

## **CBG – kannabigerol – istotny składnik konopi (*Cannabis sativa* L.) o właściwościach prozdrowotnych**

### ***CBG – Cannabigerol – an essential component of Hemp (*Cannabis sativa* L.) with pro-health properties***

Joanna Bartkowiak-Wieczorek<sup>1</sup>, Krzysztof Nawrot<sup>2</sup>, Michał Zieliński<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Toplanta Sp. z o. o.

#### **Streszczenie**

Kannabigerol (CBG) wydaje się być obiecującą substancją pochodzenia naturalnego o udowodnionym potencjale prozdrowotnym. Związek ten, z uwagi na jego nieznaczną procentową zawartość w roślinach konopi włóknistych, przez dziesięciolecia był nieuznawany jako potencjalna substancja o właściwościach terapeutycznych. CBG wykazuje szeroki wachlarz działań prozdrowotnych, jak na przykład działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, uspokajające, przeciwdepresyjne. Oddziałuje i pobudza ludzkie receptory w układzie endokannabinoidowym, działając podobnie do syntetycznych leków przeciwdepresyjnych i poprawiających nastrój. Ponadto wzmacnia naprawę komórkową i zapobiega oksydacyjnym uszkodzeniom komórek, może stymulować odpowiedzi istotne w przypadku percepcji bólu, rozwoju stanu zapalnego i reakcji na ciepło. Kannabigerol przekracza barierę krew-mózg, a jego metabolizm jest podobny do metabolizmu innych kannabinoidów i odbywa się przy udziale enzymów cytochromu P450, takich jak: CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Obserwacje kliniczne pokazują, że uważne wprowadzanie CBG do organizmu w sposób zindywidualizowany, może pomóc osiągnąć oczekiwane efekty terapeutyczne i pomóc w minimalizowaniu działań niepożądanych większości leków. Zachowanie wytycznych dotyczących dawkowania tego związku, personalizacja i wykluczenie ewentualnych interakcji z innymi substancjami o potencjale farmakologicznym pozwala przypuszczać, że CBG jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym naturalnym związkiem wspomagającym organizm. W artykule zostały omówione mechanizmy leżące u podłoża farmakologicznego oddziaływania kannabigerolu na organizm ludzki i wytyczne dotyczące jego stosowania w wybranych sytuacjach klinicznych. (*Farm Współ* 2021; 14: 257-264) doi: 10.53139/FW.20211432

*Słowa kluczowe: układ endokannabinoidowy, cytochromy, zapalenie, indywidualizacja farmakoterapii*

#### **Abstract**

Cannabigerol (CBG) is a promising substance of natural origin with proven pro-health potential. Due to its low percentage in hemp plants, this compound was not recognized as a potentially therapeutic substance for a long time. CBG has a wide range of pro-health effects, such as anticancer, antibacterial, sedative, and antidepressant effect. It interacts and stimulates human receptors in the endocannabinoid system, acting similarly to synthetic antidepressants and mood-boosting drugs. In addition, it enhances cellular repair, prevents oxidative damage to cells, and can stimulate responses relevant to pain perception, inflammation and heat responses. Cannabigerol crosses the blood-brain barrier, and its metabolism, mediated by cytochrome P450 enzymes such as CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4, is similar to other cannabinoids. Clinical observations show that careful introduction of CBG into the body in an individualized way can help achieve the expected therapeutic effects and help minimize the adverse effects of most drugs. Following the dosing guidelines for this compound, personalization and the exclusion of possible interactions with other substances with pharmacological potential allows us to assume that CBG is a safe and well-tolerated natural compound supporting the body. The article discusses the mechanisms underlying the pharmacological effect of cannabigerol on the human body and the guidelines for its use in selected clinical situations. (*Farm Współ* 2021; 14: 257-264) doi: 10.53139/FW.20211432

*Keywords: endocannabinoid system, cytochromes, inflammation, individualization of pharmacotherapy*

## Wstęp

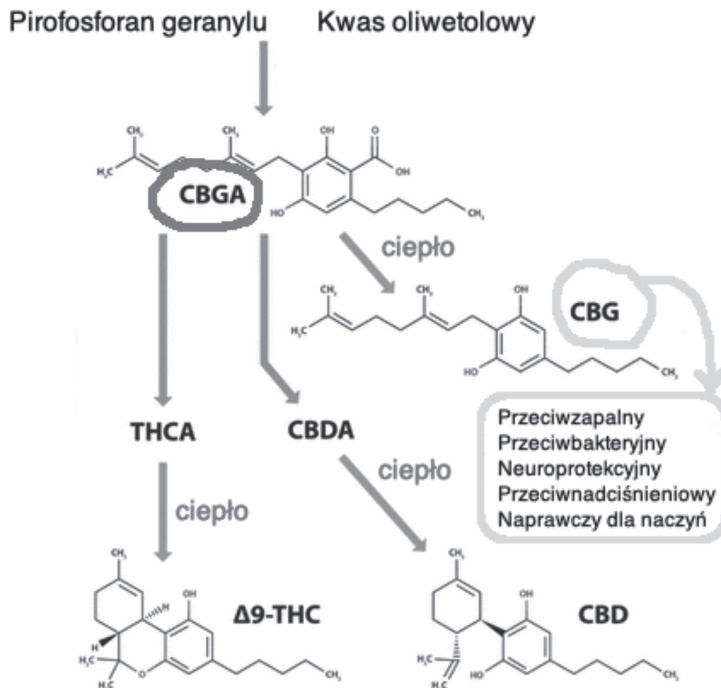
Włączenie kannabinoidów do klasycznej farmakoterapii opiera się na podobieństwie tych związków do endogennych substancji oddziałujących w układzie endokannabinoidowym człowieka i, jak udowodniono w licznych badaniach przedklinicznych i klinicznych, wykazujących korzystne efekty terapeutyczne [1]. Jednym z tych związków jest kannabigerol (CBG), kannabinoid niewykazujący działania psychoaktywnego o znacznym potencjale wspierającym i wzmacniającym organizm [2].

W niniejszym artykule zebrano podstawowe informacje na temat roli i znaczenia CBG, jego właściwości farmakologicznych i perspektyw związanych z wykorzystaniem tej substancji w potencjalnej profilaktyce i terapii schorzeń. W tym celu przeszukano bazy danych pubmed i medline wpisując hasła: „Kannabigerol”, „CBG”, „Kannabigerol+treatment”, „Pharmacology+ cannabinoids”, „Kannabigerol + therapeutic action”.

## Czym jest kannabigerol i czym się różni od kannabidiolu?

Kannabigerol występuje przeważnie w konopiach typu włóknistego, gdzie jest obecny w bardzo małych ilościach, poniżej 10% frakcji kannabinoidów w roślinie konopi [3], być może dlatego przez dziesięciolecia był on zanedbywany jako potencjalny związek o właściwościach terapeutycznych. W ostatnich latach powstały odmiany o podwyższonej zawartości CBG w stosunku do innych kannabinoidów [4].

Ocena znaczenia CBG powinna uwzględniać proces biosyntezy kannabinoidów w roślinie konopi, w którym znane powszechnie kannabinoidy CBD i THC stanowią końcowe ogniwo wszystkich przemian, dlatego ich znaczna obecność w roślinie staje się oczywista. