

**Imunomodulačný potenciál kanabidiolu pri
roztrúsenej skleróze: Systematický prehľad
(Voľný preklad)**

Autori:

Alessia Furgiuele, Marco Cosentino, Marco Ferrari, Franca Marino

Publikované:

Online 25.1.2021

Originálny článok dostupný na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7829325/>

Imunomodulačný potenciál kanabidiolu pri roztrúsenej skleróze: Systematický prehľad

Abstrakt

Skleróza multiplex (SM) je najčastejším chronickým autoimunitným ochorením centrálného nervového systému. Účinnosť liečby SM je spojená s rizikom nežiaducich účinkov a účinné a dobre tolerované lieky zostávajú hlavnou neuspokojenou potrebou. Konope (*Cannabis sativa* L., fam. Cannabaceae) a kanabinoidy sú populárne medzi pacientmi so SM na liečbu spasticity a bolesti. Kanabinoidy sú obdarené pozoruhodnými imunomodulačnými vlastnosťami a najmä nepsychootropný kanabinoid kanabidiol (CBD) je čoraz viac uznávaný ako protizápalový a imunosupresívny, napriek tomu s vynikajúcou znášanlivosťou aj pri vysokých dávkach. V tomto systematickom prehľade sme získali a kriticky vyhodnotili dostupné dôkazy týkajúce sa imunitných a chorobu modifikujúcich účinkov CBD pri experimentálnej autoimunitnej encefalomyelitíde (EAE) a pri SM. Dôkazy na modeloch EAE na hlodavcoch silne podporujú CBD ako účinnú, zatiaľ čo klinické dôkazy sú stále obmedzené a zvyčajne negatívne v dôsledku nedostatku štúdií a možno aj v dôsledku použitia suboptimálnych režimov dávkovania./ štúdie in vitro na ľudských imunitných bunkách a vyššie dávky by sa mali testovať v dobre navrhnutých klinických štúdiách s klinicky relevantnými koncovými bodmi účinnosti.

Kľúčové slová: Skleróza multiplex, Experimentálna autoimunitná encefalomyelitída, Kanabidiol, Imunomodulácia

Úvod

Skleróza multiplex (SM) je najčastejším chronickým autoimunitným ochorením centrálného nervového systému (CNS), ktoré postihuje viac ako dva milióny ľudí na celom svete. SM má neznámu etiológiu, je najmenej dvakrát častejšia u žien ako u mužov a zvyčajne začína u dospelých vo veku 20 – 45 rokov, pričom sa vyvíja vysoko heterogénnym a nepredvídateľným priebehom: neurologické deficity sú zvyčajne reverzibilné v počiatočných fázach, ale po čas sa vyvíja v progresívnom neurologickom zhoršovaní. Na základe klinického priebehu sa SM zvyčajne delí na štyri hlavné formy: (i) relaps-remitujúca SM (RRMS), ktorá postihuje 85 % pacientov s SM, (ii) sekundárne progresívna SM (SPMS), ktorá sa môže vyvinúť pri niektorých RRMS. pacienti, (iii) primárne progresívna SM (PPMS), ktorá postihuje približne 10 % pacientov s SM, a (iv) progresívna-recidivujúca SM (PRMS), 2019 ; Reich a spol. 2018 ; Oh a spol. 2018 ; Thompson a kol. 2018).

MS je charakterizovaná zápalom, demyelinizáciou a neurodegeneráciou, ktoré sa považujú za následok autoreaktívnych myelín-špecifických T lymfocytov vstupujúcich do CNS. T bunky podliehajú reaktivácii v CNS lokálnymi antigén prezentujúcimi bunkami, prípadne spúšťajú zápalovú kaskádu vrátane uvoľňovania prozápalových cytokínov, ako je tumor nekrotizujúci faktor (TNF)- α a interferón (IFN)- γ , nábor ďalších zápalových buniek (T bunky , monocyty, B bunky), pretrvávajúca aktivácia makrofágov vedúca k smrti oligodendrocytov a ďalšej demyelinizácii (Yamout a Alroughani 2018 ; Hemmer et al. 2002).

SM zatiaľ nie je známa liečba, napriek tomu sa niekoľko imunomodulačných a imunosupresívnych terapií ukázalo ako užitočné pri spomalení progresie ochorenia a znížení miery relapsov, vrátane IFN- β , glatiramer acetátu, dimetylfumarátu, inhibítora topoizomerázy typu II mitoxantrónu, inhibítora

syntézy pyrimidínu teriflunomidu purínový analóg kladribín, agonisty receptora sfingozín-1-fosfátu (SIP) fingolimod, siponimod a ozanimod a niekoľko monoklonálnych protilátok, ako je natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab. Klinická účinnosť a pomer rizika a prínosu všetkých týchto liečebných postupov sú však stále ďaleko od optimálneho stavu a účinnejšie lieky majú vyššie riziko závažných nežiaducich reakcií (Gholamzad et al. 2019 ; Thompson et al. 2018).

Okrem liečby modifikujúcej chorobu zacielenej na patogenetické mechanizmy zahŕňa manažment SM širokú škálu farmakologických a nefarmakologických prístupov zameraných na minimalizáciu dopadu ochorenia a zároveň maximalizáciu kvality života (Gholamzad et al. 2019 ; Thompson et al. 2018). Medzi farmakologickými liečbami na symptomatickú liečbu SM sa stále viac dostáva kanabis (*Canabis sativa* L., fam. Cannabaceae) a jeho deriváty, ako je Δ^9 - tetrahydrokanabinol (Δ^9 - THC) a nepsychotropný kanabinoidný kanabidiol (CBD). uznávané ako účinné pri liečbe spasticity a bolesti (Yadav et al. 2014). V roku 2010 nabiximols – formulovaný extrakt z kanabisu s obsahom Δ^9 -THC a CBD v pomere 1:1 – bol licencovaný vo Veľkej Británii na liečbu spasticity spôsobenej SM a v súčasnosti sa predáva pod obchodným názvom Sativex® vo viac ako 25 krajinách mimo USA (<https://www.gwpharm.co.uk/healthcare-professionals/sativex>). Užívanie kanabisu a kanabinoidov je rozšírené a dobre akceptované medzi pacientmi s SM. Epidemiologické štúdie ukazujú, že pacienti so SM stále častejšie používajú prípravky z kanabisu na celý rad symptómov, vrátane porúch spánku, bolesti, úzkosti, spasticity a dokonca depresie. V rámci prieskumov súčasné užívanie kanabisu uvádza 20–60 % ľudí s SM a 50–90 % je za legalizáciu, zvažili by užívanie, ak by to bolo legálne, a žiadali by viac vedeckých dôkazov (Schabas et al. 2019 ; Brenton a kol. 2018; Loraschi a kol. 2016 ; Banwell a kol. 2016).

Niekoľko dôkazov naznačuje, že kanabinoidy majú imunomodulačné a imunosupresívne vlastnosti, čo naznačuje, že tieto lieky sú potenciálne terapeutiká pri chronických zápalových ochoreniach (Klein 2005) a kanabinoidné receptory boli nedávno navrhnuté ako terapeutické ciele pre autoimunitné ochorenia vrátane MS (Gonçalves a Dutra 2019). Užívanie kanabisu v klinickej praxi bolo historicky brzdené návykovým potenciálom Δ^9 -THC, ako aj jeho psychoaktívnymi účinkami, ako sú kognitívne poruchy, psychóza, dysfória a úzkosť. CBD je však zbavené akejkoľvek zodpovednosti za zneužívanie drog (Babalonis et al. 2017) a je dobre tolerované u ľudí až do dávky 6000 mg/deň po (Taylor et al. 2018; Iffland a Grotenhermen 2017 ; Bergamaschi a kol. 2011). CBD nedávno získalo súhlas Úradu pre potraviny a liečivá (FDA) a Európskej liekovej agentúry (EMA) pre záchvaty spojené s Lennox-Gastautovým syndrómom alebo Dravetovým syndrómom (<https://www.epidiolox.com/> , Chen et al. 2019). CBD má výrazné protizápalové a dokonca imunosupresívne účinky (Nichols a Kaplan 2020 ; Zurier a Burstein 2016 ; Burstein 2015) a existujú dôkazy, že by mohlo byť prospešné pri chronických zápalových stavoch, ako je zápalové ochorenie čriev (Esposito et al. 2013) , reumatoidná artritída (Lowin a kol. 2019), neurodegeneratívne poruchy (Cassano et al. 2020) a dokonca aj pri akútnom zápale v dôsledku infekcie SARS-CoV-2 (Costiniuk a Jenabian 2020). Napriek rozšírenému používaniu CBD na symptomatickú liečbu SM, možný význam jeho imunomodulačných vlastností a jeho potenciálu ako liečiva modifikujúceho ochorenie u pacientov s SM sa doteraz len málo zohľadňovalo.

