

**Kanabidiol a iné nepsychoaktívne kanabinoidy na
prevenciu a liečbu gastrointestinálnych porúch:
Užitočné nutraceutiká?
(Voľný preklad)**

Autori:

Vicente Martínez, Amaia Iriondo De-Hond, Francesca Borrelli, Raffaele Capasso, María Dolores del Castillo, Raquel Abalo

Publikované:

Online 26.4.2020

Originálny článok dostupný na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246936/>

Kanabidiol a iné nepsychoaktívne kanabinoidy na prevenciu a liečbu gastrointestinálnych porúch: Užitočné nutraceutiká?

Abstrakt

Cannabis sativa je aromatická jednoročná kvitnúca rastlina s niekoľkými botanickými odrodami, ktorá sa používa na rôzne účely, ako je výroba vlákien, výroba oleja zo semien, a najmä na rekreačné alebo liečebné účely. Fytokanabinoidy (terpenofenolové zlúčeniny pochádzajúce z rastliny) zahŕňajú dobre známy psychoaktívny kanabinoid Δ^9 -tetrahydrokanabinol a mnoho nepsychoaktívnych kanabinoidov, ako je kanabidiol. Endokanabinoidný systém (ECS) obsahuje endokanabinoidné ligandy, enzýmy na syntézu a degradáciu takýchto ligandov a receptory. Tento systém je široko distribuovaný v gastrointestinálnom trakte, kde fytokanabinoidy vykazujú silné účinky, najmä za patologických (t.j. zápalových) stavov. Tu sa najprv pozrieme na rastlinu konope ako možný zdroj nových funkčných potravinových prísad a nutraceutík, ktoré môžu byť nakoniec užitočné pri liečbe alebo dokonca prevencii gastrointestinálnych stavov. Následne stručne popíšeme ECS a všeobecnú farmakológiu fytokanabinoidov. Nakoniec zrevidujeme dostupné údaje, ktoré ukazujú, že nepsychoaktívne fytokanabinoidy, najmä kanabidiol, môžu byť užitočné pri liečbe rôznych porúch a ochorení gastrointestinálneho traktu. S rastúcim záujmom o vývoj funkčných potravín pre zdravý život sa očakáva, že nepsychoaktívne fytokanabinoidy nájdu miesto ako nutraceutiká a potravinové zložky aj pre zdravú funkciu gastrointestinálneho traktu.

Kľúčové slová: kanabidiol, kanabinoidy, zápalové ochorenie čriev, syndróm dráždivého čreva, gastrointestinálne, nepsychoaktívne kanabinoidy, nutraceutikum, psychoaktívne kanabinoidy, viscerálna bolesť

1. Úvod

Diétne účinky nutraceutík na gastrointestinálne (GI) zdravie sú dobre známe a špecifické diéty súvisia s prevenciou alebo znížením výskytu určitých GI patológií. Okrem toho boli charakterizované a izolované špecifické zložky potravín, ktoré sprostredkujú tieto účinky, a ich účinnosť sa hodnotí experimentálne. Tieto dôkazy podporujú všeobecné používanie nutraceutík a zložiek potravín na liečbu a prevenciu ochorení GI alebo celkovú podporu zdravia GI [1]. Okrem toho široké akceptovanie a používanie komplementárnej a alternatívnej medicíny pacientmi so zápalovými a funkčnými poruchami GI [2,3] ďalej podporuje záujem o vývoj nutraceutík zameraných na GI trakt.

Medzi možné nutraceutiká získané z rastlín na liečbu porúch GI patria tie z kanabisu. Cannabis je všeobecný termín používaný na označenie prípravkov získaných z rastliny Cannabis sativa, aromatickej jednoročnej kvitnúcej byliny. Existuje diskusia a zmätok ohľadom taxonomickej organizácie kanabisu. John M. McPartland však vo vedeckom prehľade dospel k záveru, že

čel'ad' Cannabaceae zahŕňa rody Cannabis, Humulus a Celtis. V rode Cannabis má druh sativa tri odrody, sativa, indica a ruderalis [4], o ktorých sa diskutuje v tomto prehľade. Obrázok 1 ukazuje demorfologické rozdiely medzi tromi odrodami Cannabis sativa. Dôležité je, že v závislosti od odrody sa Cannabis sativa môže použiť na viacero účelov, vrátane výroby vlákien, výroby oleja zo semien a hlavne na rekreačné alebo liečebné účely.

Táto rastlina obsahuje viac ako 500 chemických zlúčenín a viac ako 120 z nich sú terpenofenoly, nazývané aj fytokanabinoidy [5,6]. Najviac študovanými, a teda aj najznámejšími fytokanabinoidmi, sú psychoaktívny kanabinoid Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC) a nepsychoaktívne kanabinoidy: kanabidiol (CBD), kanabigerol (CBG), kanabichromen (CBC) a kanabidivarín (CBDV).

V posledných štyridsiatich rokoch pritiahli fytokanabinoidy značnú pozornosť pre svoju biologickú aktivitu prospešnú pre ľudské zdravie, ako sú vlastnosti stimulujúce chuť do jedla, antiemetikum, antispasticitu, analgetické, protizápalové a protinádorové vlastnosti. Mechanizmus zodpovedný za účinky fytokanabinoidov bol neznámy až do objavenia endokanabinoidného systému (ECS) na začiatku 90. rokov 20. storočia. GI trakt obsahuje všetky prvky ECS (endokanabinoidné ligandy, enzýmy syntézy a degradácie takýchto ligandov a receptory), a preto môžu fytokanabinoidy výrazne ovplyvniť tento systém. S rastúcim záujmom o vývoj funkčných potravín pre zdravý život existuje nádej, že nepsychoaktívne fytokanabinoidy si nájdu miesto ako nutraceutiká a zložky potravín aj pre zdravú funkciu GI traktu.

V tomto naratívnom prehľade sa najprv pozrieme na rastlinu konope ako možný zdroj nových funkčných potravinových prísad a nutraceutík, ktoré by mohli byť nakoniec užitočné pri liečbe alebo dokonca prevencii GI stavov. Potom stručne opíšeme ECS a zhrnieme všeobecnú farmakológiu fytokanabinoidov, ktoré sú prítomné v rôznych pomeroch v rôznych odrodách Cannabis sativa. Nakoniec zrevidujeme dostupné údaje, ktoré ukazujú, že nepsychoaktívne fytokanabinoidy, najmä CBD, môžu byť užitočné pri liečbe rôznych porúch a ochorení GI traktu.

2. Použitie konope a nepsychoaktívnych fytokanabinoidov ako nutraceutík a potravinových zložiek

Odvetvie požívatiny Cannabis sativa bude kombináciou potravinárskeho a farmaceutického priemyslu. Podľa zákona o poľnohospodárskom marketingu z roku 1946 je konope definované ako „rastlina Cannabis sativa a akákoľvek časť tejto rastliny vrátane jej semien a všetkých derivátov, extraktov, kanabinoidov, izomérov, kyselín, solí a solí izomérov, či už rastú. alebo nie, s koncentráciou THC nie vyššou ako 0,3 percenta na báze suchej hmotnosti“ [7]. Pestovanie a konzumácia konopných semien s nízkou (<0,3%) hladinou THC bola nedávno legalizovaná v Austrálii, Kanade a Spojených štátoch amerických a záujem o konopné semeno rastie kvôli jeho nutričnej hodnote [8]. Šľachtenie rôznych odrôd Cannabis sativa na nízke hladiny THC bolo hlavným cieľom pri šľachtení konope a pri niektorých kultivaroch sa dosiahli hladiny pod 0,2 % THC. Predpisy, ktoré povoľovali obsah THC len 0,2 %, boli v Európskej únii

zavedené v roku 2001. Odvtedy ďalšie a stabilné znižovanie THC nadobudlo význam ako cieľ šľachtenia [9]. Na zabezpečenie kvality, bezpečnosti a prospešných vlastností konopných potravinových produktov je však potrebný ďalší výskum.

Taxonomická organizácia rodu *Cannabis* bola opísaná vyššie (pozri časť 1). Tu sa zameriame na popis vlastností, ktoré robia túto rastlinu atraktívnou pre vývoj nových nutraceutík a potravinových prísad, ktoré by mohli byť užitočné pre zdravý život vo všeobecnosti a najmä pre zdravú funkciu GI traktu.

Obrázok 2 ukazuje rôzne anatomické časti rastliny konope a prítomnosť živín a bioaktívnych zlúčenín v každej časti. Konopné semená boli v minulosti rozsiahlo študované, ale o zložení a funkčných vlastnostiach iných anatomických častí rastliny konope je známe len málo. Nedávno bolo opísané nutričné zloženie listov a stonky *Cannabis sativa* [10]. Hlavnou zložkou prítomnou v stonke bola vláknina (23,14 %), po ktorej nasledovali bielkoviny, tuk a popol (obrázok 2) [11]. List vykazoval obsah lipidov 19,97 %. Obsah surovej bielkoviny v liste bol 23,78 %, hrubej vlákniny 18,95 % a obsah popola 11,18 % [11]. Títo autori tiež uviedli aminokyselinový profil rôznych častí rastliny a deväť z desiatich esenciálnych aminokyselín (lyzín, histidín, arginín, treonín, valín, metionín, izoleucín, leucín a fenylalanín) sa našlo v listoch *C. sativa*. Aminokyselinový profil listov *C. sativa* je v obsahu aminokyselín porovnateľný s profilom aminokyselín z konopného semena a dokonca aj vaječného bielka a sójových bôbov [11].

Najrozšírenejšími bioaktívnymi zlúčeninami nachádzajúcimi sa v konope sú kyselina Δ^9 -tetrahydrokanabinolová (THCA), kyselina kanabidiolová (CBDA) a kyselina kanabinolová (CBNA), po nich nasleduje kyselina kanabigerolová (CBGA), kyselina kanabichromenová (CBCA) a kyselina kanabinodiolová (CBNDA) [12]. Fytokanabinoidy sa hromadia v samičích kvetoch a vo väčšine nadzemných častí, ale v malom množstve sa zistili aj v iných častiach rastliny (obrázok 2). Vo všeobecnosti koncentrácia týchto zlúčenín závisí od typu tkaniva, veku, odrody, podmienok rastu (výživa, vlhkosť, úroveň svetla), času zberu a podmienok skladovania [12]. Ukázalo sa, že kanabinoidy v listoch klesajú s vekom a pozdĺž osi stonky, pričom najvyššie hladiny sa pozorujú v listoch najvyšších uzlín [13].

Keďže konzumácia konopných semienok bola v niektorých krajinách legalizovaná, ich nutričné zloženie bolo dôkladne študované. Konopný proteín sa skladá hlavne z globulínu a albumínu a vyznačuje sa mimoriadne vysokým obsahom arginínu a kyseliny glutámovej [8]. Podľa centrálnej databázy FoodData Ministerstva poľnohospodárstva Spojených štátov amerických (USDA) sa konopné semienko skladá z približne 30 – 50 % oleja, z čoho 80 % zodpovedá nenasýteným mastným kyselinám. Konopný olej sa skladá z esenciálnych mastných kyselín, ako je kyselina linolová, kyselina alfa-linolénová a kyselina olejová [8]. V porovnaní s inými rastlinnými olejmi má konopný olej najvyšší podiel polynenasýtených mastných kyselín, ktoré majú potenciál znižovať riziko kardiovaskulárnych ochorení, rakoviny, reumatoidnej artritídy, hypertenzie, zápalových a autoimunitných ochorení [8,14,15]. Pomer omega-6 a omega-3 (n6/n3) v konopnom oleji je normálne medzi 2:1 a 3:1, čo sa považuje za optimálne pre ľudské zdravie [14]. Okrem toho obsahuje konopné semeno rozpustnú aj nerozpustnú vlákninu v

pomere približne 20:80 [14]. Konkrétne, nerozpustná vlákna konopného semena pozostáva z celulózy (46 %), lignínu (31 %) a hemicelulózy (22 %) [15].

Celá rastlina konope je zdrojom vlákny, oleja a bioaktívnych zlúčenín, a preto je vhodným kandidátom na využitie vo výžive ľudí. Hlavným obmedzením používania konope na ľudskú spotrebu je obsah psychoaktívneho kanabinoidu THC. Jeho prekurzor THCA je tepelne nestabilný a pri vystavení svetlu alebo teplu môže byť dekarboxylovaný [16]. Transformácia THCA na THC môže nastať počas skladovania a spracovania potravín, čo ovplyvňuje bezpečnosť potravín. Preto je výber druhov bez THC a s nízkym obsahom THCA veľmi zaujímavý, aby sa zaistila bezpečnosť produktov na báze konope. V mnohých prípadoch sú však množstvá THC zistené v produktoch, ktoré sa dnes predávajú, vyššie, ako sa očakávalo pri použití certifikovaných druhov s hladinami tejto zlúčeniny v rámci stanovených (< 0,2 %) na výrobu na spotrebu potravín. Aby sa zabránilo dekarboxylácii THCA pri kvantifikácii THC, mali by sa implementovať špecifické pokročilé analytické metódy. Okolo použitia plynovej chromatografie na analýzu kanabinoidov je veľa kritiky, pretože vysoká teplota injektora aj detektora vedie k dekarboxylácii kanabinoidných kyselín, ak neboli predtým derivatizované [17].

Konope a jeho deriváty možno použiť ako nutraceutiká alebo ako zložky potravín obohatené o živiny a neživinové bioaktívne zlúčeniny. Keďže kanabis má špecifické zloženie živín a bioaktívnych zlúčenín, využitie tejto rastliny v ľudskej výžive je prioritnou líniou výskumu na globálnej úrovni. V roku 1989 Dr. Stephen DeFelice definoval pojem nutraceutikum ako „látku, ktorá je potravinou alebo súčasťou potraviny, ktorá poskytuje medicínske a/alebo zdravotné výhody, vrátane prevencie a liečby chorôb“, všeobecne predávaná v liekových formách (tablety alebo tablety).), ktoré sa zvyčajne nespájajú s potravinami [18]. Tento termín sa vo vedeckej literatúre často zamieňa s „funkčnými potravinami“ [19]. Európska komisia Concerted Action on Functional Food Science in Europe (FUFOSE) definuje funkčné potraviny ako „potravinu, ktorá priaznivo ovplyvňuje jednu alebo viacero cieľových funkcií v tele nad rámec adekvátnych nutričných účinkov spôsobom, ktorý je relevantný buď pre zlepšený stav. zdravia a pohody a/alebo zníženia rizika ochorenia“. Funkčnou potravinou môže byť prirodzená potravina alebo potravina, do ktorej bola pridaná alebo odstránená zložka technologickými alebo biotechnologickými prostriedkami a musí preukázať ich účinky v množstvách, ktoré možno bežne očakávať v strave [20].

Konope a zložky získané z konope môžu byť použité ako zdroj živín a bioaktívnych zlúčenín s potenciálnymi zdravotnými tvrdeniami. Kvôli legalizácii pestovania konope s nízkym obsahom THC výskumníci a výrobcovia vyvinuli čoraz väčší počet potravinových produktov z konopných semien. Existuje široká škála potravinárskych produktov, do ktorých boli pridané kanabinoidné extrakty, ako sú nápoje (mliečne a nemliečne), raňajkové cereálie, sušienky, sušienky, vegánske hamburgery a klobásky a v poslednom čase aj pivo, víno, konope. infúzne mlieka, limonády na báze jačmeňa, zdraviu prospešné medy a obohatené športové produkty (tabuľka 1) [21]. K dnešnému dňu je v centrálnej databáze FoodData USDA zaregistrovaných 680 značkových potravinárskych výrobkov obsahujúcich deriváty konopných semien vo forme

oleja, extraktu, múky alebo prášku [22]. Žiadny z týchto produktov konzumovaných v USA nesmie obsahovať viac ako 0,3 % THC, aby bol legálny podľa nariadení vlády USA [21].

Potravinové produkty CBD, ktoré boli legálne na trhu pred januárom 2018, sa môžu v Európe naďalej predávať, pokiaľ bude predložená žiadosť o schválenie novej potraviny. V Európskej únii (EÚ) je pestovanie odrôd Cannabis sativa povolené za predpokladu, že sú registrované v „Spoločnom katalógu odrôd poľnohospodárskych rastlinných druhov“ EÚ a obsah THC nepresahuje 0,2 %. Niektoré produkty pochádzajúce z rastliny Cannabis sativa alebo častí rastlín, ako sú semená, olej zo semien, múka z konopných semien a odtučnené konopné semeno, majú v EÚ históriu spotreby [23]. Akýkoľvek iný produkt získaný z konope, ktorý sa líši od semien, sa však považuje za nový a pred uvedením na európsky trh s potravinami musí prejsť autorizačným postupom Európskeho úradu pre bezpečnosť potravín (EFSA) podľa nariadenia (EÚ) 2015/2283. Nová potravina je definovaná ako „potravina, ktorá sa pred 15. májom 1997 v Únii vo významnej miere nepoužívala na ľudskú spotrebu, bez ohľadu na dátumy prístúpenia členských štátov k Únii“ [24]. V súčasnosti je na webovej stránke Európskej komisie zhrnutie prebiehajúcich prihlášok možné nájsť iba jednu prihlášku. Žiadosť o autorizáciu trans-CBD obsahuje bezpečnostné a toxikologické informácie a prehľady toxicity, ktoré zahŕňajú štúdie akútnej a dlhodobej toxicity na zvieratách a štúdie tolerancie u ľudí [25].

