wysokotłuszczowej – w przyszłości można by rozważać leczenie i tej jednostki chorobowej [50]. Stan metaboliczny tej grupy myszy okazał się znacznie lepszy niż pozostałych, a ich plastry wątroby charakteryzowało znacznie mniejsze stłuszczenie niż w grupach nie będących na diecie wysokotłuszczowej oraz leczonych CBG a będących na diecie wysokotłuszczowej. Zdaniem autorów HUM-223, HUM-233 i HUM-234 wykazują potencjał w leczeniu chorób o podłożu zapalnym, a w przypadku HUM-234 również otyłości, w przypadku której istnieje ogromna potrzeba skutecznych metod terapeutycznych [50].

W badaniach eksperymentalnych zaobserwowano, że podawanie myszom CBG w dawce 10 mg/kg wydłużało czas spędzony w centralnym kwadrancie testu otwartego pola, sugerując w ten sposób potencjalne działanie przeciwlękowe. W tej samej grupie eksperymentalnej podawanie CBG w dawce 3 mg/kg również wywołało lekki efekt antynocyceptywny [18].

Kannabigerol zastosowany w przebiegu jaskry zmniejsza ciśnienie w oku [51]. Istnieją przesłanki, by domniemywać, że CBG może być wykorzystany w terapii wspomagającej dla pacjentów z RZS, gdyż obniża produkcję IL-6 i autoprzeciwciał [52].

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE, OGRANICZENIA I IMPLIKACJE BADAWCZE

Kannabigerol jest środkiem terapeutycznym o bardzo dużym potencjale, niezbędne są jednak dalsze badania, w szczególności kliniczne, aby dokładnie przetestować go pod kątem skutków ubocznych. Ze względu na szerokie spektrum aktywności biolo-

gicznej, CBG wydaje się bardzo obiecującym związkiem w leczeniu chorób wymagających wielokierunkowej farmakoterapii. Należy pamiętać, że CBG prezentuje silną aktywność wobec receptora α_2 , i ta wyjątkowa właściwość może również wywoływać niezamierzone konsekwencje sercowo-naczyniowe, takie jak niedociśnienie, bradykardia, a także kserostomia. Badania na modelach zwierzęcych i *in vitro* wykazały neuroprotektoryjne działanie CBG poprzez oddziaływanie na rodzinę receptorów PPAR. Inne źródła donoszą o zmniejszeniu związanego z wiekiem pogorszenia funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą neurodegeneracyjną po dodaniu agonistów α_2 , do schematów leczenia. Wprawdzie wpływ CBG na funkcje poznawcze nie został jeszcze ostatecznie zbadany, może jednak on odgrywać rolę w poprawie jakości życia, jako że kilka obecnie dostępnych leków na choroby neurodegeneracyjne nadal wiąże się z niewygodnymi i upośledzającymi funkcjonowanie skutkami ubocznymi. Mimo że CBG może mieć potencjał terapeutyczny w przypadku zaburzeń neurologicznych, żołądkowo-jelitowych, metabolicznych oraz modulować przebieg procesów zapalnych związanych m.in. z infekcjami, należy przeprowadzić więcej badań, aby upewnić się, że działania niepożądane nie zmniejszą jego użyteczności. Ponadto, wobec braku regulacji przepisów dotyczących sprzedaży i medycznego wykorzystania preparatów bez zawartości THC (jak np. CBD, CBG czy kannabinolu – CBN) należy pozostać krytycznym na bezpodstawne twierdzenia, które wyolbrzymiając korzyści, bagatelizują ewentualne ryzyko prowadzonych terapii. Istnieje również bardzo realne ryzyko wywołania interakcji między lekami, jeśli preparaty dostępne bez recepty, takie jak olej CBD lub CBG, będą stosowane przez pacjenta przyjmującego inne leki zapisywane na receptę [53]. Przeprowadzone badania CBG *in vivo* przy użyciu ludzkich mikrosomów wątrobowych wskazują na jego szybki metabolizm, aktywność CYP450 oraz powstawanie nowych i bioaktywnych, wcześniej nie opisywanych metabolitów [13]. Nasze wybory terapeutyczne w leczeniu objawowym za każdym razem powinny uwzględniać zarówno mechanizmy działania stosowanych substancji, jak i możliwe interakcje.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Robaina Cabrera CL, Keir-Rudman S, Horniman N, Clarkson N, Page C. The anti-inflammatory effects of cannabidiol and cannabigerol alone, and in combination. *Pulm Pharmacol Ther* 2021; 69: 102047.
2. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86:1646-1647.

3. Rosenthaler S, Pöhn B, Kolmanz C i wsp. Differences in receptor binding affinity of several phytocannabinoids do not explain their effects on neural cell cultures. *Neurotoxicol Teratol* 2014; 46: 49-56.
4. Navarro G, Varani K, Lillo A i wsp. Pharmacological data of cannabidiol- and cannabigerol-type phytocannabinoids acting on cannabinoid CB1, CB2 and CB1/CB2 heteromer receptors. *Pharmacol Res* 2020; 159: 104940.
5. Navarro G, Varani K, Reyes-Resina I i wsp. Cannabigerol action at cannabinoid CB1 and CB2 receptors and at CB1-CB2 heteroreceptor complexes. *Front Pharmacol* 2018; 9: 632.
6. Jastrzab A, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. The origin and biomedical relevance of cannabigerol. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 7929.
7. Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: origins and biosynthesis. *Trends Plant Sci* 2020; 25: 985-1004.
8. Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The pharmacological case for cannabigerol. *J Pharmacol Exp Ther* 2021; 376: 204-212.
9. Groce E. The health effects of Cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. *J Med Regul* 2018; 104: 32.
10. De Meijer EPM, Hammond KM. The inheritance of chemical phenotype in Cannabis sativa L. (II): Cannabigerol predominant plants. *Euphytica* 2005; 145: 189-198.
11. Bernstein N, Gorelick J, Koch S. Interplay between chemistry and morphology in medical cannabis (Cannabis sativa L.). *Ind Crops Prod* 2019; 129: 185-194.
12. Gugliandolo A, Pollastro F, Grassi G, Bramanti P, Mazzon E. In vitro model of neuroinflammation: efficacy of cannabigerol, a non-psychoactive cannabinoid. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1992.
13. Roy P, Dennis DG, Eschbach MD i wsp. Metabolites of cannabigerol generated by human cytochrome P450s are bioactive. *Biochemistry* 2022; 61: 2398-2408.
14. Calapai F, Cardia L, Esposito E i wsp. Pharmacological aspects and biological effects of cannabigerol and its synthetic derivatives. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022; 2022: 3336516.
15. Cascio MG, Gauson LA, Stevenson LA, Ross RA, Pertwee RG. Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent α 2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT 1A receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 129-141.
16. Rock EM, Goodwin JM, Limebeer CL i wsp. Interaction between non-psychoactive cannabinoids in marijuana: effect of cannabigerol (CBG) on the anti-nausea or anti-emetic effects of cannabidiol (CBD) in rats and shrews. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 215: 5-5-512.
17. O'Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 1899-1910.
18. Zagzoog A, Mohamed KA, Kim HJJ i wsp. In vitro and in vivo pharmacological activity of minor cannabinoids isolated from Cannabis sativa. *Sci Rep* 2020; 10: 20405.
19. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front Mol Neurosci* 2019; 11: 487.
20. Giacoppo S, Gugliandolo A, Trubiani O i wsp. Cannabinoid CB2 receptors are involved in the protection of RAW264.7 macrophages against the oxidative stress: an in vitro study. *Eur J Histochem* 2017; 61: 2749.
21. Granja AG, Carrillo-Salinas F, Pagani A i wsp. A cannabigerol quinone alleviates neuroinflammation in a chronic model of multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012; 7: 1002-1016.
22. Mammana S, Cavalli E, Gugliandolo A i wsp. Could the combination of two non-psychoactive cannabinoids counteract neuroinflammation? Effectiveness of cannabidiol associated with cannabigerol. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55: 747.
23. Díaz-Alonso J, Paraíso-Luna J, Navarrete C i wsp. VCE-003.2, a novel cannabigerol derivative, enhances neuronal progenitor cell survival and alleviates symptomatology in murine models of Huntington's disease. *Sci Rep* 2016; 6: 29789.
24. Carrillo-Salinas FJ, Navarrete C, Mecha M i wsp. A cannabigerol derivative suppresses immune responses and protects mice from experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One* 2014; 9: e94733.
25. Valdeolivas S, Navarrete C, Cantarero I, Bellido ML, Muñoz E, Sagredo O. Neuroprotective properties of cannabigerol in Huntington's disease: studies in R6/2 mice and 3-nitropropionate-lesioned mice. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 185-199.
26. Rodríguez-Cueto C, Santos-García I, García-Toscano L i wsp. Neuroprotective effects of the cannabigerol quinone derivative VCE-003.2 in SOD1G93A transgenic mice, an experimental model of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Pharmacol* 2018; 157: 217-226.
27. García C, Gómez-Cañas M, Burgaz S i wsp. Benefits of VCE-003.2, a cannabigerol quinone derivative, against inflammation-driven neuronal deterioration in experimental Parkinson's disease: possible involvement of different binding sites at the PPAR γ receptor. *J Neuroinflammation* 2018; 15: 19.
28. Fleisher-Berkovich S, Ventura Y, Amoyal M i wsp. Therapeutic potential of phytocannabinoid cannabigerol for multiple sclerosis: modulation of microglial activation in vitro and in vivo. *Biomolecules* 2023; 13: 376.
29. Echeverry C, Prunell G, Narbondo C i wsp. A comparative in vitro study of the neuroprotective effect induced by cannabidiol, cannabigerol, and their respective acid forms: relevance of the 5-HT1A receptors. *Neurotox Res* 2021; 39: 335-348.
30. Gugliandolo A, Silvestro S, Chiricosta L, Pollastro F, Bramanti P, Mazzon E. The transcriptomic analysis of nsc-34 motor neuron-like cells reveals that cannabigerol influences synaptic pathways: a comparative study with cannabidiol. *Life* 2020; 10: 227.
31. Borrelli F, Fasolino I, Romano B i wsp. Beneficial effect of the non-psychoactive plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. *Biochem Pharmacol* 2013; 85: 1306-1316.
32. Pagano E, Iannotti FA, Piscitelli F i wsp. Efficacy of combined therapy with fish oil and phytocannabinoids in murine intestinal inflammation. *Phyther Res* 2021; 35: 517-529.
33. Borrelli F, Pagano E, Romano B i wsp. Colon carcinogenesis is inhibited by the TRPM8 antagonist cannabigerol, a Cannabis-derived non-psychoactive cannabinoid. *Carcinogenesis* 2014; 35: 2787-2797.
34. Brierley DI, Samuels J, Duncan M, Whalley BJ, Williams CM. Cannabigerol is a novel, well-tolerated appetite stimulant in pre-satiated rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233: 3603-3613.
35. Brierley DI, Samuels J, Duncan M, Whalley BJ, Williams CM. A cannabigerol-rich Cannabis sativa extract, devoid of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, elicits hyperphagia in rats. *Behav Pharmacol* 2017; 28: 280-284.
36. Brierley DI, Harman JR, Giallourou N i wsp. Chemotherapy-induced cachexia dysregulates hypothalamic and systemic lipoamines and is attenuated by cannabigerol. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10: 844-859.
37. Farrimond JA, Whalley BJ, Williams CM. Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 223: 117-129.
38. Appendino G, Gibbons S, Giana A i wsp. Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure-activity study. *J Nat Prod* 2008; 71: 1427-1430.
39. Farha MA, El-Halfawy OM, Gale RT i wsp. Uncovering the hidden antibiotic potential of Cannabis. *ACS Infect Dis* 2020; 6: 338-346.
40. Karas JA, Wong LJM, Paulin OKA i wsp. The antimicrobial activity of cannabinoids. *Antibiotics* 2020; 9: 406.
41. Janecki M, Graczyk M, Lewandowska A, Pawlak Ł. Anti-inflammatory and antiviral effects of cannabinoids in inhibit-

- ing and preventing SARS-CoV-2 infection. *Int J Mol Sci*, published online 2022.
42. Van Breemen RB, Muchiri R, Bates TA i wsp. Cannabinoids block cellular entry of SARS-CoV-2 and the emerging variants, published online 2022.
 43. Henshaw FR, Dewsbury LS, Lim CK, Steiner GZ. The effects of cannabinoids on pro-and anti-inflammatory cytokines: a systematic review of in vivo studies. *Cannabis Cannabinoid Res* 2021; 6: 177-195.
 44. Graczyk M, Lewandowska AA, Dzierżanowski T. The therapeutic potential of cannabis in counteracting oxidative stress and inflammation. *Molecules* 2021; 26: 4551.
 45. Lewandowska A, Graczyk M. Ten reasons to consider cannabinoids in everyday clinical practice. *Palliat Med Pract* 2022; 16: 167-182.
 46. D'Aniello E, Fellous T, Iannotti FA i wsp. Identification and characterization of phytocannabinoids as novel dual PPAR α/γ agonists by a computational and in vitro experimental approach. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2019; 1863: 586-597.
 47. Fellous T, De Maio F, Kalkan H i wsp. Phytocannabinoids promote viability and functional adipogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells through different molecular targets. *Biochem Pharmacol* 2020; 175: 113859.
 48. Wen Y, Wang Z, Zhang R i wsp. The antinociceptive activity and mechanism of action of cannabigerol. *Biomed Pharmacother* 2023; 158: 114163.
 49. Sepulveda DE, Morris DP, Raup-Konsavage WM, Sun D, Vrana KE, Graziane NM. Cannabigerol (CBG) attenuates mechanical hypersensitivity elicited by chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur J Pain (United Kingdom)* 2022; 26: 1950-1966.
 50. Kogan NM, Lavi Y, Topping LM i wsp. Novel CBG derivatives can reduce inflammation, pain and obesity. *Molecules* 2021; 26: 5601.
 51. Nucci C, Bari M, Spanò A i wsp. Potential roles of (endo) cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure control to neuroprotection. *Prog Brain Res* 2008; 173: 451-464.
 52. Lowin T, Tigges-Perez MS, Constant E, Pongratz G. Anti-Inflammatory effects of cannabigerol in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and peripheral blood mononuclear cell cultures are partly mediated by TRPA1. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 855.
 53. Kocis PT, Vrana KE. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol drug-drug interactions. *Med Cannabis Cannabinoids* 2020; 3: 61-73.