V tomto prehľade, po dôkladnom popise komplexnej farmakológie CBD, ktorá zahŕňa okrem kanabinoidných receptorov aj niekoľko molekulárnych cieľov, sú prezentované a diskutované dostupné predklinické a klinické dôkazy o imunitných účinkoch CBD pri SM, aby sa poskytol súhrn dostupných poznatkov. a definovať plán pre rozsiahle hodnotenie imunomodulačného potenciálu CBD u pacientov s MS.

Farmakológia CBD

Farmakodynamika

CBD je prírodný kanabinoid izolovaný v roku 1940 z rastlín kanabisu (Mechoulam et al. 1970) (obr. 1). Je to hlavný nepsychoaktívny kanabinoid a prirodzene sa vyskytuje v značných množstvách v listoch a kvetoch rastlín, čo predstavuje až 40 % rastlinných extraktov získaných z novo vyvinutých odrôd chudobných na Δ^9 - THC (Andre et al. 2016).

CBD má pomerne zložitú farmakológiu receptorov (tabuľka(Stôl 1).1). CBD je skutočne slabým aktivátorom kanabinoidných receptorov typu 1 (CB1) a typu 2 (CB2). V skutočnosti môže CBD pôsobiť aj ako negatívny alosterický modulátor receptora CB1 a ako inverzný agonista receptora CB2 (Pertwee 2008). CBD však pôsobí aj na niekoľko kanálov prechodného receptorového potenciálu (TRP) u cicavcov, vrátane TRPV („V“ pre vaniloid), TRPA („A“ pre ankyrín) a TRPM („M“ pre melastatín) (Muller et al. 2019) . . CBD pôsobí ako agonista na TRPV1, čo vedie k analgézií podobnej kapsaicínu (Iannotti et al. 2014). CBD môže tiež viazať a aktivovať TRPV2, TRPV3 a TRPA1, pričom je antagonistom na TRPM8 (Muller et al. 2019). CBD je agonista receptora aktivovaného peroxizómovým proliferátorom (PPAR) γ , čo je ligandom indukateľný transkripčný faktor patriaci do superrodiny jadrových receptorov (O'Sullivan et al. 2009). CBD tiež viaže niektoré sirotské receptory spojené s G proteínom (GPR). Konkrétne sa uvádza, že pôsobí ako antagonistu na GPR55 a ako inverzný agonista na GPR3, GPR6 a GPR12 (Atalay et al. 2019). Nakoniec, CBD môže byť agonistom na serotonínových (5-hydroxytryptamínových, 5-HT) receptoroch 1a (Russo et al. 2005) a na adenzínových A_{2A} receptoroch (Ribeiro et al. 2012) a možno alosterickým modulátorom na μ a δ opioidné receptory (Kathmann et al. 2006).

Je pozoruhodné, že okrem svojich priamych účinkov na viaceré receptorové ciele má CBD výrazné priame a nepriame antioxidačné účinky (Atalay et al. 2019), ako aj schopnosť blokovat enzým hydrolázu amidu mastnej kyseliny, čo vedie k inhibovanej degradácii a tým k zvýšeným hladinám anandamid. neurotransmitter mastnej kyseliny pôsobiaci ako agonista na CB1 a CB2, ako aj na niekoľko ďalších cieľových receptorov, okrem iného vrátane TRPV1, TRPM8 a GPR55 (Lim et al. 2017).

Farmakokinetika

Farmakokinetiku CBD (PK) nedávno systematicky preskúmali Millar et al. (2018), ktorí získali, zhrnuli a prediskutovali všetky články uvádzajúce PK údaje CBD u ľudí. Autori dospeli k záveru, že napriek rozšírenému klinickému používaniu CBD sú informácie o jeho PK obmedzené a nekonzistentné, a zdôrazňujú potrebu dôkladných štúdií zameraných na lepšie pochopenie kľúčových parametrov PK, ako je biologická dostupnosť a polčas.

Farmakogenetika

CBD pôsobí na mnohé molekulárne ciele (tabuľka(Stôl 1),1), väčšina z nich s dôkazom genetickej variability spojenej s niektorými funkčnými dôsledkami. Napríklad CB1 a CB2 boli rozsiahle študované na zapojenie do závislosti od kanabisu (Hryhorowicz et al. 2018), mutácie v kanáloch TRPV sú známe z výskumu genetickej bolesti a môžu modulovať účinky experimentálnych analgetík zameraných na TRPV1 alebo TRPV3 (Lötsch a Geisslinger 2011), genetické varianty PPAR γ sú sľubným cieľom pre presnú medicínu pri diabetes mellitus 2. typu (Khatami et al. 2019). Zatiaľ neexistujú žiadne štúdie, ktoré by skúmali úlohu takýchto genetických variantov v účinkoch CBD, v súčasnosti však prebiehajú

farmakogenomické klinické skúšky kanabinoidov, ako napríklad tie, ktoré skúmajú účinky génu katechol-O-metyl-transferázy (COMT) na účinky CBD (NCT02116010 n.d .; NCT02492074 n.d.) .

V porovnaní s nedostatkom farmakogenetických štúdií o cieľoch CBD existuje viac dôkazov o CBD PK. Absorpciu a distribúciu CBD ovplyvňuje P-glykoproteín (P-gp), efluxný proteín kódovaný génom ABCB1 , tiež známym ako gén multidrug rezistencie (MDR1), ktorý sa nachádza v chromozóme 7q21 a pozostáva z 28 exónov (Hoffmeyer et al. 2000). Je známe, že SNP v géne ABCB1 , ako je rs2032582 (c.2677G T > A), rs1045642 (c.3435C > T) a rs1128503 (c.1236 C > T), modifikujú expresiu a aktivitu P-gp a následne PK mnohých drog. Nie sú však dostupné žiadne informácie o ich potenciálnom význame pre CBD PK (Rui-Jian et al. 2017). CBD je metabolizovaný enzýmami superrodiny cytochrómu P450 (CYP450), a najmä CYP3A4 a CYP2C9 (Stout et al., 2014), ktoré sú kódované génmi CYP2C9 a CYP3A4 . K dnešnému dňu bolo opísaných 60 polymorfných alel génu CYP2C9, najčastejšie CYP2C9*2 (c.430 C > T) a CYP2C9*3 (c.1075 A > C), ktoré vedú k zníženiu aktivity enzýmu a slabej fenotyp metabolizátora (Jarrar a Lee 2014). V prípade génu CYP3A4 je známych 26 polymorfných alel a najčastejšie sú CYP3A4*2, CYP3A4*11, CYP3A4*12, CYP3A4*17, čo má za následok zníženú aktivitu enzýmu (Werk a Cascorbi 2014). Bohužiaľ, zatiaľ nie sú dostupné žiadne informácie o účinku týchto SNP na CBD PK u ľudí. Rodina enzýmov UDP-glukuronyltransferáza (UGT) sa tiež podieľa na biotransformácii CBD (Stout a Cimino 2014), najmä UGT1A9, UGT2B7 a UGT2B17. Dôležité SNP v géne UGT1A9 , ako napríklad UGT1A9 *3, *4 a UGT1A9 *5, vedú k zníženiu alebo potlačeniu enzymatickej aktivity (Olson et al. 2009). Glukuronidácia CBD má však menšiu úlohu pri celkovej eliminácii lieku (Mazur et al. 2009), preto je nepravdepodobné, že by genetické varianty v enzýmoch UGT vo väčšej miere ovplyvňovali CBD PK.