V potravinách existuje veľa potenciálnych aplikácií na použitie prísad na báze konope, o ktorých sme hovorili v predchádzajúcich odsekoch. Z právneho hľadiska je budúcnosť stále neistá a očakáva sa, že regulácia spotreby konope bude v roku 2020 a nasledujúcich rokoch „bolesť hlavy“. Na používanie konope ako novej zložky potravín sú potrebné nové odrody s nižším obsahom THC a THCA a metódy netepelného spracovania potravín. Je potrebné získať potrebné a dostatočné vedecké dôkazy na osvedčenie bezpečnosti a priradenie výživových a zdravotných tvrdení potravín obsahujúcich zložky na báze konope. Na zabezpečenie kvality, bezpečnosti a prospešných vlastností konopných potravinových produktov je potrebný ďalší výskum. Nakoniec je tiež potrebný ďalší výskum týkajúci sa zdraviu prospešných vlastností čistých a kombinovaných bioaktívnych zlúčenín v konope.

3. Endogénny kanabinoidný systém

ECS je bunkový signalizačný systém, ktorý obsahuje endogénne ligandy (endokanabinoidy), kanabinoidné receptory (CB1 a CB2) a proteíny zapojené do syntézy a inaktívácie endokanabinooidov [26,27].

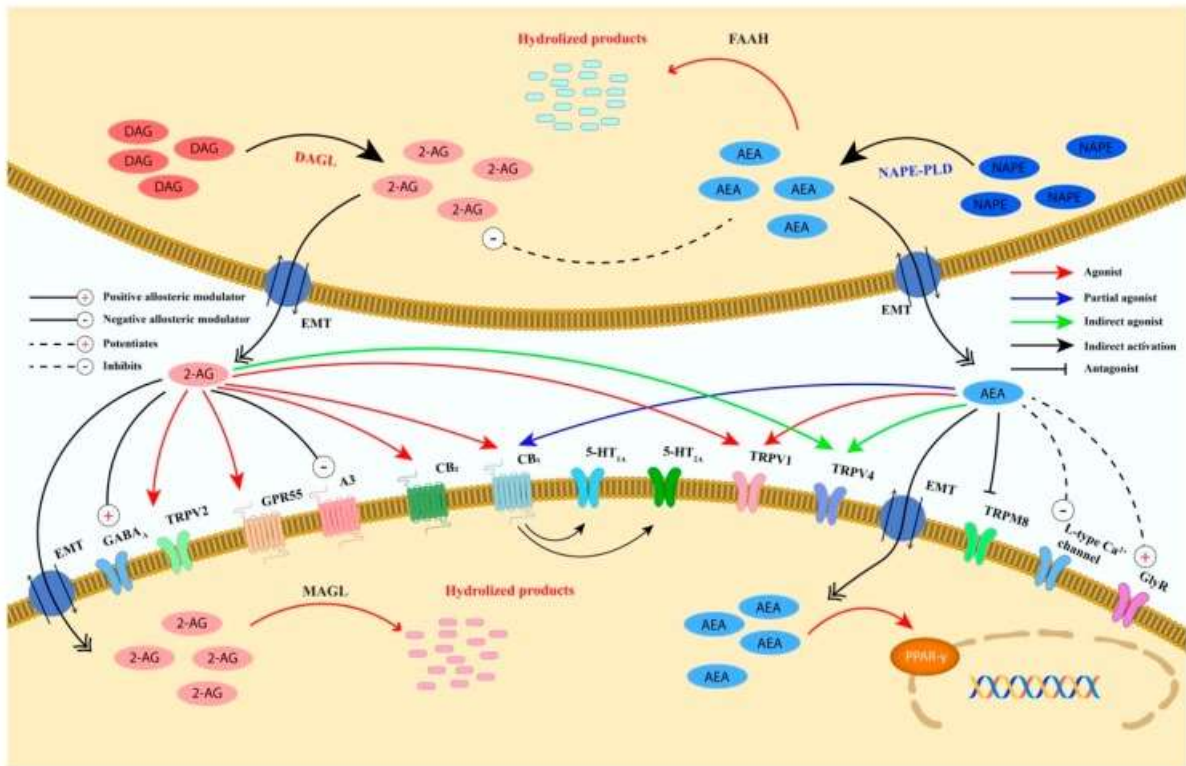
Kanabinoidné receptory (CB1 a CB2) sú receptory spojené s G proteínom (GPR) obsahujúce sedem transmembránových domén. Receptor CB1, identifikovaný v mozgu v roku 1988 [28], je lokalizovaný prevažne v neurónoch centrálného nervového systému (CNS) na presynaptických zakončeníach, kde sprostredkúva retrográdnú signalizáciu endokanabinooidov. V menšej miere je CB1 lokalizovaný aj v mikroglíách, astrocytoch a oligodendrocytoch CNS [29,30]. Okrem CNS je CB1 exprimovaný aj v periférnom nervovom systéme (PNS) a periférnych tkanivách. V PNS je CB1 lokalizovaný v sympatických nervových

zakončeníach, a čo je dôležitejšie, v primárnych senzorických neurónoch, kde ovplyvňuje nocicepciu z aferentných nervových vlákien [31]. V gastrointestinálnom trakte je CB1 exprimovaný v enterickom nervovom systéme (ENS) a v neneurálnych bunkách, kde reguluje GI funkcie (t. j. pohyblivosť, sekréciu a permeabilitu) a energetickú rovnováhu [32]. V kardiovaskulárnom systéme je CB1 exprimovaný v špecifických obmedzených oblastiach v srdcových myocytoch, kde sa zdá, že sa podieľa na kardiovaskulárnych dysfunkciách [33,34]. Receptor CB1 je tiež lokalizovaný v pečeni, pľúcach, kostiach, koži, oku, tukovom tkanive a kostrovom svale.

Receptor CB2 bol objavený a úspešne klonovaný v roku 1993 a na rozdiel od CB1 je primárne lokalizovaný na imunitných bunkách a málo exprimovaný v CNS [35,36]. Nahromadené dôkazy preukázali prítomnosť, hoci v malom množstve, CB2 receptorov v niekoľkých periférnych tkanivách, vrátane GI traktu, kardiovaskulárneho systému, tukového tkaniva, pečene, kostí a reprodukčného systému [35].

Na bunkovej úrovni sú receptory CB1 aj CB2 lokalizované v bunkových membránach, hoci bola publikovaná aj intracelulárna lokalizácia [37]. Aktivácia kanabinoidných receptorov indukuje: (1) inhibíciu aktivity adenylcyklázy, vápnikových kanálov a draslíkových kanálov typu D, (2) zvýšenie fosforylácie mitogénom aktivovaných proteínkináz a (3) aktiváciu draslíkových kanálov typu A [37].

Objav kanabinoidných receptorov viedol k identifikácii endogénnych ligandov, nazývaných endokanabinoidy, vrátane anandamidu (arachidonyletanolamid, AEA), 2-arachidonoylglycerolu (2-AG), N-arachidonoyldopamínu (NADA), noladin éteru (2-arachidonoylglyceryleter, 2-AGE) a virodamín (O-arachidonyletanolamín, O-AEA) [26]. Doteraz však boli dôkladne študované iba AEA a 2-AG. Hoci sa oba endokanabinoidy syntetizujú na požiadanie z fosfolipidov bunkovej membrány, syntetizujú sa, transportujú a inaktivujú odlišne (obrázok 3) a majú odlišnú afinitu k dvom kanabinoidným receptorom [26].



Schematické znázornenie biosyntézy, degradácie a väzby AEA a 2-AG na receptory. Anandamid a 2-AG sú postsynapticky biosyntetizované z fosfolipidov membrány a degradované rôznymi dráhami a enzýmami. AEA sa syntetizuje hlavne z NAPE pomocou NAPE-PLD, zatiaľ čo 2-AG sa biosyntetizuje z DAG pomocou DAGL- α a DAGL- β . Degradácia AEA je katalyzovaná FAAH, ktorá sa prejavuje hlavne postsynapticky. 2-AG je degradovaný MAGL, ktorý je exprimovaný presynapticky, a dvomi hydrolázami s názvom ABHD6 a ABHD12, exprimovanými postsynapticky. Okrem toho sa katabolizmus AEA a 2-AG môže vyskytnúť aj aktivitou iných enzýmov (napr. NAAA, COX-2 a niekoľkých izoenzýmov LOX). AEA a 2-AG retrográdne aktivujú presynaptický CB1. AEA je na CB2 takmer neaktívna, zatiaľ čo 2-AG pôsobí ako úplný agonista. Okrem toho AEA priamo alebo nepriamo moduluje aj receptory/kanály CB1, CB2, TRPV1 (na postsynaptickej a presynaptickej úrovni), TRPV4, TRPM8, PPAR γ , 5-HT_{1A}, 5HT_{2A}, Ca²⁺ kanál L-typu, GlyR a negatívne reguluje biosyntézu 2-AG. 2-AG, priamo alebo nepriamo, moduluje receptory/kanály TRPV1, TRPV2, TRPV4, GPR55, A₃ adenosín, GABA_A, 5-HT_{1A} a 5HT_{2A}. Aktivácia CB1 pomocou 2-AG potláča uvoľňovanie GABA alebo glutamátu. Skratky: ABDH6/12, $\alpha\beta$ -hydrolázová doména 6/12; AEA, anandamid; 2-AG, 2-arachidonoylglycerol; CB1, kanabinoidný receptor 1; CB2, kanabinoidný receptor 2; COX-2, cyklooxygenáza-2; DAG, diacylglycerol; izoformy DAGL-a a DAGL-p, diacylglycerollipázy-a a p; EMT, endokanabinoidný membránový transportér; FAAH, hydroláza amidu mastnej kyseliny; GABA, kyselina γ -aminomaslová; GABA_A, receptor kyseliny γ -aminomaslovej typu A; GlyR, glycinový receptor; GPR55, receptor spojený s G proteínom 55; 5-HT_{1A}, 5-hydroxytryptamín 1A receptor; 5-HT_{2A}, 5-hydroxytryptamínový 2A receptor; LOX, lipoxygenáza; MAGL, monoacylglycerol lipáza; NAAA, N-acetylanolamín hydrolyzujúca kyslá amidáza; NAPE-PLD, N-acyl-fosfatidyletanolamín-špecifická fosfolipáza D; PPAR γ , receptor aktivovaný peroxizómovým proliferátorom typu- γ ; TRPM8, člen 8 podrodiny kationového kanála s prechodným

receptorovým potenciálom; TRPV2, člen 2 podrodiny katiónového kanála s prechodným receptorovým potenciálom; TRPV4, člen 4 podrodiny katiónového kanála s prechodným receptorovým potenciálom; TRPV1, prechodný receptorový potenciálny vaniloidný kanál typu 1.

AEA sa biosyntetizuje z N-acyl-fosfatidyletanolamínu (NAPE) fosfolipázou D špecifickou pre NAPE (NAPE-PLD), zatiaľ čo 2-AG sa syntetizuje z diacylglycerolu (DAG) pomocou DAG lipázy (DAGL) α alebo β [26]. AEA a 2-AG sú inaktivované hlavne dvoma enzýmami, hydrolázou amidu mastných kyselín (FAAH) a monoacylglycerollipázou (MAGL), hoci boli identifikované aj iné degradačné enzýmy/cesty [tj doména α/β -hydrolázy obsahujúca (ABHD) 6 a 12 (pre 2-AG), amid hydrolázy N-acyletanolamínu (NAAA) (pre AEA), cyklooxygenáza-2 (COX-2), 12-lipooxygenáza (12-LOX), 15-LOX (pre AEA a 2-AG)] [38]. Konkrétne AEA je hydrolyzovaná hlavne FAAH na voľnú kyselinu arachidónovú a etanolamín, zatiaľ čo MAGL katalyzuje degradáciu 2-AG na kyselinu arachidónovú a glycerol (obrázok 3).

Ukázalo sa, že AEA má vysokú afinitu k receptoru CB1, kde pôsobí ako čiastočný agonista, ako aj nízku afinitu CB2 [26]. Naopak, 2-AG má miernu afinitu k obom receptorom, kde sa správa ako úplný agonista [26].

Okrem receptorov CB1 a CB2 sa uvádza, že endokannabinoidy modulujú aj niekoľko ďalších receptorov a kanálov vrátane kanálov prechodného receptorového potenciálu (TRP) a receptora spojeného s G proteínom (GPR) 55, GPR18, GPR119, kyseliny γ -aminomaslovej (GABA) A a glycinové receptory [26] (obrázok 3).

4. Cannabis sativa a jej fyto cannabinoidy

Vzhľadom na obsah THC v Cannabis sativa možno tento druh rozdeliť na dva poddruhy: C. sativa subsp. Sativa (THC < 0,3 %) a C. sativa subsp. Indica (THC > 0,3 %) [39]. C. sativa a C. indica možno oddeliť aj morfológiou (C. sativa je vyššia s vláknitou stonkou, zatiaľ čo C. indica je kratšia s drevnatou stonkou, obrázok 1) a rozdielmi v ich pôvodnom geografickom rozsahu (C. sativa v Európe a C. indica v Ázii) [4].

Molekulové ciele psychoaktívnych a nep psychoaktívnych fyto cannabinoidov

Ako bolo uvedené vyššie, v rastline Cannabis sativa bolo identifikovaných viac ako 120 fyto cannabinoidov. Spomedzi nich sú najviac študované THC, CBD, CBG, CBC a CBDV (tabuľka 2). Tieto látky sú v rastline prítomné ako ich karboxylovaná verzia (t.j. kyselina tetrahydrokannabinolová (THCA), kyselina kanabidiolová (CBDA), kyselina kanabigerolová (CBGA) atď.). Počas zberu, sušenia a skladovania Cannabis sativa alebo pri zahrievaní údením sa karboxylované fyto cannabinoidy dekarboxylujú, a preto sa premenia na zodpovedajúcu chemicky neutrálnu verziu [40,41].

THC, izolovaný v roku 1964, je najrozšírenejším psychoaktívnym kanabinoidom v *Cannabis sativa*. Okrem psychotropných účinkov (v dôsledku aktivácie receptora CNS CB1), THC pôsobením na CNS CB1: (1) vyvoláva ospalosť a zhoršenie krátkodobej pamäte; (2) znižuje bdelosť, presnosť vykonávania psychomotorických úloh, motorickú koordináciu, svalový tonus a vnímanie bolesti; (3) má protinauzeové a antiemetické účinky; a (4) zvyšuje chuť do jedla [59,79]. Navyše pri nízkych dávkach THC navodzuje miernu eufóriu, relaxáciu a znižuje úzkosť, zatiaľ čo pri vysokých dávkach vedie k dysfórii, skresleniu zmyslov, halucináciám a zvyšuje úzkosť. THC má tiež ďalšie početné farmakologické účinky, ktoré sú sprostredkované buď aktiváciou receptora CB1 a/alebo CB2 alebo inými cieľmi. Konkrétne THC vyvoláva tachykardiu, antispasticitu a antikonvulzívne účinky, bronchodilatáciu, podráždenie priedušiek a hypotonicitu oka. Okrem aktivácie CB1 a CB2 môže THC pôsobiť ako agonista receptorov/kanálov GPR55, GPR18, receptor gama aktivovaný peroxizómovým proliferátorom (PPAR γ), prechodný receptorový potenciál (TRP) A1, TRPV2, TRPV3 a TRPV4 a ako antagonist receptorov/kanálov TRPM8 a 5HT3A (pozri tabuľku 2 pre odkazy). Okrem toho je THC schopné modulovať afinitu ortosterického agonistu a/alebo účinnosť opioidných receptorov μ/δ (negatívny alosterický modulátor) a receptorov GlyR α 1/ α 3 (pozitívny alosterický modulátor) [52,53,54]. Nakoniec, tento psychoaktívny fytokanabinoid je tiež schopný zvýšiť AEA (inhibuje jeho vychytávanie súťažou s AEA o väzbu na proteíny viažuce mastné kyseliny, FABP) a hladiny adenosínu [57,58].

Pre svoje farmakologické účinky sa THC používa na liečbu nevoľnosti a zvracania spojených s chemoterapiou rakoviny a na stimuláciu chuti do jedla u pacientov so syndrómom získanej imunodeficiencie (AIDS). THC sa tiež používa na liečbu bolesti, spasticity u pacientov so sklerózou multiplex a glaukómom. Klinické využitie THC je však dnes obmedzené, kvôli jeho psychoaktívnym účinkom. V posledných štyridsiatich rokoch sa teda veľká pozornosť venovala nepsychoaktívnym fytokanabinoidom, ako sú CBD, CBG, CBC a CBDV.

Hoci CBD bolo izolované z marihuany v roku 1940, záujem o túto zlúčeninu sa začal, keď sa ukázalo, že CBD je schopné znížiť psychotropný účinok Δ 9-THC [80,81]. Následne sa preukázalo, že CBD má široké spektrum účinkov vrátane neuroprotektívnych, analgetických, protizápalových, antiepileptických, anxiolytických a antipsychotických účinkov [82,83]. Okrem toho CBD zlepšuje poruchy spánku a vyvoláva stabilizáciu nálady [84,85,86]. Účinky CBD sú sprostredkované jeho pôsobením na viaceré molekulárne ciele [83,87]. Ukázalo sa, že CBD má nízku afinitu k receptorom CB1 aj CB2, kde pôsobí hlavne ako negatívny alosterický modulátor. CBD pôsobí ako agonista receptorov/kanálov TRPA1, TRPV1, TRPV2, TRPV3, PPAR γ , 5-HT1A a A1A a ako antagonist receptorov GPR55, GPR18 a 5HT3A (odkazy nájdete v tabuľke 2). CBD je inverzný agonista receptorov GPR3, GPR6 a GPR12 [63,64]. CBD je alosterický modulátor μ - a δ -opioidných receptorov [52,53], GABAA [69] a GlyR α 1/ α 3 receptorov [71]. CBD funguje ako inhibítor spätného vychytávania a rozkladu anandamidu zacielením na FABP [57]. Napokon sa nedávno ukázalo, že okrem negatívneho alosterického účinku na receptor CB1, CBD ovplyvňuje kognitívne poškodenie Δ 9-THC v závislosti od adenosínového receptora A2A (A2AR) [88].

Klinické štúdie preukázali, že CBD má dobrý bezpečnostný profil a je účinný pri záchvatoch rezistentných voči liekom u pacientov so závažnými zriedkavými formami epilepsie [89]. V júni 2018 bol CBD schválený Food and Drug Administration (FDA) s obchodným názvom Epidiolex ako antiepileptikum pre pacientov (vo veku 2 roky a starších) s Dravetovým alebo Lennoxovým-Gastautovým syndrómom. Naopak, klinické dôkazy týkajúce sa účinnosti CBD pri psychiatrických poruchách sú predbežné. Okrem toho existujú aj povzbudivé predbežné dôkazy o účinnosti CBD u pacientov s autizmom [90]. Konkrétne sa zdá, že CBD dokáže znížiť agresivitu, úzkosť a hyperaktivitu u pacientov s autizmom. V niekoľkých krajinách bol na použitie pri neuropatickej bolesti schválený Sativex®, orálny sprej obsahujúci ekvimolekulárnu kombináciu Δ^9 -tetrahydrokanabinolu-botanickej liečivej látky (Δ^9 -THC-BDS) a kanabidiolu-botanickej liečivej substancie (CBD-BDS). v dôsledku sklerózy multiplex.

Ďalším hojným nepsychotropným kanabinoidom v Cannabis sativa je CBG. Farmakodynamické štúdie ukázali, že CBG sa zameriava na zložky ECS, ako aj na celý rad ďalších receptorov a iónových kanálov. CBG vykazuje slabú afinitu k receptorom CB1 a CB2, kde pôsobí ako čiastočný agonista. Okrem toho CBG pôsobí ako agonista α_2 -adrenoceptorov, TRPA1, TRPV1 a TRPV2 receptorov a ako antagonist TRPM8, TRPV4 a 5HT1A receptorov (pozri tabuľku 2 pre odkazy). Okrem toho CBG ako CBD inhibuje vychytávanie AEA, MAGL a lyzofosfatidylinozitolom (LPI) indukovanú signalizáciu GPR55 (pozri tabuľku 2 pre referencie).

CBC, objavený v roku 1966, pôsobí ako agonista receptorov CB2, TRPA1 (zdá sa, že je to najsilnejší agonista TRPA1 spomedzi fytoKANABINOIDOV), kanálov TRPV3, TRPV4 a antagonist kanálov TRPM8 (odkazy nájdete v tabuľke 2). Podobne ako CBG, CBC zvyšuje hladiny AEA (inhibuje jeho vychytávanie) a MAGL (odkazy nájdete v tabuľke 2).

Uvádza sa, že CBDV má nízku afinitu k receptorom CB1 a CB2. CBDV pôsobí ako agonista kanálov TRPA1, TRPV1, TRPV2, TRPV3 a TRPV4 a ako antagonist kanálov TRPM8 (odkazy nájdete v tabuľke 2). Okrem toho CBDV inhibuje vychytávanie AEA, DAGL a LPI-indukovanú aktiváciu GPR55. CBDV má antikonvulzívne [91], neuroprotektívne vlastnosti [92] a zachraňuje kognitívne deficity [93]. Dnes sa CBDV klinicky skúma na liečbu epilepsie a porúch autistického spektra (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02369471, NCT03202303) [94].

5. Kanabidiol a iné nepsychoaktívne fytoKANABINOIDY pre zdravie gastrointestinálneho traktu

Receptory a ligandy ECS sú široko exprimované v relevantných oblastiach a systémoch, ako v rámci GI traktu, tak aj mimo neho, v súvislosti s kontrolou GI funkcií. Ako je uvedené vyššie, všetky zložky ECS sú prítomné v GI trakte [95,96,97,98]. V súlade s týmito údajmi mnohé správy identifikovali dôležitú úlohu kanabinoidov, vrátane nepsychoaktívnych fytoKANABINOIDOV, pri kontrole GI funkcií v zdravotných a chorobných stavoch. Dostupné experimentálne údaje ukazujú, že ECS sa podieľa na kontrole motility, sekrécie, funkcie epitelovej bariéry a viscerosenzitivity, pričom je kľúčovou zložkou pri udržiavaní homeostázy GI a významným hráčom v niekoľkých patofyziologických stavoch implikujúcich neuroimuno-

endokrinnú dysreguláciu GI trakt (tabuľka 3)
[96,97,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108].

V rámci GI traktu má ECS celkovo inhibičnú úlohu. Priama alebo nepriama aktivácia kanabinoidných receptorov skutočne znižuje motilitu žalúdka a čriev a niekoľko parametrov súvisiacich s motilitou [97,99,106,107,109,110,111]; inhibuje žalúdočnú a črevnú sekréciu [97,101,112]; moduluje viscerálnu citlivosť, znižuje pocity bolesti [97,100,104,111,113] a znižuje aktivitu lokálneho imunitného systému, čím znižuje zápalové reakcie [97,101,114].

Je zaujímavé, že hoci účinky ECS možno pozorovať za fyziologických podmienok, je to v patofyziologických stavoch, kedy systém pravdepodobne prejavuje svoj plný význam. Za patofyziologických podmienok sú mnohé zložky ECS upregulované. Pozorovala sa najmä zvýšená expresia kanabinoidných receptorov a/alebo zvýšené hladiny endokanabinoidov v dôsledku zmien v expresii a aktivite enzymatického aparátu, ktorý sa podieľa na syntéze a metabolizme endokanabinoidov (pozri tiež tabuľku 2) [95,114]. Systém ako celok preto vykazuje vyššiu aktivitu, vrátane prejavov modulačných/regulačných funkcií, ktoré nie sú za fyziologických podmienok preukázané [95,114]. Berúc do úvahy tieto pozorovania, potenciálne terapeutické použitie kanabinoidov na liečbu porúch súvisiacich s GI bolo široko preskúmané [97,99,100,101,105,106]. Avšak centrálné psychoaktívne účinky (ako je katalepsia, hypotermia, hyperfágia, úzkosť, záchvaty paniky, paranoja a kognitívne poruchy) hlavnej aktívnej zložky Cannabis sativa, THC, obmedzili jej klinické použitie [115]. V tomto kontexte môžu zaujímavou alternatívou predstavovať nepsychotropné fyto-kanabinoidy s podobnými farmakologickými vlastnosťami ako THC, ale bez nežiaducich centrálnych psychoaktívnych účinkov, používané ako klasické drogy alebo ako bylinné nutraceutiká [116,117]. Tu sa zameriame na najnovšie dôkazy súvisiace s účinkami a používaním CBD a iných nepsychoaktívnych fyto-kanabinoidov na prevenciu a liečbu ochorení GI.

5.1. Úloha pri syndróme dráždivého čreva

Syndróm dráždivého čreva (IBS) je multifaktoriálna, vysoko prevládajúca funkčná porucha GI (10–20 % v rozvinutom svete), charakterizovaná prítomnosťou funkčných zmien pri absencii evidentných základných organických príčin. Medzi hlavné pozorované zmeny patria poruchy GI motility [s prevládajúcou zápchou (IBS-C), prevládajúcou hnačkou (IBS-D) alebo zmiešaným vyprázdňovaním (IBS-M)], abnormálna viscerálna citlivosť (hypersenzitivita), zmenená funkcia epitelovej bariéry (netesné črevo) dysbióza a poruchy osi mozog-črevo vedúce najmä k abnormalitám v spracovaní viscerálnych aferentných vstupov [118,119,120,121,122]. Kvôli týmto charakteristikám môže byť modulácia ECS prospešná pre pacientov s IBS. Celkovo sú kanabinoidné terapie funkčných porúch GI zamerané predovšetkým na úľavu od bolesti a moduláciu intestinálnej motility.

Prvé správy naznačovali, že CBD neovplyvňuje črevnú motilitu (vyprázdňovanie žalúdka, prechod tenkým črevom a defekáciu), keď sa testuje na normálnych, zdravých zvieratách v porovnaní s inými prírodnými kanabinoidmi (ako je Δ^8 -THC alebo Δ^9 -THC), ktoré vyvolávajú

inhibičné účinky [123,124,125,126,127]. Tieto pozorovania boli ďalej potvrdené použitím čistého CBD a extraktu z kanabisu s vysokým obsahom CBD. Zatiaľ čo čisté CBD nemalo žiadne účinky na zdravé zvieratá, extrakty s vysokým obsahom CBD mali slabé inhibičné účinky, pravdepodobne kvôli prítomnosti iných bioaktívnych látok (ako sú THC a molekuly súvisiace s THC) [128]. Podobný nedostatok účinkov sa vo fyziologických podmienkach pozoroval aj pre nepsychoaktívny fytokanabinoid CBC [126], zatiaľ čo kanabinol (CBN) vykazoval len slabé inhibičné účinky na GI tranzit v porovnaní s inými kanabinoidmi [129, 130]. Avšak pri testovaní v stavoch zmenenej motility, najmä v stavoch hypermotility, CBD, CBN alebo CBC vykazovali významné modulačné účinky. Napríklad v modeli črevného podráždenia vyvolaného krotónovým olejom u myší, ku ktorému dochádza so zvýšenou intestinálnou motilitou (tj skrátením doby prechodu), CBN [130], CBD [127,131] a CBC [126] úplne normalizovali črevný tranzit . Je zaujímavé, že podobné pozitívne účinky boli pozorované aj pri CBD pri črevnom zápale a hypomotilite vyvolanom lipopolysacharidmi (LPS) [132]. Celkovo tieto pozorovania súhlasia s názorom, že ECS nevykazuje svoju plnú aktivitu za fyziologických podmienok, ale za patofyziologických stavov [95,114]. Okrem toho naznačujú potenciál pre nepsychoaktívne fytokanabinoidy, prinajmenšom pokiaľ ide o CBD, CBN alebo CBC, pri liečbe dysmotility spojenjej s IBS, najmä u pacientov s prevládajúcou hnačkou (IBS-D) alebo so zmiešanými črevnými návykmi. (IBS-M) formy ochorenia, ako už bolo navrhnuté pre psychoaktívny kanabinoid dronabinol [133,134]. Kvôli zápalovej zložke spojenjej s niektorými použitými zvieracími modelmi (dismotilita vyvolaná LPS a krotónovým olejom), tieto pozorovania, aj keď sú tu diskutované, môžu byť zaujímavé aj pre zápalové poruchy čreva (pozri časť 5.2).

Kľúčovou zložkou IBS je bolesť brucha spojená so senzibilizáciou viscerálnych sensorických aferencií a/alebo poruchou sensorického spracovania pozdĺž osi mozog-črevo [120]. Predklinické dôkazy založené na modeli kolorektálnej distenzie u potkanov a myší a teste zvládania sa u myší ukázali, že kanabinoidné receptory umiestnené v CNS a/alebo na periférnych miestach sa môžu podieľať na viscerálnej bolesti a rozvoji viscerálnej hypersenzitivity [111,113,135,136,1419,1348]. Za zmienku stojí, že antinocceptívne účinky kanabinoidov boli zosilnené počas zápalu [136,137], čo ďalej podporuje úlohu ECS pri rozvoji viscerálnej precitlivosti a terapeutického potenciálu na liečbu abdominálnej/viscerálnej bolesti pri IBS a iných črevných poruchách, ako napr. chronická zápcha alebo zápalové ochorenia. Na predklinickej úrovni sa zatiaľ len dve štúdie zaoberali účinnosťou fytokanabinoidov modulujúcich viscerálnu bolesť s niektorými protichodnými výsledkami. Skorá správa ukázala, že nepsychoaktívne fytokanabinoidy CBD a CBG vykazovali významnú analgetickú aktivitu v teste zvládania u myší, hoci s nižšou účinnosťou ako psychoaktívny Δ^1 -THC [135]. Na druhej strane bol CBN neaktívny [135]. V poslednej dobe tiež s použitím modelu testu zvládania u myší Booker a kol. ukázali, že iba THC a CBN boli schopné vyvolať antinocceptívne účinky prostredníctvom mechanizmu závislého od CB1 [138]. CBN však vykazoval výrazne nižšiu účinnosť ako THC, na rozdiel v ich relatívnej väzbovej afinite k receptorom CB1 (Ki; THC: 47,7 nM; CBN: 129,3 nM) [138]. Okrem CBN, iné testované nepsychoaktívne fytokanabinoidy, konkrétne CBD a CBC, neprejavili v tomto modeli žiadny analgetický účinok [138]. Hoci s určitými nezrovnalosťami, tieto správy naznačujú potenciálnu terapeutickú hodnotu pre viscerálnu nocicepciu modulujúcu CBN, CBD a CBG. Je však potrebný ďalší výskum na určenie ich účinkov v iných modeloch viscerálnej bolesti (konkrétne kolorektálna distenzia).

Napriek sľubným predklinickým údajom je v klinickom kontexte ťažké dokázať účinnosť kanabinoïdov modulujúcich bolesť brucha spojenú s IBS, prinajmenšom pokiaľ ide o použitie tetrahydrokanabinoïlov [THC a dronabinoïl] [133, 143]. Toto sa netýka výlučne IBS, pretože nedostatok modulačných účinkov bol pozorovaný aj u pacientov s chronickou bolesťou brucha [144] alebo pooperačnou bolesťou brucha [145]. Na druhej strane sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie zaoberajúce sa moduláciou viscerálnej bolesti s nepsychotropnými fytoKANABINOÏDAMI. Podľa registra klinických skúšok (<https://clinicaltrials.gov>; prístup 22.3.2020) sa v roku 2016 začala štúdia hodnotiaca účinky žuvačky obsahujúcej CBD (CanChew®) na IBS, ktorá má ako primárny výsledný zmeny bolesti (ClinicalTrials.gov Identifikátor: NCT03003260). Nie sú však k dispozícii žiadne ďalšie informácie. Celkovo to naznačuje, že kanabinoïdy ako také môžu byť málo užitočné na zníženie viscerálnej precitlivenosti u pacientov s IBS (alebo iných GI stavov prejavujúcich sa abdominálnou/viscerálnou bolesťou). Za zaujímavý alternatívny prístup sa však považuje kombinácia s inými látkami modulujúcimi bolesť, ako sú opioïdy.

5.2. Úloha pri zápalových ochoreniach čriev

Zápalové ochorenia čriev (IBD), vrátane Crohnovej choroby (CD) a ulceróznej kolitídy (UC), je multifaktoriálne, chronické imunitne sprostredkované ochorenie GI traktu, ktoré je výsledkom komplexnej interakcie medzi environmentálnymi, genetickými a epigenetickými rizikovými faktormi, ktoré spôsobujú neprimeranú imunitnú odpoveď sliznice vedúca k zápalu čreva. IBD je charakterizované obdobiami vzplanutia zápalu, pokoja a recidívy, čo predstavuje pre postihnutých jedincov značnú psychologickú, emocionálnu a symptomatickú záťaž [146, 147]. Súčasné terapeutické ciele pri liečbe IBD sú redukcia zápalu, eliminácia symptómov (hlavne bolesti brucha, fekálne krvácanie, hnačka a strata hmotnosti), zlepšenie kvality života a prevencia komplikácií [146,147]. Hoci patofyziológia ochorenia nie je úplne pochopená, znalosť niektorých základných imunopatologických mechanizmov viedla k vývoju niekoľkých účinných terapií, ktoré sa používajú na navodenie a udržiavanie remisie aktivity ochorenia [148,149]. Súčasné terapie však nie sú účinné u všetkých pacientov a pacienti, ktorí reagujú, často strácajú odpoveď v priebehu času; okrem toho v mnohých prípadoch symptómy pretrvávajú, aj keď je zápal pod kontrolou a v remisii. Okrem toho sa u niektorých pacientov vyvinú nežiaduce udalosti, ktoré si vyžadujú prerušenie liečby (150). Preto sa pacienti s IBD často obracajú na doplnkové lieky, vrátane rôznych foriem kanabisu, aby bojovali proti symptómom súvisiacim s ich ochorením [2,151,152].

Pacienti uvádzajú, že užívajú kanabis na zmiernenie symptómov bolesti brucha, nevoľnosti, hnačky a anorexie, ako aj na zlepšenie nálady a kvality života [152,153,154,155]. Dôkazy podporujúce účinnosť kanabisu pri IBD sú však obmedzené a klinické usmernenia a odporúčania na pomoc lekárom sú stále nedostatočné. Navyše dlhodobý bezpečnostný profil kanabisu u pacientov s IBD nebol stanovený a zostáva predmetom obáv [151,152]. V tomto kontexte môžu byť nepsychotropné fytoKANABINOÏDY platným a bezpečným doplnkom liekov pri kontrole zápalu, ako aj pri zlepšovaní symptomatológie a kvality života. Terapeutické

použitie nepsychotropných fytoKANABINOIDOV pri IBD je odôvodnené ich mnohonásobnými modulačnými úlohami v rámci GI traktu, najmä vplyvom na aktivitu lokálneho imunitného systému (ovplyvnenie cytokínov, produkciu imunoglobulínov a migráciu imunitných buniek), ale aj pre ich účinky na motilita a pocit (ako je uvedené vyššie pre IBS) [156].

Imunomodulačné a protizápalové účinky kanabinoïdov boli demonštrované na niekoľkých experimentálnych modeloch črevného zápalu na hlodavcoch [101,106,114,157,158]. Stručne, predklinické dôkazy ukazujú: (1) Imunosupresívne účinky odvodené od poškodenia bunkovej aj humorálnej imunity znížením zhromažďovania zápalových buniek, indukciou apoptózy T buniek a potlačením produkcie mnohých prozápalových cytokínov a chemokínov [101,159]; (2) zvýšenie hojenia rán, čo vedie k obnoveniu funkcie črevnej epitelovej bariéry [160]; (3) inhibícia GI motility a sekrécie vedúca k zníženiu hnačky [99,110,129,130,161,162] (pozri tiež komentáre týkajúce sa IBS); a (4) zníženie viscerálnej precitlivenosti a bolesti brucha (pozri komentáre týkajúce sa IBS). Vo všeobecnosti tieto účinky inhibovali rozvoj kolitídy a znížili už vzniknutý zápal.

Čo sa týka konkrétne nepsychotropných fytoKANABINOIDOV, väčšina vykonaných štúdií skúmala protizápalové účinky CBD [156], pričom len niekoľko štúdií hodnotilo účinky iných zlúčenín, menovite CBG, CBC a CBDV (pozri tabuľku 4). Protizápalové účinky iných nepsychotropných fytoKANABINOIDOV neboli doteraz skúmané.

Kanabidiol vykazuje silné protizápalové účinky v rôznych modeloch črevného zápalu u myší a potkanov (kyselina dinitrobenzénsulfónová- [DNBS-], kyselina trinitrobenzénsulfónová- [TNBS-] a zápal indukovaný LPS). Vo všeobecnosti viedlo lokálne alebo systémové podávanie CBD k zlepšeniu parametrov ochorenia súvisiacemu s dávkou, zníženiu štrukturálneho poškodenia a tvrdeniu so zápalom súvisiacej up-regulácie rôznych cytokínov, chemokínov a markerov oxidačného stresu [131,132,156,163,164,165,166]. Okrem toho sa niektoré z týchto účinkov reprodukovali aj v podmienkach in vitro. CBD napríklad znížilo produkciu reaktívnych foriem kyslíka (ROS) a peroxidáciu lipidov v kultúrach buniek Caco-2 [166] a pôsobilo proti zápalovým reakciám vyvolaným LPS/interferónom gama (IFN γ) v kultivovaných biopsiách hrubého čreva odvodených od človeka. Pacienti s UC [163]. Podobne ako v prípade CBD, CBG a CBC vykazovali významnú protizápalovú aktivitu počas kolitídy vyvolanej DNBS u myší [167, 168]. Kanabigerol znížil skóre ochorenia, zmiernil zmeny spojené s oxidačným stresom a normalizoval expresiu cytokínov [167]. Okrem toho v podmienkach in vitro CBG tiež znížil produkciu oxidu dusnatého (NO) v makrofágoch a znížil tvorbu ROS v bunkách črevného epitelu [167]. Podobné účinky boli pozorované pri CBC, ktoré zmiernili zápal hrubého čreva indukovaný DNBS a obnovili funkciu epitelovej bariéry [168]. Okrem toho CBC redukovala LPS-indukovanú aktiváciu myších peritoneálnych makrofágoch in vitro, čo je účinok, ktorý pravdepodobne prispieva k jeho protizápalovej aktivite in vivo [168]. Napokon nedávna správa hodnotila protizápalové účinky CBDV, zlúčeniny, ktorá sa hodnotí na liečbu poruchy autistického spektra a epilepsie/fokálnych záchvatov [94, 169], čím podporuje jej terapeutický potenciál. Perorálny CBDV znížil zápal hrubého čreva (štrukturálne poškodenie, zápalový infiltrát, zmenenú permeabilitu a produkciu cytokínov) v modeli kolitídy indukovanej DNBS u

myší [128]. CBDV tiež znížil expresiu cytokínov v biopsiách hrubého čreva od pediatrických pacientov s UC, čo tiež podporuje translačnú hodnotu týchto pozorovaní [128].

Mechanizmy, ktorými kanabinoidy uplatňujú svoje protizápalové účinky, sú stále predmetom diskusie. Hoci kanabinoidné receptory sú exprimované na relevantných imunitne podmienených miestach dôležitých pri zápalových odpovediach, kanabinoidy, najmä fytoKANABINOIDY, tiež vykazujú aktivitu na neKANABINOIDNÝCH receptoroch, o ktorých je známe, že sa podieľajú na zápalových mechanizmoch (pozri vyššie). Napríklad niekoľko nepsychoaktívnych fytoKANABINOIDOV, ako sú CBN, CBD, CBC, CBDV a CBG, pôsobia ako agonisty a desenzibilizátory rôznych kanálov TRP [56,170], o ktorých je známe, že sa podieľajú na zápalových reakciách a sú špecificky regulované pri IBD [171,172,173]. Okrem toho boli opísané aj nepriame účinky na kanabinoidné receptory prostredníctvom inhibície metabolizmu alebo vychytávania endokanabinooidov. Napríklad CBD okrem svojich účinkov na kanabinoidné receptory aktivuje/desenzibilizuje rôzne kanály TRP vrátane TRPV1, 2, 3 a typu ankyrín 1 (TRPA1) [49,51]. Kanabidivarín vykazuje veľmi malú afinitu ku kanabinoidným receptorom, ale je inhibítorom spätného vychytávania endokanabinooidov bunkami [174], slabým inhibítorom MAGL (hlavný enzým zapojený do inaktívácie endokanabinoиду 2-AG) a silným aktivátorom TRPA1 kanálov [49,51,56]. Preto časť protizápalových účinkov fytoKANABINOIDOV, ktoré sú predmetom záujmu, môže súvisieť s účinkami sprostredkovanými neKANABINOIDNÝMI receptormi alebo odrážať moduláciu endokanabinoidného tonusu/aktivity, čím sa zabráni niektorým bezpečnostným problémom spojeným s používaním iné kanabinoidy.

Napriek pomerne rozsiahlym predklinickým dôkazom, zatiaľ len dve štúdie hodnotili účinnosť nepsychoaktívnych fytoKANABINOIDOV v klinickom prostredí a tieto sa zaoberali iba použitím CBD (čistého alebo botanického extraktu bohatého na CBD). Jediná štúdia hodnotiaca účinnosť CBD pri CD bola negatívna, bez zlepšenia aktivity ochorenia, meraného pomocou CD Activity Index (CDAI), ako aj niekoľkých laboratórnych parametrov [175]. Je zaujímavé, že liečba bola bezpečná, bez rozdielov v nežiaducich účinkoch od placebo. Ako autori diskutovali, negatívne výsledky môžu byť spôsobené malým počtom zahrnutých prípadov (19), testovanou nízkou dávkou (10 mg, perorálne) alebo nedostatkom potrebného synergizmu s inými kanabinoidmi [175]. Ďalšia štúdia proof-of-concept sa zaoberala účinkami botanického extraktu bohatého na CBD v UC [176]. Hlavným výsledkom tejto štúdie bola nedostatočná znášanlivosť botanického extraktu, pričom 90 % pacientov hlásilo nežiaduce účinky súvisiace s liečbou v porovnaní so 48 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Medzi skupinami nebol žiadny rozdiel v primárnom koncovom ukazovateli klinickej remisie. Existoval však trend smerom k zlepšeniu skóre kvality života a zlepšeniu celkového dojmu pacientov o zmene na základe analýzy podľa protokolu. Autori naznačujú, že botanický extrakt bohatý na CBD mohol poskytnúť terapeutický prínos tým pacientom, ktorí ho tolerovali; a podporujú budúce štúdie, ktoré prehodnocujú zloženie, titráciu a dávkovanie s cieľom zlepšiť znášanlivosť [176]. Celkovo nedávna metaanalýza, ktorá skúmala dôkazy o kanabise a CBD na UC a CD, nedokázala urobiť žiadne pevné závery o ich bezpečnosti alebo účinnosti pri IBD [177,178]. V týchto správach sa dospelo k záveru, že sú stále potrebné ďalšie štúdie s väčším počtom pacientov, s rôznymi dávkami a spôsobmi podávania a následné sledovanie s cieľom posúdiť výsledky dlhodobej

bezpečnosti. Okrem toho by sa pri klinických štúdiách malo zväžiť aj potenciálne použitie CBD a iných nepsychootropných fytoKANABINOIDOV ako nutraceutík.

5.3. Úloha pri rakovine gastrointestinálneho traktu

Karcinómy gastrointestinálneho traktu, a najmä kolorektálny karcinóm (CRC), patria medzi najčastejšie v bežnej populácii [179,180]. Kanabinoidy sa historicky používali na zmiernenie niekoľkých symptómov súvisiacich s rakovinou, ako je bolesť, vracanie, kachexia alebo dysgeúzia, so všeobecným cieľom zvýšiť kvalitu života pacientov [181,182,183]. Významné zmeny v ECS boli opísané v CRC. Vo vzorkách čriev pacientov s CRC boli pozorované najmä zvýšené hladiny endokanabinoïdov, down-regulácia CB1 receptorov a up-regulácia CB2 receptorov [184,185]. Tieto pozorovania podporujú potenciálnu úlohu kanabinoïdov pri regulácii progresie rakoviny. Účinky kanabinoïdov na črevnú karcinogézu boli hodnotené v epitelových bunkách CRC, v experimentálnych modeloch rakoviny hrubého čreva a na bunkových líniách rakoviny žalúdka [95,106,186,187]. Celkovo môžu kanabinoïdy mať ochranné účinky na karcinogézu priamo, prostredníctvom aktivácie kanabinoïdných receptorov, alebo nepriamo, prostredníctvom zvýšenia hladín endokanabinoïdov prostredníctvom inhibície metabolizujúcich enzýmov (najmä FAAH). V každom prípade je aktivácia kanabinoïdných receptorov spojená s antiproliferatívnymi účinkami, podporou apoptózy, inhibíciou migrácie nádorových buniek a/alebo inhibíciou angiogenézy.

Pokiaľ ide o nepsychoaktívne fytoKANABINOIDY, vykonané štúdie sa zamerali na potenciálne protirakovinové použitie CBD [188,189]. Záujem o CBD je podporený dôkazmi o jeho potenciálnej terapeutickej hodnote. Po prvé, jeho hlavný mechanizmus účinku (zvýšenie hladín endokanabinoïdov inhibíciou enzymatickej degradácie) a farmakologické účinky (antioxidačné a protizápalové) [189]. Po druhé, je známe, že CBD má protinádorovú aktivitu proti aktivácii Noxa, inhibícii mTOR/cyklínu D1 a dráhe receptorov spojených s G-proteínom/mitogénom aktivovanej proteínkinázy (GPR/MAPK) pri rôznych druhoch rakoviny, ako je napríklad rakovina pankreasu [190], glioblastóm [191], leukémia [192] a rakovina prsníka [193]. Po tretie, GPR55 sa podieľa na migračnom správaní buniek rakoviny hrubého čreva HCT116 a zdá sa, že hrá dôležitú úlohu pri prevencii metastáz [194]. Nakoniec sa ukázalo, že syntetický analóg CBD, O-1602, znižuje životaschopnosť a indukuje apoptózu v bunkách rakoviny hrubého čreva a znižuje oblasť nádoru a incidenciu nádoru v myšom modeli rakoviny hrubého čreva spojenej s kolitídou [195]. Celkovo tieto dôkazy naznačujú, že CBD môže mať priaznivé účinky na rakovinu GI.

Na antiproliferatívnych účinkoch CBD v podmienkach in vitro sa pravdepodobne podieľa viacero mechanizmov, pravdepodobne v závislosti od použitých bunkových línií CRC. Skoré štúdie na bunkách rakoviny hrubého čreva SW40 ukázali, že CBD indukuje fosfatázy a apoptózu závislú od fosfatázy [196]. Následné štúdie na bunkách Caco-2 a HCT116 ukázali, že CBD chránila DNA pred oxidačným poškodením, zvyšovala hladiny endokanabinoïdov a znižovala proliferáciu buniek citlivým spôsobom na antagonisty CB1-, TRPV1- a PPARy [197]. V nádorových bunkách HCT116, colo205 a DLD-1 bola po expozícii CBD pozorovaná apoptóza spôsobom závislým od Noxa a ROS [198,199]. Je zaujímavé, že u zdravých buniek hrubého

čreva neboli pozorované žiadne toxické/antiproliferatívne účinky [199 200], čím sa posilnil priaznivý bezpečnostný profil CBD. V súlade s týmito pozorovaniami in vitro boli protirakovinové účinky CBD preukázané aj in vivo na rôznych myšiacích modeloch CRC. V modeli azoxymetánom indukovanej tumorigenézy hrubého čreva u myši botanický extrakt obohatený o CBD alebo čistý CBD redukovali preneoplastické lézie, polypy a tvorbu nádorov a pôsobili proti niektorým molekulárnym zmenám spojeným s týmto procesom (up-regulácia fosfo-Akt a zníženie -regulácia kaspázy-3) [197 200]. Napokon nedávna štúdia skúmala účinok CBD na líniu rakoviny hrubého čreva CT26 in vivo na zvieracom modeli, ktorý ukazuje povzbudzujúce účinky na zníženie rastu rakoviny hrubého čreva a zmenšenie veľkosti nádoru, pravdepodobne v dôsledku zvýšenia antioxidantných enzýmov SOD a glutatiónpoxidázy (GPX) [201].

Podobné účinky ako tie, ktoré boli pozorované pre CBD v CRC bunkových líniách, boli hlásené aj pre bunky karcinómu žalúdka. V ľudských rakovinových bunkách žalúdka SGC-7901 CBD inhibovalo proliferáciu a tvorbu kolónií prostredníctvom indukcie zastavenia bunkového cyklu vo fáze G0-G1 a apoptózy zvýšením ROS [202]. Okrem toho CBD podporovalo apoptózu v niekoľkých bunkových líniách rakoviny žalúdka (AGS, MKN45, SNU638 a NCI-N87) mechanizmami závislými od X-viazanej inhibítrovej apoptózy (XIAP) / Smac a mitochondriálnej dysfunkcie [203]. Je zaujímavé, a ako sa uvádza aj pre normálne bunky hrubého čreva, normálne žalúdočné epiteliálne bunky HFE-145 neboli ovplyvnené [203].

Pokiaľ ide o iné nepsychoaktívne fytkanabinoidy, dostupné informácie sú veľmi obmedzené. Správa hodnotila protirakovinové účinky CBG na karcinogézu hrubého čreva s podobnými všeobecnými účinkami a mechanizmami účinku, aké sú opísané pre CBD. Kanabigerol inhiboval rast buniek CRC (Caco-2 a HTC 116) hlavne prostredníctvom proapoptotického mechanizmu spojeného s nadprodukciou ROS a brzdil rozvoj a rast karcinogézy hrubého čreva in vivo (tumorigenéza hrubého čreva vyvolaná azoxymetánom a HCT 116 CRC xenoštepový model u myši) [200]. Etanolový extrakt z Cannabis sativa obohatený o CBGA vykazoval nízku cytotoxickú aktivitu na bunky rakoviny hrubého čreva a pozitívnu interakciu s extraktom obohateným o THCA, čo viedlo k zvýšenej cytotoxickej aktivite [204]. Záujem o CBGA však môže byť obmedzený z dôvodu jeho nízkej vnútornej aktivity a skutočnosti, že nevykazoval pozitívnu interakciu s inými nepsychotropnými fytkanabinoidmi (hlavne CBD) na leukemických bunkách [192].

V súvislosti s inými rakovinami GI je receptor CB1 nadmerne exprimovaný v bunkových líniách skvamózneho karcinómu pažeráka a zdá sa, že aktivácia receptora CB1 podporuje bunkovú proliferáciu a inváziu [205]. Preto sa musí zvážiť potenciálna terapeutická užitočnosť pri liečbe rakoviny pažeráka.

5.4. Iné poruchy a ochorenia gastrointestinálneho systému

5.4.1. Nevoľnosť a vracanie

Rastlina *Cannabis sativa* sa už niekoľko storočí používa na zmiernenie nevoľnosti a zvracania. V poslednej dobe sa uvažovalo o použití kanabinoïdov, najmä na kontrolu symptómov nevoľnosti a zvracania s očakávaním u pacientov s chemoterapiou, ktorí sú menej dobre kontrolovaní súčasnými konvenčnými terapiami. Hlavnou nevýhodou ich klinického použitia sú ich psychoaktívne účinky. Preto nepsychoaktívne fyto-kanabinoïdy ponúkajú bezpečnú alternatívu k iným kanabinoïdom.

Predklinický výskum naznačuje, že CBD môže byť klinicky účinné pri liečbe nevoľnosti aj zvracania spôsobeného chemoterapiou alebo inou terapeutickou liečbou. Klinická účinnosť tejto zlúčeniny pri znižovaní nevoľnosti a zvracania však nebola hodnotená. Napriek tomu boli pozorované pozitívne účinky pri kombinácii s THC [206] a táto kombinácia (zmes THC a CBD v pomere približne 1:1 spolu s malými množstvami iných derivátov kanabinoïdov; Sativex®) je ďalej klinicky vyšetrovaná [207]. Kanabidiol v obmedzenom rozsahu dávok potláča nauzeu a vracanie na rôznych zvieracích modeloch mechanizmom nezávislým od kanabinoïdových receptorov [99,208,209]. Anti-nauzea/antiemetické účinky CBD môžu byť skutočne sprostredkované nepriamou aktiváciou somatodendritických 5-HT_{1A} receptorov v dorzálnom raphe nucleus; aktivácia týchto autoreceptorov znižuje uvoľňovanie 5-HT v terminálnych oblastiach predného mozgu [66,208]. Boli však opísané niektoré paradoxné účinky CBD na zvracanie. V skutočnosti sa zdá, že CBD má dvojfázový účinok na vracanie, pričom vysoké a nízke dávky zosilňujú a inhibujú, v tomto poradí, zvracanie vyvolané toxínmi a anticipačné dávenie u *S. murinus* [208]. Je potrebné poznamenať, že CBG, kvôli svojej antagonistickej farmakologickej aktivite na receptoroch CB₁ aj 5-HT_{1A}, zvráti antiemetické účinky nízkej dávky CBD [210]. Okrem toho proemetické vlastnosti CBD (vo vyšších dávkach) a CBG môžu hrať úlohu pri ťažkej nevoľnosti a vracaní pozorovaných u pacientov so syndrómom kanabinoïdnej hyperemézy [211]. Syndróm kanabinoïdnej hyperemézy (CHS) je odlišný syndróm súvisiaci so syndrómom cyklického vracania, charakterizovaný opakujúcim sa vracaním spojeným s bolesťou brucha, hypotermiou a nutkavým horúcim kúpeľom v prostredí chronického užívania kanabinoïdov [212, 213]. Hoci príčiny zostávajú neznáme, súviseli s potenciou spotrebovaného THC, množstvom užívania a trvaním užívania (213). Vysoké hladiny cirkulujúceho THC môžu vyvolať stázu žalúdka a oneskorené vyprázdňovanie žalúdka, čo prispieva k vyvolaniu nevoľnosti a vracania, ako sa uvádza v štúdiách na zvieratách hodnotiacich účinky syntetického kanabinoïdu WIN 55,212-2 na motilitu žalúdka [214,215]. Hoci je potrebné vziať do úvahy interakcie medzi viacerými fyto-kanabinoïdmi prítomnými v *Cannabis sativa*, relevantná úloha, ktorú zrejme zohráva THC, naznačuje, že jeho nahradenie (alebo aspoň zníženie koncentrácie) inými fyto-kanabinoïdmi môže byť prospešné pri predchádzaní CHS. Preto selektívne používanie nepsychoaktívnych fyto-kanabinoïdov môže prispieť k zníženiu rizika CHS ako potenciálneho nežiaduceho vedľajšieho účinku chronického užívania kanabinoïdov.

5.4.2. Žalúdočná sekrécia a gastroprotektícia

Celkovo kanabinoïdy inhibujú sekréciu žalúdka prostredníctvom mechanizmov závislých od CB₁, ktoré by mohli zahŕňať moduláciu vagovej aktivity a priamy inhibičný účinok parietálnych buniek [95, 101]. Mechanizmy závislé od CB₁ sprostredkujú aj gastroprotektívne účinky kanabinoïdov, ako sa ukázalo v rôznych experimentálnych modeloch erózie žalúdka a tvorby vredov [95,101]. Gastroprotektívne účinky kanabinoïdov zahŕňajú viaceré mechanizmy

zahŕňajúce centrálnu a periférnu účinky, ako aj reakcie závislé a nezávislé od sekrécie kyseliny [101]. Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie hodnotiace účinky nepsychoaktívnych fyto-kanabinoidov. Avšak, berúc do úvahy opísané účinky a implikáciu lokálnych (žalúdočných) mechanizmov, použitie týchto zlúčenín ako nutraceutík v tomto kontexte vyžaduje ďalšie skúmanie.

Na základe protizápalových vlastností CBD [156] bol vyhodnotený jeho terapeutický potenciál pri liečbe chemo- a rádioterapiou indukovanej orálnej mukozitídy (ktorá by mohla mať podobnosť so žalúdočnými eróziami a vredmi) [216]. V predklinickej štúdii na potkanoch vykazovalo CBD protizápalový účinok v ranej fáze procesu hojenia rán v ústach, hoci to nestačilo na podporu klinického zlepšenia orálnych traumatických ulcerózných lézií [217]. V každom prípade dostupné klinické údaje nie sú presvedčivé a sú potrebné ďalšie štúdie. Opäť, kvôli požadovanému lokálnemu účinku by sa malo zvážiť podávanie CBD alebo iných nepsychoaktívnych fyto-kanabinoidov ako nutraceutík.

5.4.3. Gastroezofageálna refluxná choroba

Dolný pažerákový zvierač (LES), špecializovaná oblasť cirkulárneho hladkého svalstva pažeráka, umožňuje prechod prehltnutého bolusu do žalúdka a zabraňuje spätnému toku obsahu žalúdka do pažeráka. Kanabinoidný systém sa podieľa na mechanizmoch regulujúcich relaxáciu LES [218]. U psov a fretiek kanabinoidy inhibovali prechodné relaxácie LES prostredníctvom mechanizmu závislého od CB1. Tieto pozorovania sú zaujímavé, pretože prechodné relaxácie LES sú prevládajúcim mechanizmom gastroezofageálnej refluxnej choroby (218). V súlade s týmito predklinickými pozorovaniami boli u ľudí pozorované pozitívne účinky THC, aj keď s problémami súvisiacimi s bezpečnostným profilom (centrálne psychotropná aktivita) [219]. Okrem inhibície prechodných relaxácií LES môžu k priaznivým účinkom kanabinoidov pri liečbe gastroezofageálnej refluxnej choroby prispieť viaceré farmakologické účinky: inhibícia sekrécie žalúdočnej kyseliny, zníženie mikrovaskulárneho presakovania a bronchokonstrikcie spojené s refluxom a zníženie bolesti spojené s precitlivosťou pažeráka [218].

Doteraz vykonané štúdie sa zamerali na používanie THC alebo rôznych syntetických kanabinoidov, bez dostupných údajov, pokiaľ ide o nepsychoaktívne fyto-kanabinoidy. Súčasné poznatky však naznačujú, že použitie nepsychoaktívnych fyto-kanabinoidov na liečbu gastroezofageálnej refluxnej choroby je hodné preskúmania ako doplnkovej terapie s inhibíciou kyseliny.

Stručne povedané, presvedčivé dôkazy, predklinické aj klinické, podporujú názor, že nepsychoaktívne fyto-kanabinoidy majú terapeutický potenciál na liečbu niekoľkých ochorení GI a ako promotory zdravia GI. Klinické dôkazy sú však stále obmedzené a sú potrebné ďalšie štúdie zamerané na účinnosť aj bezpečnosť. Najmä CBD vyvolalo značný záujem, najmä po jeho preradení zo strany USA Drug Enforcement Administration (DEA) na najmenej

reštriktívnu kategóriu Schedule V od septembra 2018 (v porovnaní s kanabisom, zahrnutým do kategórie Schedule I) [116]. V mnohých prípadoch sa nutraceutiká považujú za liečbu na prevenciu chorôb. Neuskutočnili sa však žiadne klinické štúdie zaoberajúce sa týmto potenciálnym použitím. Predklinické údaje na zvieracích modeloch črevného zápalu však naznačujú, že fytoKANABINOIDY môžu pôsobiť tak, že zabránia rozvoju zápalu, ako aj zmiernia už vzniknutý stav zápalu. To naznačuje prinajmenšom potenciál pri udržiavaní stavu remisie a prevencii vzplanutia ochorenia u pacientov s IBD.

6. Záver

FytoKANABINOIDY majú silný účinok v celom tele. Údaje uvádzané najmä z predklinického výskumu, ale aj z dostupných klinických dôkazov, preukázali ich vysoký terapeutický potenciál na liečbu chorého GI traktu, od funkčných až po organické patológie. To platí nielen pre dobre známu psychoaktívnu zlúčeninu, THC, ale aj pre nepsychoaktívne molekuly, ako je CBD a iné, ktoré boli doteraz menej skúmané.

Je zaujímavé, že nepsychoaktívne fytoKANABINOIDY možno považovať za nutraceutiká a predpokladá sa, že čoskoro nájdu svoje miesto nielen v terapii, ale aj v potravinárskom priemysle, čo povedie k novým formuláciám pre zdravý život vo všeobecnosti a pre najmä zdravú funkciu GI traktu.

Prípadné zavedenie a široké používanie nepsychoaktívnych fytoKANABINOIDOV získaných z konope ako zložiek potravín si bude vyžadovať jasnejšie (a flexibilnejšie) predpisy založené na jasných, na dôkazoch podložených, vedecky preukázaných poznatkoch o ich účinkoch a mechanizmoch pôsobenia, ktoré sú naliehavo potrebné. potrebné.

Referencia

1. Gao X., Liu J., Li L., Liu W., Sun M. A brief review of nutraceutical ingredients in gastrointestinal disorders: Evidence and suggestions. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1822. doi: 10.3390/ijms21051822. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Larussa T., Imeneo M., Lizza F. Potential role of nutraceutical compounds in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2017;23:2483–2492. doi: 10.3748/wjg.v23.i14.2483. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Larussa T., Rossi M., Suraci E., Marasco R., Imeneo M., Abenavoli L., Lizza F. Use of complementary and alternative medicine by patients with irritable bowel syndrome according to the roma IV criteria: A single-center italian survey. *Medicina.* 2019;55:46. doi: 10.3390/medicina55020046. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. McPartland J.M. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3:203–212. doi: 10.1089/can.2018.0039. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Morales P., Hurst D.P., Reggio P.H. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. In: Kinghorn A.D., Falk H., Gibbons S., Kobayashi J., editors. *Phytocannabinoids. Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa*. Volume 103. Springer International Publishing; Cham, Switzerland: 2017. pp. 103–131. [Google Scholar]
6. Gertsch J. Cannabimimetic phytochemicals in the diet—An evolutionary link to food selection and metabolic stress adaptation? *Br. J. Pharmacol.* 2017;174:1464–1483. doi: 10.1111/bph.13676. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Johnson R. *Defining Hemp: A Fact Sheet*. Congressional Research Service; Washington, DC, USA: 2019. [Google Scholar]
8. Leonard W., Zhang P., Ying D., Fang Z. Hempseed in food industry: Nutritional value, health benefits, and industrial applications. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2019:1–27. doi: 10.1111/1541-4337.12517. [CrossRef] [Google Scholar]
9. Salentijn E.M.J., Zhang Q., Amaducci S., Yang M., Trindade L.M. New developments in fiber hemp (*Cannabis sativa* L.) breeding. *Ind. Crops Prod.* 2015;68:32–41. doi: 10.1016/j.indcrop.2014.08.011. [CrossRef] [Google Scholar]
10. Garcia A.G.M. *Hemp: A Composition Review Plus*. Volume 102 Food Science and Nutrition Department, California Polytechnic State University; San Luis Obispo, CA, USA: 2017. [Google Scholar]
11. Audu B.S., Ofojekwu P.C., Ujah A., Ajima M.N.O. Phytochemical, proximate composition, amino acid profile and characterisation of Marijuana (*Cannabis sativa* L.) *Phytopharmacology.* 2014;3:35–43. [Google Scholar]
12. Andre C.M., Hausman J.F., Guerriero G. *Cannabis sativa*: The plant of the thousand and one molecules. *Front. Plant Sci.* 2016;7:1–17. doi: 10.3389/fpls.2016.00019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Pacifico D., Miselli F., Carboni A., Moschella A., Mandolino G. Time course of cannabinoid accumulation and chemotype development during the growth of *Cannabis sativa* L. *Euphytica.* 2008;160:231–240. doi: 10.1007/s10681-007-9543-y. [CrossRef] [Google Scholar]
14. Callaway J.C. Hempseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica.* 2004;140:65–72. doi: 10.1007/s10681-004-4811-6. [CrossRef] [Google Scholar]
15. Vonapartis E., Aubin M.P., Seguin P., Mustafa A.F., Charron J.B. Seed composition of ten industrial hemp cultivars approved for production in Canada. *J. Food Compos. Anal.* 2015;39:8–12. doi: 10.1016/j.jfca.2014.11.004. [CrossRef] [Google Scholar]
16. Wang M., Wang Y.H., Avula B., Radwan M.M., Wanas A.S., Van Antwerp J., Parcher J.F., Elsohly M.A., Khan I.A. Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1:262–271. doi: 10.1089/can.2016.0020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Cardenia V., Gallina Toschi T., Scappini S., Rubino R.C., Rodriguez-Estrada M.T. Development and validation of a Fast gas chromatography/mass spectrometry method for the determination of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. *J. Food Drug Anal.* 2018;26:1283–1292. doi: 10.1016/j.jfda.2018.06.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Kalra E.K. Nutraceutical-Definition and introduction. *AAPS J.* 2003;5:1–2. doi: 10.1208/ps050325. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Martirosyan D.M., Singh J. A new definition of functional food by FFC: What makes a new definition unique? *Funct. Foods Heal. Dis.* 2015;5:209–223. doi: 10.31989/ffhd.v5i6.183. [CrossRef] [Google Scholar]
20. The European Commission . Functional Foods. Publications Office of the European Union; Luxembourg: 2010. [Google Scholar]
21. King J.W. The relationship between cannabis/hemp use in foods and processing methodology. *Curr. Opin. Food Sci.* 2019;28:32–40. doi: 10.1016/j.cofs.2019.04.007. [CrossRef] [Google Scholar]
22. USDA (United States Department of Agriculture USA) FoodData Central. [(accessed on 25 March 2020)]; Available online: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/?query=hemp>.
23. European Commission Novel Food Catalogue. [(accessed on 27 January 2020)]; Available online: https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue_en.
24. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Turck D., Bresson J.L., Burlingame B., Dean T., Fairweather-Tait S., Heinonen M., Hirsch-Ernst K.I., Mangelsdorf I., et al. Guidance on the preparation and presentation of an application for authorisation of a novel food in the context of Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA J.* 2016;14:e04594. [Google Scholar]
25. Másílko M., Sadílek T., Martin T., Jurado E. Cannabidiol (CBD) and Hemp: Novel Food Status in the EU. *Int. Cannabis Cannabinoids Inst; Prague, Czech Republic*: 2019. [Google Scholar]
26. Di Marzo V. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018;17:623–639. doi: 10.1038/nrd.2018.115. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Chye Y., Christensen E., Solowij N., Yücel M. The endocannabinoid system and cannabidiol's promise for the treatment of substance use disorder. *Front. Psychiatry.* 2019;10:1–12. doi: 10.3389/fpsy.2019.00063. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Devane W.A., Dysarz F.A., Johnson M.R., Melvin L.S., Howlett A.C. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 1988;34:605–613. [PubMed] [Google Scholar]
29. Salio C., Doly S., Fischer J., Franzoni M.F., Conrath M. Neuronal and astrocytic localization of the cannabinoid receptor-1 in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Neurosci. Lett.* 2002;329:13–16. doi: 10.1016/S0304-3940(02)00549-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

30. Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia*. 2010;58:1017–1030. doi: 10.1002/glia.20983. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Mackie K. *Cannabinoids*. Volume 20. Springer-Verlag; Berlin/Heidelberg: 2005. *Distribution of Cannabinoid Receptors in the Central and Peripheral Nervous System*; pp. 299–325. [Google Scholar]
32. Pesce M., D’Alessandro A., Borrelli O., Gigli S., Seguella L., Cuomo R., Esposito G., Sarnelli G. Endocannabinoid-related compounds in gastrointestinal diseases. *J. Cell. Mol. Med.* 2018;22:706–715. doi: 10.1111/jcmm.13359. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. O’Sullivan S.E. *Endocannabinoids*. Springer; Cham, Switzerland: 2015. *Endocannabinoids and the Cardiovascular System in Health and Disease*; pp. 393–422. [Google Scholar]
34. Kaschina E. *Cannabinoids in Health and Disease*. Volume i. InTech; London, UK: 2016. *Cannabinoid CB1/CB2 Receptors in the Heart: Expression, Regulation, and Function*; p. 13. [Google Scholar]
35. Dhopeswarkar A., Mackie K. CB 2 Cannabinoid Receptors as a Therapeutic Target—What Does the Future Hold? *Mol. Pharmacol.* 2014;86:430–437. doi: 10.1124/mol.114.094649. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner T.I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346:561–564. doi: 10.1038/346561a0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Zou S., Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:833. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
38. Iannotti F.A., Di Marzo V., Petrosino S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Prog. Lipid Res.* 2016;62:107–128. doi: 10.1016/j.plipres.2016.02.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Frassinetti S., Moccia E., Caltavuturo L., Gabriele M., Longo V., Bellani L., Giorgi G., Giorgetti L. Nutraceutical potential of hemp (*Cannabis sativa* L.) seeds and sprouts. *Food Chem.* 2018;262:56–66. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.04.078. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Brighenti V., Pellati F., Steinbach M., Maran D., Benvenuti S. Development of a new extraction technique and HPLC method for the analysis of non-psychoactive cannabinoids in fibre-type *Cannabis sativa* L. (hemp) *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2017;143:228–236. doi: 10.1016/j.jpba.2017.05.049. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Pellati F., Borgonetti V., Brighenti V., Biagi M., Benvenuti S., Corsi L. *Cannabis sativa* L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress,

Inflammation, and Cancer. *Biomed Res. Int.* 2018;2018 doi: 10.1155/2018/1691428. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

42. Bayewitch M., Rhee M.H., Avidor-Reiss T., Breuer A., Mechoulam R., Vogel Z. (-)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol antagonizes the peripheral cannabinoid receptor-mediated inhibition of adenylyl cyclase. *J. Biol. Chem.* 1996;271:9902–9905. doi: 10.1074/jbc.271.17.9902. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Lauckner J.E., Jensen J.B., Chen H.Y., Lu H.C., Hille B., Mackie K. GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105:2699–2704. doi: 10.1073/pnas.0711278105. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. McHugh D., Page J., Dunn E., Bradshaw H.B. Δ^9 -tetrahydrocannabinol and N-arachidonyl glycine are full agonists at GPR18 receptors and induce migration in human endometrial HEC-1B cells. *Br. J. Pharmacol.* 2012;165:2414–2424. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01497.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

45. Console-Bram L., Brailoiu E., Brailoiu G.C., Sharir H., Abood M.E. Activation of GPR18 by cannabinoid compounds: A tale of biased agonism. *Br. J. Pharmacol.* 2014;171:3908–3917. doi: 10.1111/bph.12746. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

46. Yang K.H.S., Isaev D., Morales M., Petroianu G., Galadari S., Oz M. The effect of δ^9 -tetrahydrocannabinol on 5-HT₃ receptors depends on the current density. *Neuroscience.* 2010;171:40–49. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.044. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

47. O'Sullivan S.E., Tarling E.J., Bennett A.J., Kendall D.A., Randall M.D. Novel time-dependent vascular actions of Δ^9 -tetrahydrocannabinol mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;337:824–831. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.09.121. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

48. O'Sullivan S.E., Kendall D.A., Randall M.D. Further characterization of the time-dependent vascular effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006;317:428–438. doi: 10.1124/jpet.105.095828. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

49. De Petrocellis L., Vellani V., Schiano-Moriello A., Marini P., Magherini P.C., Orlando P., Di Marzo V. Plant-derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008;325:1007–1015. doi: 10.1124/jpet.107.134809. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

50. Qin N., Neeper M.P., Liu Y., Hutchinson T.L., Lubin M.L., Flores C.M. TRPV2 is activated by cannabidiol and mediates CGRP release in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci.* 2008;28:6231–6238. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0504-08.2008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

51. De Petrocellis L., Orlando P., Moriello A.S., Aviello G., Stott C., Izzo A.A., di Marzo V. Cannabinoid actions at TRPV channels: Effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential

- relevance to gastrointestinal inflammation. *Acta Physiol.* 2012;204:255–266. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02338.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Vaysse P.J., Gardner E.L., Zukin R.S. Modulation of Rat Brain Opioid Receptors by Cannabinoids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987;241:534–539. [PubMed] [Google Scholar]
53. Kathmann M., Flau K., Redmer A., Tränkle C., Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 2006;372:354–361. doi: 10.1007/s00210-006-0033-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Xiong W., Cheng K., Cui T., Godlewski G., Rice K.C., Xu Y., Zhang L. Cannabinoid potentiation of glycine receptors contributes to cannabis-induced analgesia. *Nat. Chem. Biol.* 2011;7:296–303. doi: 10.1038/nchembio.552. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. 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. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: Effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br. J. Pharmacol.* 2001;134:845–852. doi: 10.1038/sj.bjp.0704327. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. De Petrocellis L., Ligresti A., Moriello A.S., Allarà M., Bisogno T., Petrosino S., Stott C.G., Di Marzo V. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br. J. Pharmacol.* 2011;163:1479–1494. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Elmes M.W., Kaczocha M., Berger W.T., Leung K.N., Ralph B.P., Wang L., Sweeney J.M., Miyauchi J.T., Tsirka S.E., Ojima I., et al. Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) *J. Biol. Chem.* 2015;290:8711–8721. doi: 10.1074/jbc.M114.618447. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Carrier E.J., Auchampach J.A., Hillard C.J. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: A mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006;103:7895–7900. doi: 10.1073/pnas.0511232103. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Pertwee R.G. In: *Handbook of Cannabis*. Pertwee R.G., editor. Oxford University Press; Oxford, UK: 2014. [Google Scholar]
60. Laprairie R.B., Bagher A.M., Kelly M.E.M., Denovan-Wright E.M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172:4790–4805. doi: 10.1111/bph.13250. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Martínez-Pinilla E., Varani K., Reyes-Resina I., Angelats E., Vincenzi F., Ferreiro-Vera C., Oyarzabal J., Canela E.I., Lanciego J.L., Nadal X., et al. Binding and signaling studies disclose a potential allosteric site for cannabidiol in cannabinoid CB2 receptors. *Front. Pharmacol.* 2017;8:1–10. doi: 10.3389/fphar.2017.00744. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

62. Ryberg E., Larsson N., Sjögren S., Hjorth S., Hermansson N.O., Leonova J., Elebring T., Nilsson K., Drmota T., Greasley P.J. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2007;152:1092–1101. doi: 10.1038/sj.bjp.0707460. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Laun A.S., Song Z.H. GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;490:17–21. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.05.165. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Brown K.J., Laun A.S., Song Z.H. Cannabidiol, a novel inverse agonist for GPR12. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;493:451–454. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Gonca E., Darici F. The Effect of Cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: The role of adenosine a1 receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2015;20:76–83. doi: 10.1177/1074248414532013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Russo E.B., Burnett A., Hall B., Parker K.K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem. Res.* 2005;30:1037–1043. doi: 10.1007/s11064-005-6978-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Yang K.H., Galadari S., Isaev D., Petroianu G., Shippenberg T.S., Oz M. The nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol inhibits 5- hydroxytryptamine_{3A} receptor-mediated currents in *xenopus laevis* oocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010;333:547–554. doi: 10.1124/jpet.109.162594. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. O’Sullivan S.E., Sun Y., Bennett A.J., Randall M.D., Kendall D.A. Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur. J. Pharmacol.* 2009;612:61–68. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.03.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Bakas T., van Nieuwenhuijzen P.S., Devenish S.O., McGregor I.S., Arnold J.C., Chebib M. The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABA_A receptors. *Pharmacol. Res.* 2017;119:358–370. doi: 10.1016/j.phrs.2017.02.022. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Ahrens J., Demir R., Leuwer M., De La Roche J., Krampfl K., Foadi N., Karst M., Haeseler G. The nonpsychotropic cannabinoid cannabidiol modulates and directly activates alpha-1 and alpha-1-beta glycine receptor function. *Pharmacology.* 2009;83:217–222. doi: 10.1159/000201556. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Xiong W., Cui T., Cheng K., Yang F., Chen S.R., Willenbring D., Guan Y., Pan H.L., Ren K., Xu Y., et al. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting α ₃ glycine receptors. *J. Exp. Med.* 2012;209:1121–1134. doi: 10.1084/jem.20120242. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Rosenthaler S., Pöhn B., Kolmanz C., Nguyen Huu C., Krewenka C., Huber A., Kranner B., Rausch W.D., Moldzio R. Differences in receptor binding affinity of several phytocannabinoids do not explain their effects on neural cell cultures. *Neurotoxicol. Teratol.* 2014;46:49–56. doi: 10.1016/j.ntt.2014.09.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

73. Navarro G., Varani K., Reyes-Resina I., de Medina V.S., Rivas-Santisteban R., Callado C.S.C., Vincenzi F., Casano S., Ferreiro-Vera C., Canela E.I., et al. Cannabigerol action at cannabinoid CB1 and CB2 receptors and at CB1-CB2 heteroreceptor complexes. *Front. Pharmacol.* 2018;9:1–14. doi: 10.3389/fphar.2018.00632. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Anavi-Goffer S., Baillie G., Irving A.J., Gertsch J., Greig I.R., Pertwee R.G., Ross R.A. Modulation of L- α -lysophosphatidylinositol/GPR55 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling by cannabinoids. *J. Biol. Chem.* 2012;287:91–104. doi: 10.1074/jbc.M111.296020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Cascio M.G., Gauson L.A., Stevenson L.A., Ross R.A., Pertwee R.G. 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. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00515.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Hill A.J., Jones N.A., Smith I., Hill C.L., Williams C.M., Stephens G.J., Whalley B.J. Voltage-gated sodium (NaV) channel blockade by plant cannabinoids does not confer anticonvulsant effects per se. *Neurosci. Lett.* 2014;566:269–274. doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Udoh M., Santiago M., Devenish S., McGregor I.S., Connor M. Cannabichromene is a cannabinoid CB2 receptor agonist. *Br. J. Pharmacol.* 2019;176:4537–4547. doi: 10.1111/bph.14815. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Bolognini D., Rock E.M., Cluny N.L., Cascio M.G., Limebeer C.L., Duncan M., Stott C.G., Javid F.A., Parker L.A., Pertwee R.G. Cannabidiolic acid prevents vomiting in *Suncus murinus* and nausea-induced behaviour in rats by enhancing 5-HT1A receptor activation. *Br. J. Pharmacol.* 2013;168:1456–1470. doi: 10.1111/bph.12043. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Maroon J., Bost J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surg. Neurol. Int.* 2018;9:91. doi: 10.4103/sni.sni_45_18. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Boggs D.L., Nguyen J.D., Morgenson D., Taffe M.A., Ranganathan M. Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ 9-Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43:142–154. doi: 10.1038/npp.2017.209. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Hudson R., Renard J., Norris C., Rushlow W.J., Laviolette S.R. Cannabidiol Counteracts the Psychotropic Side-Effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol in the Ventral Hippocampus through Bidirectional Control of ERK1–2 Phosphorylation. *J. Neurosci.* 2019;39:8762–8777. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0708-19.2019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Pisanti S., Malfitano A.M., Ciaglia E., Lamberti A., Ranieri R., Cuomo G., Abate M., Faggiana G., Proto M.C., Fiore D., et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic

applications. *Pharmacol. Ther.* 2017;175:133–150. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

83. Noreen N., Muhammad F., Akhtar B., Azam F., Anwar M.I. Is cannabidiol a promising substance for new drug development? A review of its potential therapeutic applications. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2018;28:73–86. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2018021528. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

84. Chagas M.H.N., Eckeli A.L., Zuardi A.W., Pena-Pereira M.A., Sobreira-Neto M.A., Sobreira E.T., Camilo M.R., Bergamaschi M.M., Schenck C.H., Hallak J.E.C., et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: A case series. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2014;39:564–566. doi: 10.1111/jcpt.12179. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

85. Shannon S., Lewis N., Lee H., Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm. J.* 2019;23:18–041. doi: 10.7812/TPP/18-041. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

86. Pinto J.V., Saraf G., Frysck C., Vigo D., Keramatian K., Chakrabarty T., Lam R.W., Kauer-Sant'Anna M., Yatham L.N. Cannabidiol as a Treatment for Mood Disorders: A Systematic Review. *Can. J. Psychiatry.* 2020;65:213–227. doi: 10.1177/0706743719895195. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

87. Peres F.F., Lima A.C., Hallak J.E.C., Crippa J.A., Silva R.H., Abílio V.C. Cannabidiol as a promising strategy to treat and prevent movement disorders? *Front. Pharmacol.* 2018;9:1–12. doi: 10.3389/fphar.2018.00482. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

88. Aso E., Fernández-Dueñas V., López-Cano M., Taura J., Watanabe M., Ferrer I., Luján R., Ciruela F. Adenosine A2A-Cannabinoid CB1 Receptor Heteromers in the Hippocampus: Cannabidiol Blunts Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-Induced Cognitive Impairment. *Mol. Neurobiol.* 2019;56:5382–5391. doi: 10.1007/s12035-018-1456-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

89. Samanta D. Cannabidiol: A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 2019;96:24–29. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

90. Premoli M., Aria F., Bonini S.A., Maccarinelli G., Gianoncelli A., Della Pina S., Tambaro S., Memo M., Mastinu A. Cannabidiol: Recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment. *Life Sci.* 2019;224:120–127. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.053. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

91. Hill A.J., Mercier M.S., Hill T.D.M., Glyn S.E., Jones N.A., Yamasaki Y., Futamura T., Duncan M., Stott C.G., Stephens G.J., et al. Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat. *Br. J. Pharmacol.* 2012;167:1629–1642. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02207.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

92. Vigli D., Cosentino L., Raggi C., Laviola G., Woolley-Roberts M., De Filippis B. Chronic treatment with the phytocannabinoid Cannabidivarin (CBDV) rescues behavioural alterations

and brain atrophy in a mouse model of Rett syndrome. *Neuropharmacology*. 2018;140:121–129. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.07.029. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

