

Kannabinoide berriak: segurtasun eta eraginkortasun terapeutikoaren bila

(New cannabinoids:
searching for safety and therapeutic efficacy)

*Erik Aostri, Joseba Pineda, Aitziber Mendiguren**

Farmakologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU)

* aitziber.mendiguren@ehu.eus

DOI: 10.1387/ekaia.16320

Jasoa: 2016-05-11

Onartua: 2016-07-27

Laburpena: *Cannabis sativa* landarean kannabidiola, kannabigerola edo Δ^9 -tetrahidrokannabibarina bezalako kannabinoide ez-psikoaktiboak aurki daitezke. Oro har, kannabinoide horiek kannabinoideen hartzailerekiko (CB) afinitate txikia dutenez, ez daukate kannabinoide klasikoek (bereziki Δ^9 -THCak) duten aktibitate psikoaktiboa. Gizakietan eta animalietan kannabinoide ez-psikoaktiboekin egindako lehenengo ikerketek horien propietate terapeutikoak frogatu dituzte. Efektu horiek azaltzeko itu eta mekanismo desberdinak proposatu dira, besteak beste, hartzaille serotonergikoen aktibazioa edota entzima desberdinen modulazioa.

Hitz gakoak: kannabidiola, kannabigerola, Δ^9 -tetrahidrokannabibarina, kannabinoide, 5-HT_{1A} hartzaila.

Abstract: *Cannabis sativa* plant contains non-psychoactive phytocannabinoids including cannabidiol, cannabigerol or Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. Unlike classical cannabinoids (i.e Δ^9 -THC) most of these compounds bind with low affinity to cannabinoid receptors (CB), which seems to be the reason for their lack of psychoactive effect. Preliminary studies performed in humans and animals demonstrated that these cannabinoids have therapeutic properties. Different targets and mechanisms have been proposed to explain their effects such as activation of serotonergic receptors or modulation of different enzymes.

Keywords: cannabidiol, cannabigerol, Δ^9 -tetrahydrocannabivarin, cannabinoid, 5-HT_{1A} receptor.

1. SARRERA

Cannabis sativa landareak 525 konposatu kimiko ezberdin ekoizten ditu [1]. Horietatik kannabinoide izeneko azido karboxilikoak konposatu ugarienetarikoak dira. Gizakiak, kannabisaren kontsumoaren bitartez, luzaroan baliatu ditu kannabinoideen propietateak horien presentzia ere ezagutu gabe. Izan ere, kannabisari antzinatik esleitu zaizkio propietate analgesiko zein lasaigarriak. Horretaz gain, gosearen eta goitikaren kontrako efektuak edota kognizioaren gaineko efektuak ere egotzi zaizkio [1]. Efektu horiek kannabisaren kannabinoideek giza sistema endogeno bat erregula dezaketelako gertatzen dira. Sistema hori kannabinoideen hartzai-leek (CB hartzai-leek) eta beraiekin lotzen diren barneko konposatuek (endokannabinoideek) osatzen dute. Orain arte bi hartzai-le klonatu dira: CB₁ hartzai-lea eta CB₂ hartzai-lea [2, 3]. CB hartzai-le horien kokapena ugaztunen gorputzean oso zabala da eta, horregatik, hainbat funtzio fisiologiko erregulatzen dituzte. Nerbio-sistema zentrolean (NSZ), CB₁ hartzai-lea ugaria da bereziki gongoil basaletan, garun-azalean, zerebeloko geruza molekularrean eta hipokanpoan [4]. CB₂ hartzai-lea, aldiz, periferikoki kokatzen da batik bat, adibidez, zelula immuneetan [3]. Hartzai-le horiek lotzen dituzten konposatu endogenoei dagokienez, 1992an, Devanek et al.-ek [5] txerriaren garunetik N-arakidonoiletanolnamida (anandamida) deritzon lehenengo barneko kannabinoidea isolatu zuten. Beste endokannabinoide nagusia, 2-arakidonilglicerola (2-AG), txakurraren hesteetatik isolatu zen lehen aldiz 1995ean [6]. Bi endokannabinoide horiek sintesi- eta degradazio-entzimak eta garraiatzaile espezifikoak ere badituzte. Osagai horien guztien elkarlanari esker neuronan, guruan, zelula immuneen eta metabolismoarekin erlazionatuta dauden aktibitateak mantentzen dituzte.

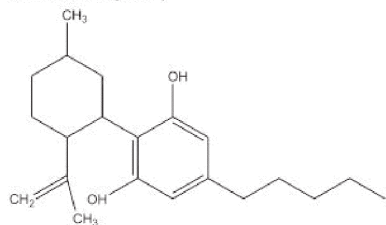
CB hartzai-leak G_{i/o} proteinei atxikita daude; beraz, adelinato ziklasa entzima inhihi dezakete. Horretaz gain, G proteinak barneranzko errektifikatzaileak diren potasio-erretanak (GIRK) aktibatu eta tentsioaren mende-kaltzio-erretanak inhihi ditzake. Neuronen kasuan, erreazio horiek zelularen aktibitate elektrikoa murriztuko dute, ondorioz, zenbait neurotransmisoreren askapena inhihituko da, adibidez, glutamatoarena. Hori dela eta, barneko sistema kannabinoideak neuromodulatzailerik gisa funtziona dezakeela proposatu da, kitzikapen handiegia dagoenean glutamatoaren askapena murriztuz [7]. Kalamuan aurki daitekeen kannabinoide bat Δ⁹-tetrahidrokannabinola da (Δ⁹-THC). Kannabinoide hori CB₁ hartzai-learen aktibatzaile indartsua da eta elkarrekintza hori da, hain zuzen ere, Δ⁹-THC kannabinoideak duen eragin psikoaktiboaren erantzule. Psikoaktibitate horrek arazo etiko zein segurtasun-arazoak dakartza, batez ere sistema honetan eragiten duten farmako berriak merkaturatzeko orduan. Hori dela eta, sistema endokannabinoidea erregulatzen duten konposatu ez-psikoaktiboak ikertzea beharrezkoa da. Kalamuan badaude CB₁ hartzai-lea zuzenean aktibatzen ez duten kannabinoide ez-psikoaktibo batzuk. Hain zuzen ere, arti-