Cieľ

V tomto prehľade sme systematicky získali a kriticky vyhodnotili dostupné dôkazy týkajúce sa imunitných účinkov a aktivity modifikujúcej ochorenie CBD pri SM a pri experimentálnej autoimunitnej encefalomyelitíde (EAE), jej predklinickom zvieracom modeli, aby sme poskytli aktuálny stav. kompendium imunomodulačného potenciálu CBD pri SM.

Stratégia vyhľadávania

Tento systematický prehľad bol vykonaný v súlade s vyhlásením PRISMA (Moher et al. 2009). Algoritmus vyhľadávania bol získaný spojením výrazov súvisiacich s „kanabidiol“ s výrazmi súvisiacimi s „sklerózou multiplex“ alebo „experimentálnou alergickou encefalomyelitídou“, ako je uvedené v tabuľketabuľka 2,2a vyhľadávanie sa potom uskutočnilo v databázach PubMed, Scopus a Web of Science (obr. 2). Referencie identifikované týmto procesom boli následne naskenované na výberové kritériá. Kritériá zaradenia zahŕňali štúdie periférnych a centrálnych imunitných účinkov CBD, či už čistého alebo v botanických extraktoch, samostatne alebo spolu s inými liekmi. Vylúčené témy zahŕňali prehľadné články, duplikáty a štúdie syntetických analógov alebo metabolitov CBD. Potom sa v referenčných zoznamoch zahrnutých článkov preverili ďalšie správy. Neuplatnili sa ani jazykové ani ročné obmedzenia a boli zahrnuté všetky správy vydané v období do 29. júla 2020.

Výsledky

Naše literárne vyhľadávanie viedlo k celkovo 1808 správam. Po skríningu relevantných názvov a abstraktov bolo 29 prác posúdených z hľadiska vhodnosti plného textu a 26 štúdií bolo nakoniec zaradených do prehľadu (obr.(obr. 2).2). Všetky preverené záznamy sú uvedené ako doplnkový materiál (doplnková tabuľka 1).

Predklinické štúdie

Našli sme celkovo 20 in vivo a ex vivo / in vitro štúdií CBD v predklinických modeloch SM (tabuľka (Tabuľka 3).3). Väčšina štúdií na zvieratách sa uskutočnila na (MOG35–55)-indukovanej EAE u myši C57BL/6J. Jednotlivé štúdie sa však uskutočnili aj na EAE indukovanom u myši pomocou MSCH (Buccellato et al. 2011 ; Duchi et al. 2013), PLP 139–151 (Gallily a Yekhtin 2019), TMEV (Mecha et al. 2013) a kuprizón (Sajjadian et al. 2017). V jednej štúdii sa použili myši C57BL/6 J s adoptívne preneseným EAE (González-García et al. 2017) a ďalšia štúdia sa uskutočnila na potkanoch Lewis s EAE indukovanou proteínom gp (69–88) (Zhou et al. 2019)

CBD bolo podávané ip v 12 z 15 štúdií, najčastejšie v dávke 5 mg/kg/deň (6 štúdií), avšak aj do 20 mg/kg/deň (Elliott et al. 2018), s veľmi variabilnými režimami , pričom podávanie začína okamžite až dokonca 32–68 dní po indukcii EAE (Buccellato et al. 2011) a trvá 3 až 60 dní (Gallily a Yekhtin 2019). V niektorých štúdiách sa CBD podávalo perorálnou sondou (Nichols et al. 2020 ; Zhou et al. 2019), subkutánne alebo intranazálne (Duchi et al. 2013), alebo dokonca ako krém 1% aplikovaný na dolné končatiny (Giacoppo et al. 2015). Vo väčšine prípadov sa CBD podávalo ako čistá látka (12 štúdií), v niektorých prípadoch sa však podávalo ako extrakt z kanabisu spolu s Δ^9 -THC v rôznych pomeroch (Al-Ghezi a kol. 2019a , b ; Moreno-Martet a kol . 2015 ; Buccellato a kol. 2011 ; Gallily a Yekhtin 2019 ; Zhou a kol. 2019).

Napriek takejto heterogenite bola liečba CBD konzistentne účinná, čo zvyčajne viedlo k zníženiu závažnosti EAE, vrátane oneskoreného nástupu symptómov, oslabenia klinických príznakov a zníženej progresie ochorenia. Mnohé štúdie tiež uviedli zlepšenú histológiu CNS so zníženým neurozápalom, aktiváciou mikroglia a periférnou infiltráciou monocytov a lymfocytov, ako aj zníženou demyelinizáciou.

Experimentálne dôkazy o biologických mechanizmoch prispievajúcich k priaznivým účinkom vyvolaným CBD v EAE konzistentne poukazovali na zníženie prozápalových cytokínov, ako sú IL-17A, IFN- γ , TNF- α , IL-6 a IL-1b, a zvýšenie protizápalových cytokíny ako IL-4, IL-10 a TGF- β (Nichols a kol. 2020 ; Al-Ghezi a kol. 2019a , b ; Elliott a kol. 2018 ; Giacoppo a kol. 2017 ; Giacoppo a kol.; 2017 ; Giacoppo a kol.; al. a kol. 2015 ; Duchi a kol. 2013 ; Zhou a kol. 2019), ako aj na indukciu imunosupresívnej MDSC (Al-Ghezi a kol. 2019a ; Elliott a kol. 2018). Len veľmi málo štúdií sa zaoberalo otázkou cieľových receptorov zapojených do účinkov CBD (Moreno-Martet et al. 2015 ; Al-Ghezi et al. 2019b).

Jedna štúdia (Gallily a Yekhtin 2019) porovnávala CBD s anti-MS liekom glatiramer, čo ukazuje, že boli účinné v rovnakej miere pri znižovaní EAE.

Predklinické skúmanie CBD v EAE zahŕňalo aj sedem štúdií vykonaných na ex vivo / in vitro modeloch encefalitogénnych lymfocytov (tabuľka (Tabuľka 3),3), všetky založené na T bunkách z lymfatických uzlín alebo sleziny myší s (MOG 35–55) indukovanou EAE, s výnimkou jednej, ktorá používala astrocyty z myší TMEV-IDD SJL/J (Mecha et al. 2013). CBD sa vždy používalo v koncentráciách v rozmedzí od 0,1 do 10 μ M, čo zvyčajne viedlo k zníženiu proliferácie a zvýšenej apoptóze buniek, ako aj k inhibícii prozápalových a aktivácii protizápalových dráh. Len niekoľko štúdií skúmalo molekulárne ciele sprostredkujúce účinky CBD. Kozela a spol. vylúčil príspevok buď CB1, CB2, 5-HT1A, TRPV1 alebo PPAR γ v CBD-dependentnom znížení sekrécie IL-17 z T buniek (Kozela et al. 2013), alebo CB1 alebo CB2 v CBD-dependentnej inhibícii T buniek proliferácia (Kozela et al. 2011). Žiadne zapojenie receptorov GPR55, CB1 alebo CB2 neuviedli ani González-García et al. (2017), ktorí študovali CBD-indukovanú inhibíciu MOG 35–55 /IL-12-indukovanej sekrécie IL-6 a zvýšenú apoptózu v myších encefalitogénnych slezinových bunkách, zatiaľ čo Mecha et al. (2013) navrhli príspevok receptorov A2A k zníženiu sekrécie CCL2 z myších astrocytov vyvolanom CBD.

Klinické štúdie

Naše vyhľadávanie poskytlo celkovo šesť štúdií vykonaných u pacientov s MS a/alebo na imunitných bunkách získaných od pacientov (tabuľka (Tabuľka 4)).Z4Z toho štyri štúdie skúmali periférny imunitný profil pacientov liečených rôznymi kanabinoidnými prípravkami, jedna použila CBD v ex vivo kultúrach PBMC od pacientov a jedna urobila oboje.