93. Zamberletti E., Gabaglio M., Woolley-Roberts M., Bingham S., Rubino T., Parolaro D. Cannabidiol Treatment Ameliorates Autism-Like Behaviors and Restores Hippocampal Endocannabinoid System and Glia Alterations Induced by Prenatal Valproic Acid Exposure in Rats. *Front. Cell. Neurosci.* 2019;13:1–15. doi: 10.3389/fncel.2019.00367. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

94. Pretzsch C.M., Freyberg J., Voinescu B., Lythgoe D., Horder J., Mendez M.A., Wichers R., Ajram L., Ivin G., Heasman M., et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44:1398–1405. doi: 10.1038/s41386-019-0333-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

95. Izzo A.A., Sharkey K.A. Cannabinoids and the gut: New developments and emerging concepts. *Pharmacol. Ther.* 2010;126:21–38. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.12.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

96. Sharkey K.A., Wiley J.W. The Role of the Endocannabinoid System in the Brain–Gut Axis. *Gastroenterology*. 2016;151:252–266. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.015. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

97. Taschler U., Hasenoehrl C., Storr M., Schicho R. Handbook of Experimental Pharmacology. Volume 239. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2016. Cannabinoid Receptors in Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance; pp. 343–362. [PubMed] [Google Scholar]

98. Joshi N., Onaivi E.S. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Volume 1162. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2019. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution; pp. 1–12. [PubMed] [Google Scholar]

99. Vera G., López-Pérez A.E., Uranga J.A., Girón R., Martín-Fontelles M.I., Abalo R. Involvement of cannabinoid signaling in vincristine-induced gastrointestinal dysmotility in the rat. *Front. Pharmacol.* 2017;8:1–16. doi: 10.3389/fphar.2017.00037. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

100. Salaga M., Zatorski H., Zielińska M., Mosinska P., Timmermans J.P., Kordek R., Storr M., Fichna J. Highly selective CB2 receptor agonist A836339 has gastroprotective effect on experimentally induced gastric ulcers in mice. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 2017;390:1015–1027. doi: 10.1007/s00210-017-1402-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

101. Abalo R., Vera G., López-Pérez A.E., Martínez-Villaluenga M., Martín-Fontelles M.I. The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: Focus on motility. *Pharmacology*. 2012;90:1–10. doi: 10.1159/000339072. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

102. Malik Z., Baik D., Schey R. The Role of Cannabinoids in Regulation of Nausea and Vomiting, and Visceral Pain. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2015;17:9. doi: 10.1007/s11894-015-0429-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Gyires K., S Zádori Z. Role of Cannabinoids in Gastrointestinal Mucosal Defense and Inflammation. *Curr. Neuropharmacol.* 2016;14:935–951. doi: 10.2174/1570159X14666160303110150. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Hasenoehrl C., Taschler U., Storr M., Schicho R. The gastrointestinal tract—A central organ of cannabinoid signaling in health and disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016;28:1765–1780. doi: 10.1111/nmo.12931. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Acharya N., Penukonda S., Shcheglova T., Hagymasi A.T., Basu S., Srivastava P.K. Endocannabinoid system acts as a regulator of immune homeostasis in the gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114:5005–5010. doi: 10.1073/pnas.1612177114. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. Abalo R., Martín-Fontelles M.I. Cannabis, cannabinoids, and visceral pain. In: Preedy V., editor. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies, Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment.* Academic Press; Cambridge, MA, USA: 2017. pp. 439–449. [Google Scholar]
107. Camilleri M. Cannabinoids and gastrointestinal motility: Pharmacology, clinical effects, and potential therapeutics in humans. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018;30:e13370. doi: 10.1111/nmo.13370. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
108. Uranga J.A., Vera G., Abalo R. Cannabinoid pharmacology and therapy in gut disorders. *Biochem. Pharmacol.* 2018;157:134–147. doi: 10.1016/j.bcp.2018.07.048. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. Pinto L., Izzo A.A., Cascio M.G., Bisogno T., Hospodar-Scott K., Brown D.R., Mascolo N., Di Marzo V., Capasso F. Endocannabinoids as physiological regulators of colonic propulsion in mice. *Gastroenterology.* 2002;123:227–234. doi: 10.1053/gast.2002.34242. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. Aviello G., Romano B., Izzo A.A. Cannabinoids and gastrointestinal motility: Animal and human studies. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2008;12:81–93. [PubMed] [Google Scholar]
111. Fioramonti J., Bueno L. Role of cannabinoid receptors in the control of gastrointestinal motility and perception. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;2:385–397. doi: 10.1586/17474124.2.3.385. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Salama R.A.A., Abdelsalam R.M., Abdel-Salam O.M.E., Khattab M.M., Salem N.A., El-Khyat Z.A., Morsy F.A., Eldenshary E.E.D.S. Modulation of gastric acid secretion by cannabinoids in rats. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2019;33 doi: 10.1002/jbt.22256. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

113. Brusberg M., Arvidsson S., Kang D., Larsson H., Lindström E., Martinez V. CB1 receptors mediate the analgesic effects of cannabinoids on colorectal distension-induced visceral pain in rodents. *J. Neurosci.* 2009;29:1554–1564. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5166-08.2009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Alhouayek M., Muccioli G.G. The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: From pathophysiology to therapeutic opportunity. *Trends Mol. Med.* 2012;18:615–625. doi: 10.1016/j.molmed.2012.07.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Amin M.R., Ali D.W. Pharmacology of Medical Cannabis. In: Bukiya A., editor. *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer; Cham, Switzerland: 2019. pp. 151–165. [Google Scholar]
116. Cogan P.S. On healthcare by popular appeal: Critical assessment of benefit and risk in cannabidiol based dietary supplements. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2019;12:501–511. doi: 10.1080/17512433.2019.1612743. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
117. Williamson E.M., Liu X., Izzo A.A. Trends in use, pharmacology, and clinical applications of emerging herbal nutraceuticals. *Br. J. Pharmacol.* 2019 doi: 10.1111/bph.14943. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150:1262–1279.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Hadjivasilis A., Tsioutis C., Michalinos A., Ntourakis D., Christodoulou D.K., Agouridis A.P. New insights into irritable bowel syndrome: From pathophysiology to treatment. *Ann. Gastroenterol.* 2019;32:554–564. doi: 10.20524/aog.2019.0428. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Hellström P.M. Pathophysiology of the irritable bowel syndrome—Reflections of today. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2019;40–41 doi: 10.1016/j.bpg.2019.05.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
121. Labanski A., Langhorst J., Engler H., Elsenbruch S. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;111 doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104501. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Grad S., Dumitrascu D.L. Irritable Bowel Syndrome Subtypes: New Names for Old Medical Conditions. *Dig. Dis.* 2020;38:122–127. doi: 10.1159/000505287. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Chester G.B., Dahl C.J., Everingham M., Jackson D.M., Marchant-Williams H., Starmer G.A. The effect of cannabinoids on intestinal motility and their antinociceptive effect in mice. *Br. J. Pharmacol.* 1973;49:588–594. doi: 10.1111/j.1476-5381.1973.tb08534.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

124. Shook J.E., Burks T.F. Psychoactive cannabinoids reduce gastrointestinal propulsion and motility in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989;249:444–449. [PubMed] [Google Scholar]
125. Fride E., Ponde D., Breuer A., Hanuš L. Peripheral, but not central effects of cannabidiol derivatives: Mediation by CB1 and unidentified receptors. *Neuropharmacology.* 2005;48:1117–1129. doi: 10.1016/j.neuropharm.2005.01.023. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
126. Izzo A.A., Capasso R., Aviello G., Borrelli F., Romano B., Piscitelli F., Gallo L., Capasso F., Orlando P., Di Marzo V. Inhibitory effect of cannabichromene, a major non-psychotropic cannabinoid extracted from *Cannabis sativa*, on inflammation-induced hypermotility in mice. *Br. J. Pharmacol.* 2012;166:1444–1460. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01879.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Capasso R., Borrelli F., Aviello G., Romano B., Scalisi C., Capasso F., Izzo A.A. Cannabidiol, extracted from *Cannabis sativa*, selectively inhibits inflammatory hypermotility in mice. *Br. J. Pharmacol.* 2008;154:1001–1008. doi: 10.1038/bjp.2008.177. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
128. Pagano E., Romano B., Iannotti F.A., Parisi O.A., D’Armiento M., Pignatiello S., Coretti L., Lucafò M., Venneri T., Stocco G., et al. The non-euphoric phytocannabinoid cannabidiol counteracts intestinal inflammation in mice and cytokine expression in biopsies from UC pediatric patients. *Pharmacol. Res.* 2019;149:104464. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104464. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
129. Izzo A.A., Pinto L., Borrelli F., Capasso R., Mascolo N., Capasso F. Central and peripheral cannabinoid modulation of gastrointestinal transit in physiological states or during the diarrhoea induced by croton oil. *Br. J. Pharmacol.* 2000;129:1627–1632. doi: 10.1038/sj.bjp.0703265. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
130. Izzo A.A., Fezza F., Capasso R., Bisogno T., Pinto L., Iuvone T., Esposito G., Mascolo N., Di Marzo V., Capasso F. Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 2001;134:563–570. doi: 10.1038/sj.bjp.0704293. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
131. Pagano E., Capasso R., Piscitelli F., Romano B., Parisi O.A., Finizio S., Lauritano A., Di Marzo V., Izzo A.A., Borrelli F. An orally active *Cannabis* extract with high content in cannabidiol attenuates chemically-induced intestinal inflammation and hypermotility in the mouse. *Front. Pharmacol.* 2016;7:1–12. doi: 10.3389/fphar.2016.00341. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
132. Lin X.H., Yuece B., Li Y.Y., Feng Y.J., Feng J.Y., Yu L.Y., Li K., Li Y.N., Storr M. A novel CB receptor GPR55 and its ligands are involved in regulation of gut movement in rodents. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011;23 doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01742.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
133. Wong B.S., Camilleri M., Busciglio I., Carlson P., Szarka L.A., Burton D., Zinsmeister A.R. Pharmacogenetic Trial of a Cannabinoid Agonist Shows Reduced Fasting Colonic Motility in

Patients With Nonconstipated Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141:1638–1647.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.036. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

134. Wong B.S., Camilleri M., Eckert D., Carlson P., Ryks M., Burton D., Zinsmeister A.R. Randomized pharmacodynamic and pharmacogenetic trial of dronabinol effects on colon transit in irritable bowel syndrome-diarrhea. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012;24 doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01874.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

135. Formukong E.A., Evans A.T., Evans F.J. Analgesic and antiinflammatory activity of constituents of *Cannabis sativa* L. *Inflammation*. 1988;12:361–371. doi: 10.1007/BF00915771. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

136. Sanson M., Bueno L., Fioramonti J. Involvement of cannabinoid receptors in inflammatory hypersensitivity to colonic distension in rats. *Neurogastroenterol. Motil.* 2006;18:949–956. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00819.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

137. Kikuchi A., Ohashi K., Sugie Y., Sugimoto H., Omura H. Pharmacological evaluation of a novel cannabinoid 2 (CB2) ligand, PF-03550096, in vitro and in vivo by using a rat model of visceral hypersensitivity. *J. Pharmacol. Sci.* 2008;106:219–224. doi: 10.1254/jphs.FP0071599. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

138. Booker L., Naidu P.S., Razdan R.K., Mahadevan A., Lichtman A.H. Evaluation of prevalent phytocannabinoids in the acetic acid model of visceral nociception. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105:42–47. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.06.009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

139. Hong S., Fan J., Kemmerer E.S., Evans S., Li Y., Wiley J.W. Reciprocal changes in vanilloid (TRPV1) and endocannabinoid (CB1) receptors contribute to visceral hyperalgesia in the water avoidance stressed rat. *Gut*. 2009;58:202–210. doi: 10.1136/gut.2008.157594. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

140. Ravnefjord A., Brusberg M., Kang D., Bauer U., Larsson H., Lindström E., Martinez V. Involvement of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) in the development of acute visceral hyperalgesia during colorectal distension in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2009;611:85–91. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.03.058. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

141. Naidu P.S., Booker L., Cravatt B.F., Lichtman A.H. Synergy between enzyme inhibitors of fatty acid amide hydrolase and cyclooxygenase in visceral nociception. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009;329:48–56. doi: 10.1124/jpet.108.143487. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

142. Iwata Y., Ando K., Taniguchi K., Koba N., Sugiura A., Sudo M. Identification of a highly potent and selective CB2 agonist, RQ-00202730, for the treatment of irritable bowel syndrome. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2015;25:236–240. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.11.062. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

143. Klooker T.K., Leliefeld K.E.M., Van Den Wijngaard R.M., Boeckstaens G.E.E. The cannabinoid receptor agonist delta-9-tetrahydrocannabinol does not affect visceral

sensitivity to rectal distension in healthy volunteers and IBS patients. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011;23:30. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01587.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

144. De Vries M., van Rijckevorsel D.C.M., Vissers K.C.P., Wilder-Smith O.H.G., van Goor H. Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;15:1079–1086.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.147. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

145. Buggy D.J., Toogood L., Maric S., Sharpe P., Lambert D.G., Rowbotham D.J. Lack of analgesic efficacy of oral δ -9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain.* 2003;106:169–172. doi: 10.1016/S0304-3959(03)00331-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

146. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J. Immunol. Res.* 2019;2019 doi: 10.1155/2019/7247238. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

147. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T., Hendy P.A., Smith P.J., Limdi J.K., Hayee B., Lomer M.C.E., Parkes G.C., Selinger C., et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68:s1–s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

148. Eichele D.D., Young R. Medical Management of Inflammatory Bowel Disease. *Surg. Clin. North Am.* 2019;99:1223–1235. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

149. Tamilarasan A.G., Cunningham G., Irving P.M., Samaan M.A. Recent advances in monoclonal antibody therapy in IBD: Practical issues. *Frontline Gastroenterol.* 2019;10:409–416. doi: 10.1136/flgastro-2018-101054. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

150. Quezada S.M., McLean L.P., Cross R.K. Adverse events in IBD therapy: The 2018 update. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;12:1183–1191. doi: 10.1080/17474124.2018.1545574. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

151. Picardo S., Kaplan G.G., Sharkey K.A., Seow C.H. Insights into the role of cannabis in the management of inflammatory bowel disease. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2019;12:175628481987097. doi: 10.1177/1756284819870977. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

152. Kienzl M., Storr M., Schicho R. Cannabinoids and Opioids in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2020;11:e00120. doi: 10.14309/ctg.000000000000120. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

153. Lal S., Prasad N., Ryan M., Tangri S., Silverberg M.S., Gordon A., Steinhart H. Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;23:891–896. doi: 10.1097/MEG.0b013e328349bb4c. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

154. Ravikoff Allegretti J., Courtwright A., Lucci M., Korzenik J.R., Levine J. Marijuana Use Patterns Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013;19:2809–2814. doi: 10.1097/01.MIB.0000435851.94391.37. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
155. Storr M., Devlin S., Kaplan G.G., Panaccione R., Andrews C.N. Cannabis use provides symptom relief in patients with inflammatory bowel disease but is associated with worse disease prognosis in patients with Crohn’s disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014;20:472–480. doi: 10.1097/01.MIB.0000440982.79036.d6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
156. Esposito G., Filippis D.D., Cirillo C., Iuvone T., Capoccia E., Scuderi C., Steardo A., Cuomo R., Steardo L. Cannabidiol in Inflammatory Bowel Diseases: A Brief Overview. *Phyther. Res.* 2013;27:633–636. doi: 10.1002/ptr.4781. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
157. Leinwand K.L., Gerich M.E., Hoffenberg E.J., Collins C.B. Manipulation of the Endocannabinoid System in Colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017;23:192–199. doi: 10.1097/MIB.0000000000001004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
158. Couch D.G., Maudslay H., Doleman B., Lund J.N., O’Sullivan S.E. The Use of Cannabinoids in Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018;24:680–697. doi: 10.1093/ibd/izy014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
159. Turcotte C., Chouinard F., Lefebvre J.S., Flamand N. Regulation of inflammation by cannabinoids, the endocannabinoids 2-arachidonoyl-glycerol and arachidonoyl-ethanolamide, and their metabolites. *J. Leukoc. Biol.* 2015;97:1049–1070. doi: 10.1189/jlb.3RU0115-021R. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
160. Zoppi S., Madrigal J.L.M., Pérez-Nievas B.G., Marín-Jiménez I., Caso J.R., Alou L., García-Bueno B., Colón A., Manzanares J., Luisa Gómez-Lus M., et al. Endogenous cannabinoid system regulates intestinal barrier function in vivo through cannabinoid type 1 receptor activation. *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.* 2012;302:565–571. doi: 10.1152/ajpgi.00158.2011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
161. Izzo A.A., Capasso F., Costagliola A., Bisogno T., Marsicano G., Ligresti A., Matias I., Capasso R., Pinto L., Borrelli F., et al. An endogenous cannabinoid tone attenuates cholera toxin-induced fluid accumulation in mice. *Gastroenterology.* 2003;125:765–774. doi: 10.1016/S0016-5085(03)00892-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
162. Mathison R., Ho W., Pittman Q.J., Davison J.S., Sharkey K.A. Effects of cannabinoid receptor-2 activation on accelerated gastrointestinal transit in lipopolysaccharide-treated rats. *Br. J. Pharmacol.* 2004;142:1247–1254. doi: 10.1038/sj.bjp.0705889. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
163. De Filippis D., Esposito G., Cirillo C., Cipriano M., de Winter B.Y., Scuderi C., Sarnelli G., Cuomo R., Steardo L., de Man J.G., et al. Cannabidiol reduces intestinal inflammation through the control of neuroimmune axis. *PLoS ONE.* 2011;6:e28159. doi: 10.1371/journal.pone.0028159. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