kulu honetan landare jatorriko kannabinoide ez-psikoaktibo ikertuenen ebidentziak bildu nahi izan dira.

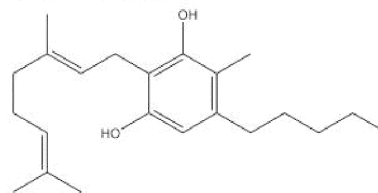
2. KANNABIDIOLA

Kannabidiola (CBD) kalamuak ekoiztutako pentilalkil buztandun terpenofenola da (ikus **1. irudia**), egiturari begiratuta Δ^9 -THCaren antzekoa dena. Kannabinoide horien antzekotasuna dela eta, biak gene beraren alelo ezberdinek kodetutako entzimen produktuak direla ondorioztatzen da. CBDa zein bere forma azidoa (CBDA) kalamuaren andui haritsuetan, kannabinoide ugariak izaten dira. Landarearen kimiotipo batzuetan hain ugaria izateak bere isolatze-prozesua erraztu zuen eta 1963. urterako bere egitura dagoeneko ezaguna zen. Egun, kannabinoiderik ikertuena da animalietan zein *in vitro* ereduatan hartzaile ez-kannabinoideei lotzeko duen gaitasunagatik eta bere toxikotasun eskasagatik.

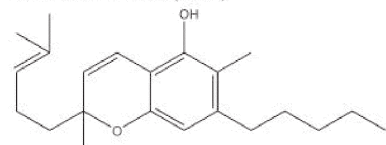
cannabidiol (CBD)



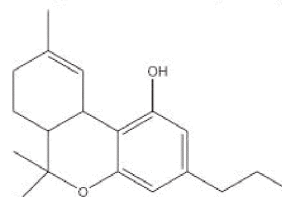
cannabigerol (CBG)



cannabichromene (CBC)



tetrahydrocannabivarin (THCV)



1. irudia. Kalamuan dauden kannabinoide ez-psikoaktibo ikertuenen egitura kimikoak [1].

2.1. Kannabidiola *in vitro* ereduatan eta animalietan

Ezaguna da kannabinoideen psikoaktibitatea CB₁ hartzailearen aktibazioarekin erlazionatzen dela. Kannabinoide ez-psikoaktiboek, oro har, ez dute CB₁ hartzailea zuzenean aktibatzen. CBDaren kasuan, soilik kontzentrazio altuetan desplazatu dezake [³H]CP55940 molekula CB₁ hartzailetik *in*

in vitro [8]. CBDak, aldiz, Δ^9 -THC eta 2-AG kannabinoideek eragindako CB_1 hartzaillearen barneraketa zelularra inhibi dezake [9]. Gainera, WIN-55212 eta CP-55940 agonisten efektuak partzialki blokea ditzakeela ikusi da [10]. Beraz, laborategian ikusitako afinitate eskasak CB_1 hartzaillearen aktibazio zuzena baztertzeko badu ere, CBDak CB_1 hartzaillea nolabait erregula dezake. Hori azaldu ahal izateko, talde batzuek CBDa CB_1 hartzaillearen erregulatzaile alosteriko negatiboa dela proposatu dute [9]. Horrek CBDaren psikoaktibitate eza azalduko luke eta, aldi berean, sistema kannabinoidea erregulatzeko duen gaitasuna.

CBDari efektu farmakologiko desberdinak egotzi zaizkio eta horiek NSZaren erregulazioarekin erlazionatzen dira, adibidez, efektu antiepileptikoa, antsiolitikoa zein antidepresiboa. Antsietatea eta depresioa NSZeko gaixotasun konplexuak dira eta horien jatorria neurotransmisio-sistema desberdinen asaldurarekin lotu da, besteak beste, sistema serotonergikoa-ekin. Ikerketa gehienek CBDaren eragin farmakologikoak neurotransmisio-sistema ezberdinekin erlazionatzen badituzte ere, ebidentzia gehien biltzen dituen sistema serotonergikoa da eta, bereziki, $5-HT_{1A}$ hartzaillea. Izan ere, 2005ean Russok et al.-ek [11] lehen aldiz frogatu zuten CBDak $5-HT_{1A}$ hartzaillea aktiba zezakeela *in vitro*. Arratoiekin egindako portaezako esperimenduek CBDaren efektu antsiolitikoak [12], efektu antidepresiboak [13] eta gosearen eta goitikaren inhibizioak [14, 15] $5-HT_{1A}$ hartzaillearen aktibazioaren bitartez gertatzen direla iradokitzen dute. Era berean, CBDak animalia-ereduetan eragindako efektu motorrak $5-HT_{1A}$ hartzailleekin erlazionatu dira [16].

CBDa eta $5-HT_{1A}$ hartzaillea erlazionatzen dituzten ebidentziak ugariak izan arren, ez dira ezagutzen kannabinoide honek sistema serotonergikoa modulatzeko mekanismo zehatzak. Adibidez, CBDak $5-HT_{1A}$ hartzaillea aktiba dezakeela ikusi da, baina kannabinoide honek ez du (7-[Dipropilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol]) (8-OH-DPAT) agonista espezifikoa $5-HT_{1A}$ hartzailetik desplazatzen *in vitro*. Horregatik, ikertzaile batzuek $5-HT_{1A}$ hartzaillearen zeharkako modulazioa proposatzen dute [15]. Gainera, $5-HT_{1A}$ hartzailleek bideratutako efektuak ez dira beti modu isolatuan gertatzen. Adibidez, CBDak arratoiaren hipokanpoko neurona piramidaletan eragindako inhibizioa CB_1 zein $5-HT_{1A}$ hartzaillearen antagonistekin blokea daiteke [17].

Bestalde, CBDari eragin periferikoak ere egotzi zaizkio. Izan ere, CBDak hodi deferenteko α_1 hartzailleei lotzen zaizkien agonisten efektua murriz dezake. Era berean, ([D-Ala², N-MePhe⁴, Gly-ol]-enkephalin) (DAMGO) agonista opioidearen efektua periferikoki blokeatzen du; beraz, μ hartzaillea ere erregula dezakeela ikusi da [18]. Aurreko guztia kontuan izanik, gero eta argiago dago kannabinoide honen efektuetan hartzaille desberdinek parte hartzen dutela.

CBDaren beste itu bat *transient receptor potential* (TRP) katioi-erretinak dira. Erretin horiek kannabinoideen itu garrantzitsuak dira [19]. Horregatik TRP erretinei hartzaile kannabinoide ionotropiko ere esaten zaie. TRP1A eta TRPV1 erretenekin transfektatutako zeluletan, CBDak hartzaile biak aktiba ditzake eta, aldi berean, TRPM8 bidezko kaltzio-igoera inhihi dezake. Gainera, inhihizio hori gauzatzeko potentzia beste kannabinoideena baino handiagoa da [20, 21]. Hala ere, akzio horien ondorio fisiologikoak zehaztu gabe daude.

Azkenik, zenbait ebidentziaren arabera CBDak entzima ezberdinak ere erregula ditzake, batez ere hanturarekin erlazionatutakoak. Batetik, kannabinoide honek A_2 fosfolipasa (PLA_2) entzima aktibatzen du *in vitro*, prostaglandinen aitzindaria den azido arakidonikoaren ekoizlea hain justu [22]. Bestetik, ziklooxigenasa entzima (COX-1), prostaglandinen sintesi-entzima, esanguratsuki inhihitzen du. Hala ere, zelulekin eginiko saiakeretan, COX-1-aren inhihizioak prostaglandinen sintesiaren % 10eko murrizketa eragiten du soilik [23]. Bi efektu horiek kontrajarriak izan arren, animalia osoan administratzean, CBDak hantura esanguratsuki blokea dezakeela ikusi da [24]. *In vivo* azaltzen den eragin horren arrazoa CBDak barneko sistema kannabinoidean duen efektua izan daiteke. Izan ere, gantz-azidoen amida hidrolasa (FAAH) entzima inhihi dezake, ondorioz, endokannabinoideen degradazioa murriztu [25]. Endokannabinoideek hantura inhihi dezaketenez, mekanismo hori izan daiteke kannabinoide honen hanturaren kontrako eraginaren erantzule. Hala ere, THCarekin ikusi den moduan, hanturaren kontrako efektua eredu batetik bestera asko alda daiteke.

2.2. Kannabidiola gizakietan

Aurretik azaldu den moduan, CBDari eragin farmakologiko desberdinak esleitu zaizkio animalietan. Gizakietan, aldiz, hasieratik bi dira egotzi zaizkion propietate nagusiak: eragin antiepileptikoa eta antsiolitikoa. Horrela, 80ko hamarkadan CBDaren propietate antiepileptikoak baieztatzen zituen lehenengo saio kliniko argitaratu zen [26]. Gaur egun, abian dira 20 saio kliniko baino gehiago munduan zehar. Paradoxikoki, CBDaren efektu antiepileptikoa propietaterik itxaropentsuena eta gizakietan iker-tuena izanik, eragin horren mekanismoa oraindik deskribatu gabe dago. Era berean, CBDaren efektu antsiolitikoari buruzko lehenengo saio kliniko 1982koa da [27] eta saio horrek emaitza esanguratsuak deskribatzen zituen jada. Kasu honetan, ezagunagoa da eragin antsiolitiko horren mekanismoa.

Espanian, 2010. urtetik aurrera osagai moduan CBDa duen medikamentu bat merkaturatuta dago, Sativex (CBD eta Δ^9 -THC konbinaketa) izenekoa. Botika hori esklerosi anizkoitzaren tratamendurako aproposa da eragin antiespasmotikoak dituelako.

3. KANNABIGEROLA

Kannabigerola (CBG) kalamutik 60ko hamarkadan isolatu zen lehen aldiz, baina memento hartan ez-aktibotzat jo zuten [28]. Hori dela eta, CBGaren ituak oraindik deskribatu gabe daude, eta are gutxiago bere efektu fisiologikoak. Hala ere, kannabinoide ez-psikoaktibo batzuen efektu anitzak ikusita, egun berriz ere piztu egin da CBGarekiko interesa. Ziur aski kannabinoide honen ezaugarriak interesgarriena Δ^9 -THCaren eta CBDaren aitzindari molekularra izatea da, eta horrek ematen dion izaera berezia.

3.1. Kannabigerola *in vitro* ereduetan eta animalietan

CBDaren kasuan bezala, CBGa animalietan 5-HT_{1A} hartzailari lotzen zaiola ikusi da [29]. Horrela, arratoien burmuinetatik eratorritako mintzetan CBGak 5-HT_{1A} hartzailaren antagonista gisa jokatzeko duela ikusi da; dirudenez, CB₁ hartzailaren partaidetzarik gabe. Era berean, CBGak CBDaren 5-HT_{1A} bidezko efektuak blokea ditzakeela frogatu da arratoietan [30]. Are gehiago, CBGak depresioaren animalia-ereduetan eragin antidepresiboa du [31] eta baliteke eragin hori 5-HT_{1A} hartzailaren bidez gertatzea. Kannabinoide honek G_{i/o} proteinetara atxikitako hartzailak erregulatzeko duen gaitasuna ikusita, CBGaren eta α_2 hartzailaren arteko interakzioa ere ikertua izan da. Horrela, CBGak arratoien burmuinetatik eratorritako mintzetan α_2 agonista indartsu gisa jokatzeko duela ikusi da. Gainera, animalien hodi deferenteko α_2 hartzailaren bidezko uzkurketak eragin ditzakeela ere ikusi da [29].

Gainerako kannabinoideen moduan, CBGak TRP erretinak ere erregula ditzake *in vitro*. Horrela, CBGak TRPM8 hartzailaren efektua potentzia handiz blokeatzen du [20] eta TRPA1 hartzailaren bidezkoa, berriz, potentzia baxuz aktibatzen du. TRPA1 hartzailaz gain, CBDak moduan, TRPV1 erretinak ere aktiba ditzake *in vitro* [21].

Bestetik, CBGak CB₁ hartzaila partzialki aktiba dezake. Era berean, CB₂ hartzailaren agonista partziala ere bada eta hartzaila horri CB₁ hartzailari baino afinitate handiagoz lotzen zaio [32]. Hori dela eta, CBGaren CB hartzailaren bidezko efektu gehienak periferikoak dira, eta, bereziki, sistema immunologikoan gertatzen dira. Gainera, CBGak sistema endokanabinoidaren entzima katabolikoak ere inhibitzen ditu *in vitro*, sistema endogenoaren tonua igoz [21]. Ebidentzia horiek CBGa sistema endokanabinoidaren zeharkako aktibatzailea dela adierazten dute.

Hala ere, CBGari deskribatu zaion efektu nagusia hanturaren inhibizioa da, itu ezberdinen bitartez gerta daitekeena. Izan ere, hiru entzima ezberdinen aktibitatea erregulatzen du: COX-1/2, PLA₂ eta oxido nitriko sintasa induzigarria (iNOS). COX-1/2 entzimei dagokienez, CBGak bi iso-

formak esanguratsuki inhibi ditzakeela ikusi da *in vitro*, baina horrek ez dirudi zeluletan prostaglandinen ekoizpena nabarmenki aldatzen duenik [23]. Hala ere, beste talde batek E₂ prostaglandinaren ekoizpena esanguratsuki inhibi dezakeela deskribatu du. Ikerketa berean, kontrajarria dirudien arren, CBGak PLA₂ entzima aktibatzeke duen gaitasuna ere azaltzen da [22]. Azkenik, CBGak iNOS genearen adierazpena gutxitzen du koloneko zeluletan eta makrofagoetan, berriz, entzima horren produktua den oxido nitrikoaren ekoizpena [33]. Ondorioz, erantzun immunologikoaren intentsitatea eta horrekin batera hantura ere murrizten ditu. Eragin horri esker CBGak efektu neurobabesgarria izan dezakeela proposatu da, adibidez, Huntington gaixotasunean [34]. Efektu babesgarriaren ekintza-mekanismo zehatzak oraindik ikertzeko daude.

3.2. Kannabigerola gizakietan

CBDaren kasuan ez bezala, CBGaren eragina gizakietan ez da asko ikertu. Izan ere, CBGaren NSZeko eragin gutxi deskribatu dira orain arte. Ondorioz, CBGak NSZeko ohiko gaixotasunentzat izan dezakeen erabilgarritasuna oraindik ez da ezagutzen. Dena dela, animalietan dauden ebidentziak ikusita eta CBG hanturaren inhibitzailea izanik [29, 30], baliteke etorkizunean, gizakietan saio klinikoak egitea eta horien emaitza interesgarriak izatea.

4. Δ⁹-TETRAHIDROKANNABIBARINA (Δ⁹-THCV)

Δ⁹-tetrahidrokannabibarina (Δ⁹-THCV), Δ⁹-THCaren propil analogo bat da, baina funtzionalki oso ezberdina (ikus **1. irudia**). Izan ere, Δ⁹-THCak CB hartzaiak aktibatzen dituen bitartean, Δ⁹-THCVak CB hartzaiaren antagonista modura jokatzen du [35]. CB hartzaiak blokeatzeaz gain, Δ⁹-THCVak kannabinoideen zenbait entzima kataboliko erregulatzen ditu *in vitro* [21]. Gaitasun horri esker, Δ⁹-THCVaren eragin desiragaitzak antagonista klasikoek dituztenak baino ahulagoak dira. Ezaugarri horiengatik gaur egun ikertuenetariko kannabinoidea da.

4.1. Δ⁹-tetrahidrokannabibarina *in vitro* ereduetan eta animalietan

Δ⁹-THCVa CB₁ hartzaiari afinitate handiz lotzen zaio, baina CB₁ hartzaiaren antagonista den heinean, ez du hartzaiaren aktibitate basala aldatzen. Beraz, ez du CB₁ hartzaiaren bidezko eragin psikoaktiborik sortzen, nahiz eta CB₁ agonista ezagunenak hartzaitetik desplazatu ditzakeen [8, 35]. Hau da, funtzionalki Δ⁹-THCVak CB₁ hartzaiaren antagonista neutro gisa jokatzen du. Horrela, CB₁ hartzaiaren antagonista den AM251 farmakoak bezala, arratoietan jangura inhibi dezake [36] edota rimonabant

farmakoaren antzera, 6-hidroxidopaminak induzitutako inhibizio motorra murriztu [37]. Dena dela, Δ^9 -THCVak ez ditu CB_1 hartzaileen antagonista klasikoek eragiten duten goitika eta antsietatea sortarazten [38]. Are gehiago, Rock et al.-ek [39] arratoietan goitika inhibi dezakeela frogatu dute. Antagonista klasikoek eta Δ^9 -THCaren arteko ezberdintasun horien arrazoia da azken horrek sistema endokannabinoideko elementu erregulatzen dituela. Zehazki, kannabinoide honek 2-AG eta anandamidaren degradazio-entzimak inhibitzen ditu, monoazilglicerol lipasa (MAGL) eta FAAH hurrenez hurren. Aldi berean, anandamidaren garraiatzaile zelularra ere inhibi dezake [21]. Hiru efektu horien arteko konbinazioak endokannabinoideen tonu endogenoa handituko luke. Ondorioz, CB_1 hartzaileei lotuz sistema endogenoa blokeatzen duen bitartean, aipatutako entzimetan duen eraginaren bidez sistema endokannabinoidearen tonua igo dezake. Bi mekanismo horien arteko lehia abantaila terapeutiko gisa har daiteke, adibidez, CB_1 blokeoaren bidez efektu antiepileptikoa gertatzea posible da [40] eta eragin horrek albo ondorioz ez izatea endokannabinoideen tonua handitzeagatik.

CB_2 hartzaileari dagokionez ez dago hain argi Δ^9 -THCVak hartzaile hori aktibatzen duen ala ez. Alde batetik, CB_2 hartzailea partzialki aktiba dezakeela ikusi da *in vitro* [41], eta bestetik CB_2 hartzailearen blokeoa ere deskribatu zaio [35]. Bestalde, CB_2 hartzailearen inguruko ebidentziak baino sendoagoak dira TRP hartzaileei buruzko datuak: Δ^9 -THCVak arratoietako TRPA1 eta TRPV2-4 eta gizakietako TRPV1 erretinak aktiba ditzake; TRPM8 erretinak, aldiz, inhibititu egiten ditu [20].

Δ^9 -THCVaren inguruko ebidentzia gehienak sistema endokannabinoideari buruzkoak badira ere, sistema serotonergikoarekiko duen erlazioa ere ikertua izan da. Kannabinoide honek 8-OH-DPATak $5-HT_{1A}$ hartzailea aktibatzeke daukan potentzia handitzen du *in vitro*. Izan ere, kannabinoide honek $5-HT_{1A}$ hartzailea alosterikoki erregula dezakeela iradoki da. Horretaz gain, Δ^9 -THCVak eragin antipsikotikoa du arratoietan eta eragin hori $5-HT_{1A}$ hartzailearen bidez gertatzen da [42]. Azkenik, kannabinoide honek depresioaren animalia-ereduetan (igeriketa behartuaren proban), eragin antidepresiboa duela ere frogatu da [42].

4.2. Δ^9 -tetrahidrokannabibarina gizakietan

Aurretik aipatu den bezala, sistema endokannabinoideak neurotransmisio-sistema ugari erregulatzen ditu, horregatik, tonua txikitu dezaketen antagonistak terapeutikarako arriskutsuak izan daitezke. Horrela, terapeutikan esperientzia negatiboak egon dira CB_1 antagonistekin, hala nola, rimobant farmakoarekin. Farmako hori obesitatearen tratamendurako merkaturatu zuten, baina depresioa eta tendentzia suizidak sortarazten zituenez, merkatutik kendu zen. Hori dela eta, Δ^9 -THCVarekin eginiko saio kliniko

gehienak indibiduo osasuntsuetan egin dira bere segurtasun-profilari erreparatuz, hau da, I faseko saio klinikoak izan dira [43, 44]. Ikerlan horien arabera, Δ^9 -THCVa obesitatearen aurka erabilgarria izan daiteke depresio-rik eragin gabe.

5. **BESTE KANNABINOIDE BATZUK: KANNABIKROMENOA, KANNABINOIDE AHAZTUA**

Cannabis sativa landareak gutxienez dituen 113 kannabinoideetatik, ugarienak eta, ondorioz, isolatzeko errazena direnak ikertu ohi dira. Hala ere, kannabinoide ez-psikoaktiboaren artean badago oso ugaria den eta, aldi berean, gutxi ikertu izan den kannabinoide bat: kannabikromenoa (CBC). Kannabinoide hori CB₁ baino ugariagoa izan daiteke kalamuaren andui psikoaktiboagoetan [45]. Gizakietan bere efektu isolatua deskribatu gabe dagoen arren, animalietan zenbait eragin egotzi zaizkio. Batetik, arratoietan CBCak hantura periferikoa inhihi dezake [46]. Izan ere, CB₁ hartzailerekin afinitate altua ez badu ere, CB₂ hartzailerekin afinitate handiagoz lotzen zaio [32]. Beraz, CB₂ bezala periferikoki aktiboagoa da eta, horregatik, deskribatu zaizkion propietate gehienak sistema immunologikoarekin erlazionatuta daude. Bestetik, 80ko hamarkadatik, animalia-ereduetan propietate analgesikoak ere deskribatu zaizkio [47]. Efektu hori oraindik ez da karakterizatu, baina baliteke TRP erretenen eta CB hartzaileren bidezko efektua izatea [48].

6. **ONDORIOAK**

Sistema endokannabinoidea nerbio-sistema osoan zehar hedatuta dago; horregatik, bere modulazioa interesgarria izan daiteke jatorri anizkoitza daukaten gaixotasunen tratamendurako, esaterako, epilepsiarako zein antsietaterako. Hala ere, agonista zein antagonista kannabinoide seguruak aurkitzeko arazoak daude. Izan ere, CB₁ hartzaileren agonistak psikoaktiboak dira eta CB₁ antagonistek, aldiz, depresioa sortaraz dezakete. Eragin horiek saihesteko eta segurtasuna bermatzeko modu bat izan daiteke sistema kannabinoidearen zeharkako erregulazioa (barneko agonisten sintesia/degradazioa aldatuz edo CB hartzailerekin zeharka modulatu) edota CB hartzailerekin aparteko ituen modulazioa (adibidez, sistema serotonergikoa); kannabinoide ez-psikoaktibo batzuek egiten dutena, hain zuzen ere. Horregatik, ez da harritzekoa azken urteotan kannabinoide horien ikerketek jasan duten gorakada, bereziki hartzailerekin ez kannabinoideen gaineko efektuei begira. Beraz, hurrengo urteetan baliteke kannabinoide horien erabilera kliniko hedatzea.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] PERTWEE R.G. (ed.). 2014. *Handbook of cannabis*. Oxford university press, Erresuma Batua.
- [2] GERARD C.M., MOLLEREAUR C., VASSART G. eta PARMENTIER M. 1991. «Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis». *Biochemical Journal*, **279**, 129-134.
- [3] MUNRO S., THOMAS K.L. eta ABU-SHAAR M. 1993. «Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids». *Nature*, **365**, 61-65.
- [4] HERKENHAM M., LYNN A.B., JOHNSON M.R., MELVIN L.S., DE COSTA B.R. eta RICE K.C. 1991. «Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study». *Journal of Neuroscience*, **11**, 563-583.
- [5] DEVANE W.A., HANUS L., BREUER A., PERTWEE R.G., STENVENSON L.A., GRIFFIN G., GIBSON D., MANDELBAUM A., ETINGER A. eta MECHOULAM R. 1992. «Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor». *Science*, **258**, 1946-1949.
- [6] MECHOULAM R., BEN-SHABAT S., HANUS L., LIGUMSKY M., KAMINSKI N.E., SCHATZ A.R., GOPHER A. ALMOQ S., MARTIN B.R., COMPTON D.R., PERTWEE R.G., GRIFFIN G., BAYEWITCH M., BARG J. eta VOGEL Z. 1995. «Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors». *Biochemical Pharmacology*, **50**, 83-90.
- [7] BARRONDO S., LOPEZ DE JESÚS M., GARCIA DEL CAÑO G., GONZALEZ-BURGUERA I., ARETXABALA X, MONTAÑA M. eta SALLÉS J. 2013. «Sistema endokannabinoidea: etorkizun handiko itu terapeutikoa gaixotasun psikiatrikoetan». EKAIA Ale berezia: Kannabisaren hamar aurpegiak.
- [8] PERTWEE R.G. 2008. «The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin». *British Journal of Pharmacology*, **153**, 199-215.
- [9] LAPRAIRIE R.B., BAGHER A.M., KELLY M.E.M. eta DENOVAN-WRIGHT E.M. 2015. «Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor». *British Journal of Pharmacology*, **172**, 4790-4805.
- [10] LEWEKE F.M., MUELLER J.K., LANGE B. eta ROHLEDER C. 2016. «Therapeutic Potential of Cannabinoids in Psychosis». *Biological Psychiatry*, **79(7)**, 604-612.
- [11] RUSSO E.B., BURNETT A., HALL B. eta PARKER K.K. 2005. «Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1A receptors». *Neurochemical Research*, **30**, 1037-1043.
- [12] GOMES F.V., RESTELL L.B. eta GUIMARAES F.S. 2011. «The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT1A receptors». *Psychopharmacology*, **213**, 465-473.