Z piatich štúdií u pacientov sa tri uskutočnili na malých skupinách pacientov liečených nabiximolmi (špecifický extrakt z kanabisu schválený v roku 2010 ako botanický liek s obchodným názvom Sativex na liečbu spasticity a bolesti pri SM, ktorý je podávaný ústny sprej s obsahom 2,7 mg Δ 9-THC a 2,5 mg CBD na vdychnutie). Všetky tri štúdie boli pozorovacie, nabiximoly sa podávali podľa schválených indikácií počas 4–6 týždňov (Sorosina et al. 2018 ; Santoro et al. 2017 ; Centonze et al. 2009). Ako takých zahŕňali pacientov s rôznymi typmi SM (napríklad RRMS, PPMS, SPMS v štúdii Sorosina et al. (2018)), alebo neliečené aj liečené IFN- β (napríklad v štúdii Santoro et al. (2017)). Žiadna z týchto štúdií neuviedla žiadny významný vplyv na periférnu imunitu a najmä Centonze et al. (2009) zahrnuli podrobné výsledky o imunitnom profile 20 zaradených pacientov, pričom nepreukázali žiadnu modifikáciu frekvencie buniek CD3+, CD14+, CD19+, CD56+, CD4+ alebo CD8+ v periférnej krvi, ako aj žiadnu modifikáciu expresie CB1 alebo CB2 na tie isté bunky. Celkom zaujímavé, Centonze a spol. (2009) tiež neuviedli žiadnu účinnosť nabiximolov na bolesť alebo spasticitu v ich skupine pacientov. V tejto súvislosti Sorosina a kol. (2018) vo svojej štúdii vykonali analýzu pacientov s SM so spasticitou reagujúcich na nabiximoly, pričom v celej krvi zaznamenali upreguláciu génov patriacich do ribozómovej dráhy a downreguláciu génov súvisiacich s imunitným systémom, bunkovou pohyblivosťou/migráciou a nervovým systémom.

Zvyšné dve štúdie sú naopak klinickými štúdiami zameranými na hodnotenie účinkov kanabinoidov na symptómy SM. Ani jedna štúdia nepoužila čisté CBD ako testované liečivo, napriek tomu boli zahrnuté do analýzy, pretože obe používali prípravky obsahujúce významné množstvá CBD a uvádzali údaje o periférnych imunitných funkciách pacientov. Prvá (Killestein et al. 2003) je krížová štúdia zahŕňajúca 16 pacientov s SM (10 so SPMS a 6 s PPMS), ktorí dostávali nasledujúce liečby, každý počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov, oddelených 4-týždňovým vymývaním: dronabinol, C. sativaštandardizovaný extrakt z celej rastliny (obsahujúci THC 2,5 mg a 20–30 % CBD) a placebo. Všetky liečby nemali žiadne účinky ani na frekvenciu cirkulujúcich T a B buniek, monocytov a NK buniek, ani na plazmatické hladiny TNF-a, IL-12p40, IL-12p70 a IL-10, ani na ex vivo proliferáciu T buniek . Je pozoruhodné, že liečba

extraktom z celej rastliny *C. sativa* viedla k zvýšenej produkcii TNF- α v ex vivo LPS-stimulovanej plnej krvi a 7 pacientov s MS s dronabinolom a/alebo extraktom z celej rastliny *C. sativa* skóre nežiaducich účinkov bolo vyššie ako medián mali tiež zvýšenie plazmatického IL-12p40 (Killestein et al. 2003).

Druhá (Katona et al. 2005) uvádza údaje odvodené zo štúdie Cannabinoids in MS (CAMS), veľkej randomizovanej kontrolovanej štúdie na vyhodnotenie terapeutickkej účinnosti kanabinooidov (Zajicek et al. 2005). V pôvodnej štúdii bolo 630 pacientov so stabilnou SM so svalovou spasticitou z 33 centier Spojeného kráľovstva randomizovaných tak, aby dostávali perorálne Δ 9-THC, extrakt z celej rastliny štandardizovaný na Δ 9-THC:CBD 2:1 (0,25:0,125 mg, Cannador) alebo placebo. Výsledky celej štúdie preukázali malý efekt liečby na svalovú spasticitu (Zajicek et al. 2005). Katona a spol. (2005) uvádzajú údaje od 100 z týchto pacientov (74 SPMS a 26 PPMS), ktoré nepreukazujú žiadny vplyv na sérové hladiny IFN- γ , IL-10, IL-12 alebo CRP alebo na frekvenciu cirkulujúcich CD3+ T buniek exprimujúcich IFN- γ .

Štúdie ex vivo / in vitro zahŕňajú správu, ktorá ukazuje, že nabiximols v závislosti od dávky znižuje uvoľňovanie TNF- α , IL-6 a IL-10 v kultivovaných PBMC od zdravých jedincov aj od pacientov s MS, neliečených éterom a liečených nabiximolmi na bolesť a spasticitu (Sorosina et al. 2018), ako aj výskum, ktorý ukazuje, že CBD v rozsahu koncentrácií μ M potláča proliferáciu, znižuje TNF- α -, IFN- γ - a IL-17A-exprimujúce CD3+ T bunky, ako aj IL-2 - a GM-CSF-exprimujúce CD3+ T bunky účinnejšie v bunkách od pacientov s MS ako od zdravých jedincov (Zgair et al. 2017). V oboch štúdiách CBD samostatne (Zgair et al. 2017) alebo spolu s Δ 9-THC (Sorosina et al. 2018), bol aktívny v koncentračnom rozsahu μ M.

Diskusia

Niekoľko línií dôkazov silne podporuje všeobecné imunomodulačné vlastnosti CBD, čo je zavedené protizápalové činidlo, ktoré má dokonca niektoré imunopresívne vlastnosti (prehľad v Nichols a Kaplan (2020) a v Peyravian et al. (2020)). V súlade s takýmito priaznivými predpokladmi naša systematická kontrola získala celkovo 20 in vivo a ex vivo /in vitro štúdie CBD na predklinických modeloch MS, všetky na hľadavcoch a zahŕňajúce niekoľko rôznych zvieracích modelov EAE, konzistentne poukazujúce na to, že CBD je účinný pri znižovaní klinickej a histologickej závažnosti EAE u zvierat, ako aj pri inhibícii relevantných encefalitogénnych bunkových aktivít v modeloch in vitro. Naopak, v klinickom prostredí bolo možné identifikovať len niekoľko štúdií, z ktorých veľká väčšina neuvádza žiadne účinky na imunitné profily alebo funkcie. Takýto veľký rozdiel medzi predklinickými a klinickými štúdiami si vyžaduje starostlivé zváženie, aby sa identifikovali pravdepodobné vysvetlenia.

Väčšina štúdií na zvieratách sa uskutočnila na myšiach C57BL/6J imunizovaných MOG35–55, chronický zvierací model SM, ktorý sa podobá primárne a sekundárne progresívnej SM a ktorý väčšinou zahŕňa CD8+, CD4+, Th17 a regulačné T bunky, B. bunky, ako aj monocyty a makrofágy (Procaccini et al. 2015; Kipp et al. 2017). CBD však bolo účinné aj u myší SJL/J imunizovaných PLP 139–151, ktorý lepšie rekapituluje relapsujúcu-remitujúcu SM, ako aj u myší SJL/J s demyelinizačným ochorením vyvolaným TMEV a u myší C57Bl/6 s demyelinizáciou vyvolanou kuprizónom, ktoré zahŕňajú oligodendrocyty, astrocyty a mikroglie a umožňujú štúdium axonálnych poškodenie a demyelinizačné a remyelinizačné procesy vyvolané zápalom (Procaccini et al. 2015; Kipp et al. 2017). Stručne povedané, účinnosť CBD bola zdokumentovaná na najrelevantnejších zvieracích modeloch SM, ktoré sú reprezentatívne pre

rôzne klinické typy ochorení, zahŕňajú periférne aj centrálné imunitné mechanizmy a sú dobre zavedené na predklinické testovanie terapeutických činidiel.