164. Schicho R., Storr M. Topical and systemic cannabidiol improves trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Pharmacology*. 2012;89:149–155. doi: 10.1159/000336871. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
165. Jamontt J.M., Molleman A., Pertwee R.G., Parsons M.E. The effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and in vitro motility disturbances in rat colitis. *Br. J. Pharmacol.* 2010;160:712–723. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00791.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
166. Borrelli F., Aviello G., Romano B., Orlando P., Capasso R., Maiello F., Guadagno F., Petrosino S., Capasso F., Di Marzo V., et al. Cannabidiol, a safe and non-psychotropic ingredient of the marijuana plant *Cannabis sativa*, is protective in a murine model of colitis. *J. Mol. Med.* 2009;87:1111–1121. doi: 10.1007/s00109-009-0512-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
167. Borrelli F., Fasolino I., Romano B., Capasso R., Maiello F., Coppola D., Orlando P., Battista G., Pagano E., Di Marzo V., et al. Beneficial effect of the non-psychotropic plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. *Biochem. Pharmacol.* 2013;85:1306–1316. doi: 10.1016/j.bcp.2013.01.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
168. Romano B., Borrelli F., Fasolino I., Capasso R., Piscitelli F., Cascio M.G., Pertwee R.G., Coppola D., Vassallo L., Orlando P., et al. The cannabinoid TRPA1 agonist cannabichromene inhibits nitric oxide production in macrophages and ameliorates murine colitis. *Br. J. Pharmacol.* 2013;169:213–229. doi: 10.1111/bph.12120. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
169. Greco M., Varriale G., Coppola G., Operto F., Verrotti A., Iezzi M.L. Investigational small molecules in phase II clinical trials for the treatment of epilepsy. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2018;27:971–979. doi: 10.1080/13543784.2018.1543398. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
170. De Petrocellis L., Di Marzo V. Non-CB1, Non-CB2 receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: Focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2010;5:103–121. doi: 10.1007/s11481-009-9177-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
171. Kun J., Szitter I., Kemény Á., Perkecz A., Kereskai L., Pohóczky K., Vincze Á., Gódi S., Szabó I., Szolcsányi J., et al. Upregulation of the transient receptor potential ankyrin 1 ion channel in the inflamed human and mouse colon and its protective roles. *PLoS ONE*. 2014;9:e108164. doi: 10.1371/journal.pone.0108164. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
172. Khalil M., Alliger K., Weidinger C., Yerinde C., Wirtz S., Becker C., Engel M.A. Functional role of transient receptor potential channels in immune cells and epithelia. *Front. Immunol.* 2018;9:1–7. doi: 10.3389/fimmu.2018.00174. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
173. Rizopoulos T., Papadaki-Petrou H., Assimakopoulou M. Expression Profiling of the Transient Receptor Potential Vanilloid (TRPV) Channels 1, 2, 3 and 4 in Mucosal Epithelium of

Human Ulcerative Colitis. *Cells*. 2018;7:61. doi: 10.3390/cells7060061. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

174. Ligresti A., Cascio M.G., Pryce G., Kulasegram S., Beletskaya I., De Petrocellis L., Saha B., Mahadevan A., Visintin C., Wiley J.L., et al. New potent and selective inhibitors of anandamide reuptake with antispastic activity in a mouse model of multiple sclerosis. *Br. J. Pharmacol.* 2006;147:83–91. doi: 10.1038/sj.bjp.0706418. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

175. Naftali T., Mechulam R., Marii A., Gabay G., Stein A., Bronshtain M., Laish I., Benjaminov F., Konikoff F.M. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig. Dis. Sci.* 2017;62:1615–1620. doi: 10.1007/s10620-017-4540-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

176. Irving P.M., Iqbal T., Nwokolo C., Subramanian S., Bloom S., Prasad N., Hart A., Murray C., Lindsay J.O., Taylor A., et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Pilot Study of Cannabidiol-rich Botanical Extract in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018;24:714–724. doi: 10.1093/ibd/izy002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

177. Kafil T.S., Nguyen T.M., MacDonald J.K., Chande N. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 doi: 10.1002/14651858.CD012853.pub2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

178. Kafil T.S., Nguyen T.M., MacDonald J.K., Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 doi: 10.1002/14651858.CD012954.pub2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

179. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019;394:1467–1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

180. Rawla P., Sunkara T., Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz. Gastroenterol.* 2019;14:89–103. doi: 10.5114/pg.2018.81072. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

181. Bar-Lev Schleider L., Mechoulam R., Lederman V., Hilou M., Lencovsky O., Betzalel O., Shbiro L., Novack V. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur. J. Intern. Med.* 2018;49:37–43. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.023. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

182. Kleckner A.S., Kleckner I.R., Kamen C.S., Tejani M.A., Janelins M.C., Morrow G.R., Peppone L.J. Opportunities for cannabis in supportive care in cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019;11:175883591986636. doi: 10.1177/1758835919866362. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

183. Venerito M., Link A., Rokkas T., Malfertheiner P. Review: Gastric cancer—Clinical aspects. *Helicobacter.* 2019;24:1–5. doi: 10.1111/hel.12643. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

184. Wang D., Wang H., Ning W., Backlund M.G., Dey S.K., DuBois R.N. Loss of Cannabinoid Receptor 1 Accelerates Intestinal Tumor Growth. *Cancer Res.* 2008;68:6468–6476. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0896. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
185. Cianchi F., Papucci L., Schiavone N., Lulli M., Magnelli L., Vinci M.C., Messerini L., Manera C., Ronconi E., Romagnani P., et al. Cannabinoid receptor activation induces apoptosis through tumor necrosis factor α -mediated ceramide de novo synthesis in colon cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2008;14:7691–7700. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0799. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
186. Velasco G., Sánchez C., Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat. Rev. Cancer.* 2012;12:436–444. doi: 10.1038/nrc3247. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
187. Dariš B., Verboten M.T., Knez Ž., Ferk P. Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2019;19:14–23. doi: 10.17305/bjbms.2018.3532. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
188. McAllister S.D., Soroceanu L., Desprez P.-Y. The Antitumor Activity of Plant-Derived Non-Psychoactive Cannabinoids. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2015;10:255–267. doi: 10.1007/s11481-015-9608-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
189. Kis B., Ifrim F.C., Buda V., Avram S., Pavel I.Z., Antal D., Paunescu V., Dehelean C.A., Ardelean F., Diaconeasa Z., et al. Cannabidiol—From plant to human body: A promising bioactive molecule with multi-target effects in cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:5905. doi: 10.3390/ijms20235905. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
190. Sharafi G., He H., Nikfarjam M. Potential Use of Cannabinoids for the Treatment of Pancreatic Cancer. *J. Pancreat. Cancer.* 2019;5:1–7. doi: 10.1089/pancan.2018.0019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
191. Kosgodage U.S., Uysal-Onganer P., MacLatchy A., Mould R., Nunn A.V., Guy G.W., Kraev I., Chatterton N.P., Thomas E.L., Inal J.M., et al. Cannabidiol Affects Extracellular Vesicle Release, miR21 and miR126, and Reduces Prohibitin Protein in Glioblastoma Multiforme Cells. *Transl. Oncol.* 2019;12:513–522. doi: 10.1016/j.tranon.2018.12.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
192. Scott K.A., Shah S., Dagleish A.G., Liu W.M. Enhancing the activity of cannabidiol and other cannabinoids in vitro through modifications to drug combinations and treatment schedules. *Anticancer Res.* 2013;33:4373–4380. [PubMed] [Google Scholar]
193. Sultan A.S., Marie M.A., Sheweita S.A. Novel mechanism of cannabidiol-induced apoptosis in breast cancer cell lines. *Breast.* 2018;41:34–41. doi: 10.1016/j.breast.2018.06.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
194. Kargl J., Andersen L., Hasenöhr C., Feuersinger D., Stančić A., Fauland A., Magnes C., El-Heliebi A., Lax S., Uranitsch S., et al. GPR55 promotes migration and adhesion of colon cancer cells indicating a role in metastasis. *Br. J. Pharmacol.* 2016;173:142–154. doi: 10.1111/bph.13345. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

195. Kargl J., Haybaeck J., Stančić A., Andersen L., Marsche G., Heinemann A., Schicho R. O-1602, an atypical cannabinoid, inhibits tumor growth in colitis-associated colon cancer through multiple mechanisms. *J. Mol. Med.* 2013;91:449–458. doi: 10.1007/s00109-012-0957-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
196. Sreevalsan S., Joseph S., Jutooru I., Chadalapaka G., Safe S.H. Induction of apoptosis by cannabinoids in prostate and colon cancer cells is phosphatase dependent. *Anticancer Res.* 2011;31:3799–3807. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
197. Aviello G., Romano B., Borrelli F., Capasso R., Gallo L., Piscitelli F., Di Marzo V., Izzo A.A. Chemopreventive effect of the non-psychotropic phytocannabinoid cannabidiol on experimental colon cancer. *J. Mol. Med.* 2012;90:925–934. doi: 10.1007/s00109-011-0856-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
198. Jeong S., Kim B.G., Kim D.Y., Kim B.R., Kim J.L., Park S.H., Na Y.J., Jo M.J., Yun H.K., Jeong Y.A., et al. Cannabidiol overcomes oxaliplatin resistance by enhancing NOS3- and SOD2-Induced autophagy in human colorectal cancer cells. *Cancers (Basel)* 2019;11:781. doi: 10.3390/cancers11060781. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
199. Jeong S., Yun H.K., Jeong Y.A., Jo M.J., Kang S.H., Kim J.L., Kim D.Y., Park S.H., Kim B.R., Na Y.J., et al. Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells. *Cancer Lett.* 2019;447:12–23. doi: 10.1016/j.canlet.2019.01.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
200. Romano B., Borrelli F., Pagano E., Cascio M.G., Pertwee R.G., Izzo A.A. Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized *Cannabis sativa* extract with high content of cannabidiol. *Phytomedicine.* 2014;21:631–639. doi: 10.1016/j.phymed.2013.11.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
201. Honarmand M., Namazi F., Mohammadi A., Nazifi S. Can cannabidiol inhibit angiogenesis in colon cancer? *Comp. Clin. Path.* 2019;28:165–172. doi: 10.1007/s00580-018-2810-6. [CrossRef] [Google Scholar]
202. Zhang X., Qin Y., Pan Z., Li M., Liu X., Chen X., Qu G., Zhou L., Xu M., Zheng Q., et al. Cannabidiol induces cell cycle arrest and cell apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells. *Biomolecules.* 2019;9:1–17. doi: 10.3390/biom9080302. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
203. Jeong S., Jo M.J., Yun H.K., Kim D.Y., Kim B.R., Kim J.L., Park S.H., Na Y.J., Jeong Y.A., Kim B.G., et al. Cannabidiol promotes apoptosis via regulation of XIAP/Smac in gastric cancer. *Cell Death Dis.* 2019;10 doi: 10.1038/s41419-019-2001-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
204. Nallathambi R., Mazuz M., Namdar D., Shik M., Namintzer D., Vinayaka A.C., Ion A., Faigenboim A., Nasser A., Laish I., et al. Identification of synergistic interaction between cannabis-derived compounds for cytotoxic activity in colorectal cancer cell lines and colon polyps that induces apoptosis-related cell death and distinct gene expression. *Cannabis*

Cannabinoid Res. 2018;3:120–135. doi: 10.1089/can.2018.0010. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

205. Hijiya N., Shibata T., Daa T., Hamanaka R., Uchida T., Matsuura K., Tsukamoto Y., Nakada C., Iha H., Inomata M., et al. Overexpression of cannabinoid receptor 1 in esophageal squamous cell carcinoma is correlated with metastasis to lymph nodes and distant organs, and poor prognosis. *Pathol. Int.* 2017;67:83–90. doi: 10.1111/pin.12495. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

206. Duran M., Pérez E., Abanades S., Vidal X., Saura C., Majem M., Arriola E., Rabanal M., Pastor A., Farré M., et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010;70:656–663. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

207. Mersiades A.J., Tognela A., Haber P.S., Stockler M., Lintzeris N., Simes J., McGregor I., Olver I., Allsop D.J., Gedye C., et al. Oral cannabinoid-rich THC/CBD cannabis extract for secondary prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A study protocol for a pilot and definitive randomised double-blind placebo-controlled trial (CannabisCINV) *BMJ Open.* 2018;8:e020745. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020745. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

208. Parker L.A., Rock E.M., Limebeer C.L. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br. J. Pharmacol.* 2011;163:1411–1422. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01176.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

209. Sharkey K.A., Darmani N.A., Parker L.A. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur. J. Pharmacol.* 2014;722:134–146. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09.068. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

210. Rock E.M., Goodwin J.M., Limebeer C.L., Breuer A., Pertwee R.G., Mechoulam R., Parker L.A. Interaction between non-psychotropic 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;215:505–512. doi: 10.1007/s00213-010-2157-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

211. Galli J.A., Sawaya R.A., Friedenberg F.K. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr. Drug Abuse Rev.* 2011;4:241–249. doi: 10.2174/1874473711104040241. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

212. Ruffle J.K., Bajgoric S., Samra K., Chandrapalan S., Aziz Q., Farmer A.D. Cannabinoid hyperemesis syndrome: An important differential diagnosis of persistent unexplained vomiting. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;27:1403–1408. doi: 10.1097/MEG.0000000000000489. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

213. Hasler W.L., Levinthal D.J., Tarbell S.E., Adams K.A., Li B.U.K., Issenman R.M., Sarosiek I., Jaradeh S.S., Sharaf R.N., Sultan S., et al. Cyclic vomiting syndrome: Pathophysiology,

comorbidities, and future research directions. *Neurogastroenterol. Motil.* 2019;31:1–10. doi: 10.1111/nmo.13607. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

214. Abalo R., Cabezos P.A., Vera G., López-miranda V., Herradón E., Martín-fontelles M.I. Cannabinoid-induced delayed gastric emptying is selectively increased upon intermittent administration in the rat: Role of CB1 receptors. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011;23:457–468. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01677.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

215. Abalo R., Cabezos P.A., López-Miranda V., Vera G., González C., Castillo M., Fernández-Pujol R., Martín M.I. Selective lack of tolerance to delayed gastric emptying after daily administration of WIN 55,212-2 in the rat. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009;21:22–24. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01315.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

216. Cuba L.F., Salum F.G., Cherubini K., Figueiredo M.A.Z. Cannabidiol: An alternative therapeutic agent for oral mucositis? *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017;42:245–250. doi: 10.1111/jcpt.12504. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

217. Klein M., de Quadros De Bortolli J., Guimarães F.S., Salum F.G., Cherubini K., de Figueiredo M.A.Z. Effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, on oral wound healing process in rats: Clinical and histological evaluation. *Phyther. Res.* 2018;32:2275–2281. doi: 10.1002/ptr.6165. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

218. Gotfried J., Kataria R., Schey R. Review: The Role of Cannabinoids on Esophageal Function-What We Know Thus Far. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2:252–258. doi: 10.1089/can.2017.0031. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

219. Beaumont H., Jensen J., Carlsson A., Ruth M., Lehmann A., Boeckxstaens G.E. Effect of Δ 9-tetrahydrocannabinol, a cannabinoid receptor agonist, on the triggering of transient lower oesophageal sphincter relaxations in dogs and humans. *Br. J. Pharmacol.* 2009;156:153–162. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00010.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]