- [13] ZANELATI T.V., BIOJONE C., MOREIRA F.A., GUIMARAES F.S. eta JOCA S.R. 2010. «Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors». *British Journal of Pharmacology*, **159**, 122-128.
- [14] SCOPINHO A.A., GUIMARAES F.S., CORREA F.M. eta RESTELL L.B. 2010. «Cannabidiol inhibits the hyperphagia induced by cannabinoid-1 or serotonin-1A receptor agonists». *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **98**, 268-272.
- [15] ROCK E.M., BOLOGNINI D., LIMEBEER C.L., CASCIO M.G., ANAVIGOFFER S., FLETCHER P.J., MECHOULAM R., PERTWEE R.G. eta PARKER L.A. 2011. «Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT_{1A} somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus». *British Journal of Pharmacology*, **165**, 2620-2634.
- [16] ESPEJO-PORRAS F., FERNANDEZ-RUIZ J., PERTWEE R.G., MECHOULAM R. eta GARCIA C. 2013. «Motor effects of the non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol that are mediated by 5-HT_{1A} receptors». *Neuropharmacology*, **75**, 155-163.
- [17] LEDGERWOOD C.J., GREENWOOD S.M, BRETT R.R., PRATT J.A. eta BUSHELL T.J. 2011. «Cannabidiol inhibits synaptic transmission in rat hippocampal cultures and slices via multiple receptor pathways». *British Journal of Pharmacology*, **162**, 286-294.
- [18] PERTWEE R.G., ROSS R.A., CRAIB S.J. eta THOMAS A. 2001. «(-)-Cannabidiol antagonizes cannabinoid receptor agonists and noradrenaline in the mouse vas deferens». *European Journal Pharmacology*, **456**, 99-106.
- [19] DI MARZO V. eta PISCITELLI F. 2015. «The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids». *Neurotherapeutics*, **12(4)**, 692-698.
- [20] DE PETROCELLIS L., VELLANI V., SCHIANO-MORIELLO A., MARINI P., MAGHERINI P.C, ORLANDO P. eta DI MARZO V. 2008. «Plant-derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8». *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **325**, 1007-1015.
- [21] DE PETROCELLIS L., LIGRESTI A., MORIELLO A.S., ALLARA M., BISOGNO T., PETROSINO S., STOTT C.G. eta DI MARZO V. 2011. «Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched *Cannabis* extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes». *British Journal of Pharmacology*, **163**, 1479-1494.
- [22] EVANS A.T., FORMUKONG E. eta EVANS F.J. 1987. «Activation of phospholipase A₂ by cannabinoids». *FEBS Letters*, **2**, 119-122.
- [23] RUHAAK L.R., FELTH J., KARLSSON P.C., RAFTER J.J., VERPOORTE R. eta BOHLIN L. 2011. «Evaluation of the cyclooxygenase inhibiting effects of six major cannabinoids isolated from *Cannabis sativa*». *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **34**, 774-778.

- [24] HAMMELL D.C., ZHANG L.P., MA F., ABSHIRE S.M., MCILWRATH S.L., STINCHCOMB A.L. eta WESTLUND K.N. 2015. «Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis». *European Journal of Pain*, **10**, 1002-1015.
- [25] WATANABE K., OGI H., NAKAMURA S., KAYANO Y., MATSUNAGA T., YOSHIMURA H. eta YAMAMOTO I. 1998. «Distribution and characterization of anandamide amidohydrolase in Mouse brain and liver». *Life Sciences*, **62**, 1223-1229.
- [26] CUNHA J.M., CARLINI E.A., PEREIRA A.E., RAMOS O.L., PIMENTEL C., GAGLIARDI R., SANVITO W.L., LANDER N. eta MECHOULAM R. 1980. «Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients». *Pharmacology*, **21**, 175-185.
- [27] ZUARDI A.W., SHIRAKAWA I., FINKELFARB E. eta KARNIOL I.G. 1982. «Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects». *Psychopharmacology*, **76**, 245-250.
- [28] GAONI Y. eta MECHOULAM R. 1964. «The structure and synthesis of cannabigerol, a new hashish constituent». *Proceedings of the Chemical Society*, 82.
- [29] CASCIO M.G., GAUSON L.A., STEVENSON L.A., ROSS R.A. eta PERTWEE R.G. 2010. «Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent α_2 -adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT1A receptor antagonist». *British Journal of Pharmacology*, **159**, 129-141.
- [30] ROCK E.M., GOODWIN J.M., LIMEBEER C.L., BREUER A., PERTWEE R.G., MECHOULAM R. eta PARKER L.A. 2011. «Interaction between non-psychoactive cannabinoids in marijuana: effect of cannabigerol (CBG) on the anti-nausea or anti-emetic effects of cannabidiol (CBD) in rats and shrews». *Psychopharmacology*, **215**, 505-512.
- [31] MUSTY R.E eta DEYO R.A. 2006. «A cannabigerol extract alters behavioral despair in an animal model of depression». Symposium on the Cannabinoids. *International Cannabinoid Research Society*, 32.
- [32] ROSENTHALER S., POHN B., KOLMANZ C., HUU C.N., KREWENKA C., HUBER A., KRANNER B., RAUSCH W.D. eta MOLDZIO R. 2014. «Differences in receptor binding affinity of several phytocannabinoids do not explain their effects on neural cell cultures». *Neurobehavioral, Toxicology and Teratology*, **46**, 49-56.
- [33] BORRELI F., FASOLINO I., ROMANO B., CAPASSO R., MAIELLO F., COPPOLA D., ORLANDO P., BATTISTA G., PAGANO E., DI MARZO V. eta IZZO A.A. 2013. «Beneficial effect of the non-psychoactive plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease». *Biochemical Pharmacology*, **85**, 1306-1316.
- [34] VALDEOLIVAS S., NAVARRETE C., CANTARERO I., BELLIDO M.L., MUÑOZ E. eta SAGREDO O. 2014. «Neuroprotective properties of cannabigerol in Huntington's disease: studies in R6/2 mice and 3-nitropropionate-lesioned mice». *Neurotherapy*, **12**, 185-199.