V porovnaní so štúdiami in vivo na zvieratách je len niekoľko štúdií ex vivo/in vitro s CBD a väčšina z nich sa vykonáva na encefalitogénnych T lymfocytoch z lymfatických uzlín alebo sleziny myší s EAE indukovanou (MOG 35–55). a iba jedna štúdia testovala CBD na astrocytoch myší SJL/J s demyelinizačným ochorením vyvolaným TMEV (Mecha et al. 2013). Zatiaľ teda neexistujú žiadne informácie o možných priamych účinkoch CBD na iné periférne imunitné bunky zapojené do MS, ako sú CD8+ T bunky, B bunky, monocyty a makrofágy, ani na iné imunitné bunky rezidentné v CNS, ako sú oligodendrocyty alebo mikroglie. Okrem toho žiadne štúdie doteraz netestovali CBD na diferenciáciu a funkciu CD4+ T bunkových línií, ako je to, čo vedie k autoimunitě pri MS, ako je Th1 a Th17, alebo hrá ochranné úlohy, ako je Th2 a Treg, napriek predbežným dôkazom, že CBD môže znižovať reguláciu. molekulárne dráhy vedúce k Th17 (Kozela et al. 2016a).

Napriek konzistentným predklinickým dôkazom sú štúdie u pacientov so SM vzácne a ovplyvnené veľkými obmedzeniami, medzi ktoré okrem obmedzených veľkostí vzoriek a usporiadania pozorovaní u väčšiny z nich patrí nedostatok klinicky relevantných cieľov, krátke trvanie liečby a dávky, ktoré pravdepodobne nepostačujú na ovplyvnenie cieľov a mechanizmy zapojené do patogenézy a progresie MS. Na tomto pozadí nie je vôbec prekvapujúce, že výsledky získané u pacientov so SM boli zvyčajne negatívne. V skutočnosti všetkých päť štúdií u pacientov s SM hodnotilo len niekoľko parametrov súvisiacich s periférnym imunitným profilom a funkciou a žiadna z nich nezahŕňala koncové body súvisiace s aktivitou ochorenia a/alebo progresiou invalidity. Aj keď možno tvrdiť, že bez základných modifikácií imunitných funkcií by nenasledovali žiadne klinicky relevantné účinky, 2017 ; Sorosina a kol. 2018). V tejto súvislosti podrobná analýza predklinických štúdií naznačuje, že kľúčovým problémom by mohli byť úrovne dávok CBD. Na zvieracích modeloch boli dávky CBD znižujúce závažnosť EAE konzistentne aspoň 5 mg/kg/deň alebo vyššie. Hoci žiadne štúdie nehodnotili hladiny CBD v plazme a / alebo tkanivách, vzhľadom na to, že liečby sa zvyčajne podávali ip, veľmi hrubý odhad tkanivových (špičkových) koncentrácií môže byť v rozsahu 10–15 μM . Takýto odhad je v súlade s výsledkami z experimentov in vitro, kde sa bežne používalo 0,1–10 μM CBD. Je pozoruhodné, že pri týchto koncentráciách je CBD účinný na encefalitogénne bunky hlodavcov (Kozela et al. 2011 , 2013 , 2015 , 2016a; Mecha a spol. 2013 ; González-García a kol. 2017 ; Yang a kol. 2019), ako aj na T bunkách od zdravých jedincov a pacientov so SM (Zgair et al. 2017 ; Sorosina et al. 2018).

Naopak, v klinických štúdiách boli dávky CBD stále nižšie. V štúdiách, kde sa používali nabiximoly, Centonze a spol. podávali maximálne 40 vstrekov/deň. (2009), zatiaľ čo Sorosina a kol. (2018) a Santoro a kol. (2017) používali nižšie denné dávky. Nabiximols obsahuje 2,5 mg CBD na vdychovanie, čo predstavuje 100 mg/deň (alebo približne 1,4 mg/kg/deň pre 70 kg subjekt). Katona a spol. (2005) podávali extrakt z prírodného kanabisového oleja s maximálnou perorálnou dávkou 0,25 mg/kg/deň $\Delta^9\text{-THC}$. Olejový extrakt obsahuje $\Delta^9\text{-THC}:\text{CBD}$ 2:1, z čoho vyplýva, že maximálna orálna dávka CBD bola 0,125 mg/kg/deň (alebo asi 8,75 mg/deň pre 70-kg subjekt). Nakoniec Killestein a kol. (2003) použili C. sativaextrakt z celej rastliny štandardizovaný na $\Delta^9\text{-THC}$ 2,5 mg/kapsulu, s 20–30 % CBD a podávaný dve kapsuly dvakrát denne, čo spolu tvorí 10 mg/deň $\Delta^9\text{-THC}$ a predpokladané 2–3 mg/ deň CBD. Dostupné farmakokinetické štúdie u ľudí (prehľad Millar et al. 2018) ukazujú, že podávanie CBD, či už orálnym sprejom v dávkach 5 až 20 mg (ale aspoň v jednej štúdii, tiež až do 60–90 mg) alebo perorálne kapsuly obsahujúce 10 mg CBD, konzistentne poskytujú maximálnu plazmatickú

koncentráciu v rozsahu 1–4 ng/ml, čo zodpovedá približne 0,01 μM , teda výrazne pod teoretickými koncentráciami dosiahnutými v štúdiách na zvieratách, a čo je najdôležitejšie, hlboko pod koncentráciami, ktoré sú účinné v modeloch in vitro založených buď na zvieracích alebo ľudských bunkách.

Na základe toho sa navrhuje, aby – aby bolo CBD účinné u ľudí ako imunomodulačné liečivo – by sa mali zvážiť vyššie dávky. Skutočne, aj zo všeobecného hľadiska, ktoré dávky CBD sú účinnejšie pri rôznych chorobných stavoch, zostávajú predmetom diskusie, no nedávny prehľad skúmajúci, aké dávky sa aplikovali v klinickej populácii v rôznych medicínskych kontextoch, ukázal, že CBD bolo dobre tolerované pri perorálnych dávkach do 50 mg/kg/deň (Millar et al. 2019), čo zodpovedá celkovému množstvu 3,5 g/deň pre 70 kg jedinca. Nedávno americký FDA a EMA nedávno schválili CBD (ako Epidiolex[®], GW Pharmaceuticals) na liečbu zriedkavých foriem epilepsie u detí s maximálnymi dávkami 10 mg/kg dvakrát denne. Je pozoruhodné, že nedávna štúdia u detí a dospelých s epilepsiou refraktérnou na liečbu ukázala, že Epidiolex[®] možno bezpečne zvýšiť až na maximálnu dávku 50 mg/kg/deň v závislosti od tolerancie a kontroly záchvatov, s pozitívnou lineárnou koreláciou medzi dávkou CBD (rozsah od 5 do 50 mg/kg/deň) a hladina (rozsah od 7,1 do 1200 ng/ml) (Szaflarski et al. 2019). Koncentrácia 1200 ng/ml zodpovedá približne 3,8 μM , teda celkom blízko k približne 8 μM CBD, čo ukázali Zgair et al. (2017) na potlačenie proliferácie a produkcie prozápalových cytokínov v CD3+ T bunkách od pacientov s MS. Štúdia Szaflarského et al. (2019) by sa preto malo považovať za dôkaz koncepcie, že koncentrácie CBD, ktoré in vitro vykazujú imunomodulačné účinky relevantné pre SM, možno bezpečne dosiahnuť u ľudí za predpokladu, že sa použijú primerané dávky. Štúdium profilu a funkcie periférnej imunity u ľudí s epilepsiou, ktorí dostávajú Epidiolex[®], a najmä u tých, ktorí sú vo vysokých dávkach, by tiež mohlo poskytnúť užitočné informácie na správne navrhnutie klinických štúdií CBD ako imunitného modulátora u pacientov s MS, pokiaľ ide o dávkovacie režimy ako napr. ako aj príslušných sledovaných parametrov.

CBD má komplexný farmakologický profil (tabuľka(Stôl 1),1), avšak molekulárne ciele, na ktoré pôsobí CBD, boli skúmané len v niekoľkých štúdiách a iba na modeloch in vitro založených na bunkách hlodavcov. Dostupné výsledky naznačujú, že sa CB1, CB2, 5-HT1A, TRPV1 alebo PPARy nezúčastňujú na znížení sekrécie IL-17 z T buniek závislom od CBD (Kozela et al. 2013) alebo CB1 alebo CB2 na inhibícii indukovanej CBD. proliferácia T buniek (Kozela et al. 2011) alebo CB1, CB2 alebo GPR55 pri CBD-indukovanej inhibícii MOG 35–55 /IL-12-indukovanej sekrécie IL-6 a zvýšenej apoptóze v myších encefalitogénnych slezinových bunkách (González-García a kol. , 2017). Jediný pozitívny dôkaz, ktorý je v súčasnosti k dispozícii, naznačuje úlohu A2A receptory v CBD-indukovanej redukcii sekrécie CCL2 z myších astrocytov (Mecha et al. 2013). V tejto súvislosti môže byť zaujímavé, že EHP-101, nová chemická entita odvodená od CBD, ktorá pôsobí ako duálny PPARy a CB2 agonista, ako aj aktivátor dráhy hypoxiou indukovaného faktora (HIF), preukázalo anti- zápalové účinky in vitro v myšiacich bunkových líniiach RAW264.7 a BV2 a potkaních primárnych mikrogliových bunkách a na zníženie závažnosti EAE u myší C57BL/6 J buď s (MOG35–55) indukovanou EAE alebo s demyelinizáciou indukovanou kuprizónom ako v modeli myši TMEV-IDD SJL/J (Navarrete et al. 2018 , 2020). Ako celok dostupné dôkazy neumožňujú žiadny zmysluplný záver o molekulárnych cieľoch podieľajúcich sa na účinkoch CBD v EAE a možno aj pri SM, pokiaľ zjavne nemožno jeho terapeutický potenciál vysvetliť len pomocou jediného cieľa. Medzitým dôkazy o aktivite syntetických derivátov CBD, ako sú HU-446 a HU-465, ktoré majú inhibičné účinky na encefalitogénnu MOG 35–55 -špecifickú T bunkovú líniu z lymfatických uzlín myší C57BL/6 (Kozela et al. 2016b), zdôrazňujú význam CBD aj ako molekulárneho skeletu na vývoj nových liekov zameraných na imunitný systém.

Stručne povedané, dostupné predklinické dôkazy na modeloch EAE na hlodavcoch silne podporujú CBD ako účinný imunomodulačný a chorobu modifikujúci liek, hoci jeho bunkové a molekulárne ciele zostávajú do značnej miery nepreskúmané. Na rozdiel od toho, napriek zavedenému používaniu liekov obsahujúcich CBD pri SM, dôkazy u pacientov sú obmedzené a zvyčajne negatívne, pravdepodobne spôsobené najmä neadekvátnymi terapeutickými režimami, pokiaľ ide o dávku aj trvanie. Výskumný program zameraný na správne posúdenie CBD ako imunomodulačného lieku pre SM by mal v prvom rade zahŕňať podrobnú charakteristiku účinkov CBD na kľúčové bunkové a molekulárne mechanizmy zapojené do patogenézy a progresie SM, vrátane napríklad: (i) periférna aktivácia prozápalových T buniek vyplývajúca z ich interakcie s bunkami prezentujúcimi antigén, ako sú makrofágy; (ii) migrácia aktivovaných T buniek cez hematoencefalickú bariéru, sprostredkovaná adhéznymi molekulami, proteázami a chemokínmi; (iii) reaktivácia T buniek v CNS prostredníctvom interakcie s mikrogliami, s následnou sekréciou prozápalových cytokínov, ako je IFN- γ alebo IL-2, čo vedie k aktivácii makrofágov, iných T buniek a B buniek; (iv) zápalom indukované poškodenie oligodendrocytov, ktoré vedie k deštrukcii myelínového obalu cytotoxickými mediátormi, ako sú TNF- α a oxidačné radikály; (v) diferenciácia B buniek na plazmatické bunky, secernujúce demyelinizačné protilátky, ktoré následne priťahujú makrofágy a spúšťajú komplementovú kaskádu (Yamout a Alroughani (iii) reaktivácia T buniek v CNS prostredníctvom interakcie s mikrogliami, s následnou sekréciou prozápalových cytokínov, ako je IFN- γ alebo IL-2, čo vedie k aktivácii makrofágov, iných T buniek a B buniek; (iv) zápalom indukované poškodenie oligodendrocytov, ktoré vedie k deštrukcii myelínového obalu cytotoxickými mediátormi, ako sú TNF- α a oxidačné radikály; (v) diferenciácia B buniek na plazmatické bunky, secernujúce demyelinizačné protilátky, ktoré následne priťahujú makrofágy a spúšťajú komplementovú kaskádu (Yamout a Alroughani (iii) reaktivácia T buniek v CNS prostredníctvom interakcie s mikrogliami, s následnou sekréciou prozápalových cytokínov, ako je IFN- γ alebo IL-2, čo vedie k aktivácii makrofágov, iných T buniek a B buniek; (iv) zápalom indukované poškodenie oligodendrocytov, ktoré vedie k deštrukcii myelínového obalu cytotoxickými mediátormi, ako sú TNF- α a oxidačné radikály; (v) diferenciácia B buniek na plazmatické bunky, secernujúce demyelinizačné protilátky, ktoré následne priťahujú makrofágy a spúšťajú komplementovú kaskádu (Yamout a Alroughani čo vedie k deštrukcii myelínovej pošvy cytotoxickými mediátormi, ako sú TNF- α a oxidačné radikály; (v) diferenciácia B buniek na plazmatické bunky, secernujúce demyelinizačné protilátky, ktoré následne priťahujú makrofágy a spúšťajú komplementovú kaskádu (Yamout a Alroughani čo vedie k deštrukcii myelínovej pošvy cytotoxickými mediátormi, ako sú TNF- α a oxidačné radikály; (v) diferenciácia B buniek na plazmatické bunky, secernujúce demyelinizačné protilátky, ktoré následne priťahujú makrofágy a spúšťajú komplementovú kaskádu (Yamout a Alroughani2018 ; Hemmer a kol. 2002). Zatiaľ existujú len fragmentárne dôkazy, takmer len v T bunkách a väčšinou na modeloch hlodavcov, a je potrebné oveľa viac práce, predovšetkým v ľudských bunkách. Najdôležitejšie a naliehavšie potreby sa však týkajú vývoja dobre navrhnutých klinických skúšok zameraných na testovanie primeraných dávok CBD na klinicky relevantné koncové body účinnosti V skutočnosti na základe dostupných farmakokinetických a terapeutických štúdií pri iných chorobných stavoch, a najmä pri epilepsii, dávkach vyššie ako tie, ktoré sa používajú doteraz, by sa mali testovať, aby sa správne zhodnotil imunomodulačný potenciál CBD pri SM. Budúce štúdie by mali vždy zahŕňať starostlivé monitorovanie plazmatickej koncentrácie vo vzťahu k dávkovacím režimom, aby sa zhromaždili kľúčové informácie, ktoré umožnia vysporiadať sa s inherentnou farmakokinetickou heterogenitou CBD, čo je pravdepodobne aspoň čiastočne spôsobené farmakogenetickými faktormi. Najdôležitejšie je, že takéto skúšania by mali zahŕňať ako primárne koncové body účinnosti klinicky relevantné merania aktivity ochorenia a/alebo progresie postihnutia, alebo aspoň dôkazy o aktivite ochorenia, relapsoch a progresii podľa magnetickej rezonancie, neurologické hodnotiace stupnice, miery kognitívnej poruchy,

únavy. stupnice podľa hodnotenia pacienta a lekára, ako aj výsledky hlásené pacientom (CHMP,2015). Napriek tomu, aj na základe doteraz dostupných obmedzených dôkazov, sa CBD javí ako veľmi sľubný liek s významným imunomodulačným a chorobu modifikujúcim potenciálom pre SM, pričom ďalšie výhody spočívajú v jeho dobre zavedenom profile bezpečnosti a znášanlivosti.

Referencie

- Al-Ghezi ZZ, Busbee PB, Alghetaa H, Prakash S, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Combination of cannabinoids, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), mitigates experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by altering the gut microbiome. *Brain Behav Immun.* 2019;82:25–35. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Al-Ghezi ZZ, Miranda K, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Combination of cannabinoids, delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, ameliorates experimental multiple sclerosis by suppressing neuroinflammation through regulation of miRNA-mediated signaling pathways. *Front Immunol.* 2019;10:1921. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Andre CM, Hausman J-F, Guerriero G. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Front Plant Sci.* 2016;7:19. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. *Antioxidants (Basel)* 2019;9:21. [Google Scholar]
- Babalonis S, Haney M, Malcolm RJ, Lofwall MR, Votaw VR, Sparenborg S, Walsh SL. Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Drug Alcohol Depend.* 2017;172:9–13. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Banwell E, Pavisian B, Lee L, Feinstein A. Attitudes to cannabis and patterns of use among Canadians with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;10:123–126. [PubMed] [Google Scholar]
- Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Zuardi AW, Crippa JAS. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf.* 2011;6:237–249. [PubMed] [Google Scholar]
- Brenton JN, Schreiner T, Karoscik K, Richter M, Ferrante S, Waldman A, Banwell B. Attitudes, perceptions, and use of marijuana in youth with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2018;265:417–423. [PubMed] [Google Scholar]
- Buccellato E, Carretta D, Utana A, Cavina C, Speroni E, Grassi G, Candeletti S, Romualdi P. Acute and chronic cannabinoid extracts administration affects motor function in a CREAE model of multiple sclerosis. *J Ethnopharmacol.* 2011;133:1033–1038. [PubMed] [Google Scholar]
- Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem.* 2015;23:1377–1385. [PubMed] [Google Scholar]
- Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S, Avolio C, Serviddio G. From Cannabis sativa to cannabidiol: promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. *Front Pharmacol.* 2020;11:124. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Centonze D, Mori F, Koch G, Buttari F, Codecà C, Rossi S, Cencioni MT, Bari M, Fiore S, Bernardi G, Battistini L, Maccarrone M. Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2009;30:531–534. [PubMed] [Google Scholar]
- Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Cannabidiol: a new hope for patients with Dravet or Lennox-Gastaut syndromes. *Ann Pharmacother.* 2019;53:603–611. [PubMed] [Google Scholar]
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2

- Costiniuk CT, Jenabian MA. Acute inflammation and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection: cannabidiol as a potential anti-inflammatory treatment? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:63–65. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26:27–40. [PubMed] [Google Scholar]
- Duchi S, Ovadia H, Touitou E. Nasal administration of drugs as a new non-invasive strategy for efficient treatment of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2013;258:32–40. [PubMed] [Google Scholar]
- Elliott DM, Singh N, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Cannabidiol attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis through induction of myeloid-derived suppressor cells. *Front Immunol.* 2018;9:1782. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Esposito G, Filippis DD, Cirillo C, Iuvone T, Capoccia E, Scuderi C, Steardo A, Cuomo R, Steardo L. Cannabidiol in inflammatory bowel diseases: a brief overview. *Phytother Res.* 2013;27:633–636. [PubMed] [Google Scholar]
- Gallily R, Yekhtin Z. Avidel Cannabis extracts and cannabidiol are as efficient as Copaxone in suppressing EAE in SJL/J mice. *Inflammopharmacology.* 2019;27:167–173. [PubMed] [Google Scholar]
- Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, Aslani S. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res.* 2019;68:25–38. [PubMed] [Google Scholar]
- Giacoppo S, Galuppo M, Pollastro F, Grassi G, Bramanti P, Mazzon E. A new formulation of cannabidiol in cream shows therapeutic effects in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Daru.* 2015;23:48. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Giacoppo S, Pollastro F, Grassi G, Bramanti P, Mazzon E. Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis. *Fitoterapia.* 2017;116:77–84. [PubMed] [Google Scholar]
- Gonçalves ED, Dutra RC. Cannabinoid receptors as therapeutic targets for autoimmune diseases: where do we stand? *Drug Discov Today.* 2019;24:1845–1853. [PubMed] [Google Scholar]
- González-García C, Torres IM, García-Hernández R, Campos-Ruiz L, Esparragoza LR, Coronado MJ, García Grande A, García-Merino A, Sánchez López AJ. Mechanisms of action of cannabidiol in adoptively transferred experimental autoimmune encephalomyelitis. *Exp Neurol.* 2017;298(Pt A):57–67. [PubMed] [Google Scholar]
- Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3:291–301. [PubMed] [Google Scholar]
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:3473–3478. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Hryhorowicz S, Walczak M, Zakerska-Banaszak O, Słomski R, Skrzypczak-Zielińska M. Pharmacogenetics of cannabinoids. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;43:1–12. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, Russo E, Whalley BJ, Di Marzo V, Stephens GJ. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol

(CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5:1131–1141. [PubMed] [Google Scholar]

- Iffland K, Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2:139–154. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Jarrar YB, Lee SJ. Molecular functionality of CYP2C9 polymorphisms and their influence on drug therapy. *Drug Metabol Drug Interact*. 2014;29:211–220. [PubMed] [Google Scholar]
- Kathmann M, Flau K, Redmer A, Tränkle C, Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmied Arch Pharmacol*. 2006;372:354–361. [PubMed] [Google Scholar]
- Katona S, Kaminski E, Sanders H, Zajicek J. Cannabinoid influence on cytokine profile in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2005;140:580–585. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Khatami F, Mohajeri-Tehrani MR, Tavangar SM. The importance of precision medicine in type 2 diabetes mellitus (T2DM): from pharmacogenetic and pharmacoepigenetic aspects. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19:719–731. [PubMed] [Google Scholar]
- Killestein J, Hoogervorst ELJ, Reif M, Blauw B, Smits M, Uitdehaag BMJ, Nagelkerken L, Polman CH. Immunomodulatory effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2003;137:140–143. [PubMed] [Google Scholar]
- Kipp M, Nyamoya S, Hochstrasser T, Amor S. Multiple sclerosis animal models: a clinical and histopathological perspective. *Brain Pathol*. 2017;27:123–137. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:400–411. [PubMed] [Google Scholar]
- Kozela E, Lev N, Kaushansky N, Eilam R, Rimmerman N, Levy R, Ben-Nun A, Juknat A, Vogel Z. Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. *Br J Pharmacol*. 2011;163:1507–1519. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Kozela E, Juknat A, Kaushansky N, Rimmerman N, Ben-Nun A, Vogel Z. Cannabinoids decrease the Th17 inflammatory autoimmune phenotype. *J Neuroimm Pharmacol*. 2013;8:1265–1276. [PubMed] [Google Scholar]
- Kozela E, Juknat A, Kaushansky N, Ben-Nun A, Coppola G, Vogel Z. Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid, leads to EGR2-dependent anergy in activated encephalitogenic T cells. *J Neuroinflammation*. 2015;12:1. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Kozela E, Ana Juknat A, Gao F, Kaushansky N, Coppola G, Vogel Z. Pathways and gene networks mediating the regulatory effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, in autoimmune T cells. *J Neuroinflammation*. 2016;13:136. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Kozela E, Haj C, Hanuš L, Chourasia M, Shurki A, Juknat A, Kaushansky N, Mechoulam R, Vogel Z. HU-446 and HU-465, derivatives of the non-psychoactive cannabinoid cannabidiol, decrease the activation of encephalitogenic T cells. *Chem Biol Drug Des*. 2016;87:143–153. [PubMed] [Google Scholar]
- Lim K, See YM, Lee J. A systematic review of the effectiveness of medical Cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15:301–312. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Loraschi A, Bellantonio P, Bortolon F, Capra R, Cavalla P, Costantino G, Lugaresi A, Martinelli V, Marrosu MG, Patti F, Rottoli M, Salvetti M, Sola P, Solaro C, Klersy C, Marino F, Zaffaroni M,

Cosentino M. Use of herbal remedies by multiple sclerosis patients: a nation-wide survey in Italy. *Neurol Sci.* 2016;37:613–622. [PubMed] [Google Scholar]

- Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacogenetics of new analgesics. *Br J Pharmacol.* 2011;163:447–460. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Lowin T, Schneider M, Pongratz G. Joints for joints: cannabinoids in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31:271–278. [PubMed] [Google Scholar]
- Mazur A, Lichti CF, Prather PL, Zielinska AK, Bratton SM, Gallus-Zawada A, Finel M, Miller GP, Radomin'ska-Pandya A, Moran JH. Characterization of human hepatic and extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in the metabolism of classic cannabinoids. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:1496–1504. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Mecha M, Feliú A, Iñigo PM, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Guaza C. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: a role for A2A receptors. *Neurobiol Dis.* 2013;59:141–150. [PubMed] [Google Scholar]
- Mechoulam R, Shani A, Edery H, Grunfeld Y. Chemical basis of hashish activity. *Science.* 1970;169:611–612. [PubMed] [Google Scholar]
- Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Front Pharmacol.* 2018;9:1365. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:1888–1900. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Moreno-Martet M, Feliú A, Espejo-Porrás F, Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, Fernández-Ruiz J, Guaza C, de Lago E. The disease-modifying effects of a Sativex-like combination of phytocannabinoids in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis are preferentially due to Δ^9 -tetrahydrocannabinol acting through CB1 receptors. *Mult Scler Rel Dis.* 2015;4:505–511. [PubMed] [Google Scholar]
- Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front Mol Neurosci.* 2019;11:487. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Navarrete C, Carrillo-Salinas F, Palomares B, Mecha M, Jiménez-Jiménez C, Mestre L, Feliú A, Bellido ML, Fiebich BL, Appendino G, Calzado MA, Guaza C, Muñoz E. Hypoxia mimetic activity of VCE-004.8, a cannabidiol quinone derivative: implications for multiple sclerosis therapy. *J Neuroinflammation.* 2018;15:64. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Navarrete C, García-Martin A, Garrido-Rodríguez M, Mestre L, Feliú A, Guaza C, Calzado MA, Muñoz E. Effects of EHP-101 on inflammation and remyelination in murine models of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2020;143:104994. [PubMed] [Google Scholar]
- NCT02116010. ClinicalTrials.gov (n.d.) Pharmacogenetics of cannabinoid response. Accessed December 15, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00678730?term=NCT00678730&draw=2&rank=1>
- NCT02492074. ClinicalTrials.gov (n.d.) Gene-environment-interaction: influence of the COMT genotype on the effects of different cannabinoids – a PET study. Accessed December 15, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02492074?term=NCT02492074&draw=2&rank=1>
- Nichols JM, Kaplan BLF. Immune responses regulated by cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5:12–31. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

- Nichols JM, Kummari E, Sherman J, Yang E-J, Dhital S, Gilfeather C, Yray G, Morgan T, Kaplan BLF (2020) CBD suppression of EAE is correlated with early inhibition of splenic IFN- γ + CD8+ T cells and modest inhibition of neuroinflammation. *J Neuroimm Pharmacol*. 10.1007/s11481-020-09917-8(online-ahead-of-print) [PMC free article] [PubMed]
- O'Sullivan SE, Sun Y, Bennett AJ, Randall MD, Kendall DA. Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur J Pharmacol*. 2009;612:61–68. [PubMed] [Google Scholar]
- Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:752–759. [PubMed] [Google Scholar]
- Olson KC, Dellinger RW, Zhong Q, Sun D, Amin S, Spratt TE, Lazarus P. Functional characterization of low-prevalence missense polymorphisms in the UDP-glucuronosyltransferase 1A9 gene. *Drug Metab Dispos*. 2009;37:1999–2007. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Pertwee RG. The diverse CB 1 and CB 2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153:199–215. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Peyravian N, Deo S, Daunert S, Jimenez JJ. Cannabidiol as a novel therapeutic for immune modulation. *Immunotargets Ther*. 2020;9:131–140. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Procaccini C, De Rosa V, Pucino V, Formisano L, Matarese G. Animal models of multiple sclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2015;759:182–191. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Rahimi A, Faizi M, Talebi F, Noorbakhsh F, Kahrizi F, Naderi N. Interaction between the protective effects of cannabidiol and palmitoylethanolamide in experimental model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *Neuroscience*. 2015;290:279–287. [PubMed] [Google Scholar]
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378:169–180. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Ribeiro A, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, Vitoretto LB, Mariano-Souza DP, Quinteiro-Filho WM, Akamine AT, Almeida VI, Quevedo J, Dal-Pizzol F, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA, Palermo-Neto J. Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. *Eur J Pharmacol*. 2012;678:78–85. [PubMed] [Google Scholar]
- Rui-Jian Y, Ting-Ting L, Yi-Fang W, Wei-Shan C. Single nucleotide polymorphisms of ABCB1 gene and response to etanercept treatment in patients with ankylosing spondylitis in a Chinese Han population. *Med (Baltimore)* 2017;96:e5929. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res*. 2005;30:1037–1043. [PubMed] [Google Scholar]
- Sajjadian M, Ragerdi Kashani I, Pasbakhsh P, Hassani M, Ameneh Omid A, Takzare N, Clarner T, Beyer C, Zendedel A. Protective effects of cannabidiol on cuprizone-induced demyelination in C57BL/6 mice. *J Contemp Med Sci*. 2017;3:278–283. [Google Scholar]
- Santoro M, Mirabella M, De Fino C, Bianco A, Lucchini M, Losavio F, Sabino A, Nociti V. Sativex® effects on promoter methylation and on CNR1/CNR2 expression in peripheral blood mononuclear cells of progressive multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2017;379:298–303. [PubMed] [Google Scholar]
- Schabas AJ, Vukojevic V, Taylor C, Thu Z, Badyal A, Chan JK, Devonshire V, Traboulsee A, Sayao AL, Carruthers R. Cannabis-based product use in a multiple sclerosis cohort. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019;5:2055217319869360. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

- Sorosina M, Clarellia F, Ferrè L, Osiceanu AM, Unal NT, Mascia E, Martinelli V, Comi G, Benigni F, Esposito F, Martinelli Boneschi F. Clinical response to nabiximols correlates with the downregulation of immune pathways in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25:e934–e970. [PubMed] [Google Scholar]
- Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2014;46:86–95. [PubMed] [Google Scholar]
- Szaflarski JP, Hernando K, Bebin EM, Gaston TE, Grayson LE, Ampah SB, Moreadith R. Higher cannabidiol plasma levels are associated with better seizure response following treatment with a pharmaceutical grade cannabidiol. *Epilepsy Behav.* 2019;95:131–136. [PubMed] [Google Scholar]
- Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison GA. Phase, I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. *CNS Drugs.* 2018;32:1053–1067. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2018;391:1622–1636. [PubMed] [Google Scholar]
- Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96:340–348. [PubMed] [Google Scholar]
- Yadav V, Bever C, Jr, Bowen J, Bowling A, Weinstock-Guttman B, Cameron M, Bourdette D, Gronseth GS, Narayanaswami P. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014;82:1083–1092. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2018;38:212–225. [PubMed] [Google Scholar]
- Yang X, Bam M, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Cannabidiol regulates gene expression in encephalitogenic T cells using histone methylation and noncoding RNA during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Sci Rep.* 2019;9:1–10. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, Nunn AJ, Teare LJ, Fox PJ, Thompson AJ. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1664–1669. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Zgair A, Lee JB, Wong JCM, Taha DA, Aram J, Di Virgilio D, McArthur JW, Cheng Y-K, Hennig IM, Barrett DA, Fischer PM, Constantinescu CS, Gershkovich P. Oral administration of cannabis with lipids leads to high levels of cannabinoids in the intestinal lymphatic system and prominent immunomodulation. *Sci Rep.* 2017;7:14542. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Zhou T, Ahmad TK, Alrushaid S, Pozdirca M, Ethans K, Intrater H, Le T, Burczynski F, Kong J, Namaka M. Therapeutic impact of orally administered cannabinoid oil extracts in an experimental autoimmune encephalomyelitis animal model of multiple sclerosis. *Biochemi and Biophys Res Commun.* 2019;516:373–380. [PubMed] [Google Scholar]
- Zurier RB, Burstein SH. Cannabinoids, inflammation, and fibrosis. *FASEB J.* 2016;30:3682–3689. [PubMed] [Google Scholar]