- [35] THOMAS A., STEVENSON L.A., WEASE K.N., PRICE M.R., BAILLIE G., ROSS R.A. eta PERTWEE R.G. 2005. «Evidence that the plant cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabivarin is a cannabinoid CB1 and CB2 receptor antagonist». *British Journal of Pharmacology*, **146**, 917-926.
- [36] RIEDEL G., FADDA P., MCKILLOP-SMITH S., PERTWEE R.G., PLATT B. eta ROBINSON L. 2009. «Synthetic and plant-derived cannabinoid receptor antagonists show hypophagic properties in fasted and non-fasted mice». *British Journal of Pharmacology*, **156**, 1154-1166.
- [37] GARCIA C., PALOMO-GARO C., GARCIA-ARECIBIA M., RAMOS J.A., PERTWEE R.G. eta FERNANDEZ-RUIZ J. 2011. «Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ^9 -THCV in animal models of Parkinson's disease». *British Journal of Pharmacology*, **163**, 1495-1506.
- [38] O'BRIEN L.D., WILLS K.L., SEGSWORTH B., DASHNEY B., ROCK E.M., LIMEBEER C.L. eta PARKER L.A. 2013. «Effect of chronic exposure to rimonabant and phytocannabinoids on anxiety-like behavior and saccharin palatability». *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **103**, 597-602.
- [39] ROCK E.M., STICHT M.A., DUNCAN M., STOTT C. eta PARKER L.A. 2013. «Evaluation of the potential of the phytocannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin (THCV), to produce CB1 receptor inverse agonism symptoms of nausea in rats». *British Journal of Pharmacology*, **170**, 671-678.
- [40] HILL A.J., WESTON S.E., JONES N.A., SMITH I., BEVAN S.A., WILLIAMSON E.M., STEPHENS G.J, WILLIAMS C.M. eta WHALLEY B.J. 2010. « Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin suppresses in vitro epileptic form and in vivo seizure activity in adult rats». *Epilepsia*, **52**, 1522-1532.
- [41] BOLOGNINI D., COSTA B., MAIONE S., COMELLI F., MERINI P., DI MARZO V., PAROLARO D., ROSS R.A., GAUSON L.A., CASCIO M.G. eta PERTWEE R.G. 2011. «The plant cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabivarin can decrease signs of inflammation and inflammatory pain in mice». *British Journal of Pharmacology*, **160**, 677-687.
- [42] CASCIO M.G., ZAMBERLETTI E., MARINI P., PAROLARO D. eta PERTWEE R.G. 2015. «The phytocannabinoid, Δ^9 -tetrahydrocannabivarin, can act through 5-HT1A receptors to produce antipsychotic effects». *British Journal of Pharmacology*, **172**, 1305-1318.
- [43] TUDGE L., WILLIAMS C., COWEN P.J. eta MCCABE C. 2014. «Neural Effects of Cannabinoid CB1 Neutral Antagonist Tetrahydrocannabivarin (THCV) on Food Reward and Aversion in Healthy Volunteers». *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **18**, 1-9.
- [44] RZEPA E., TUDGE L. eta MCCABE C. 2015. «The CB1 neutral antagonist tetrahydrocannabivarin reduces default mode network and increases executive control network resting state functional connectivity in healthy volunteers». *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **19**, 1-7.

- [45] HOLLEY J., HADLEY K.W. eta TURNER C.E. 1975. «Constituents of *cannabis sativa* L., XI: Cannabidiol and cannabichromene in samples of known geographical origin». *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **64**, 892-894.
- [46] WIRTH P.W., WATSON E.S., ELSOHLY M., TURNER C.E. eta MURPHY J.C. 1980. «Anti-inflammatory properties of cannabichromene». *Life Sciences*, **26**, 1991-1995.
- [47] DAVIS W.M. eta HATOUM N.S. 1983. «Neurobehavioral actions of cannabichromene and interactions with Δ^9 -tetrahydrocannabinol». *General Pharmacology*, **14**, 247-252.
- [48] MAIONE S., PISCITELLI F., GATTA L., VITA D., DE PETROCELLIS L., PALAZZO E., DE NOVELLIS V. eta DI MARZO V. 2011. «Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action». *British Journal of Pharmacology*, **162**, 584-596.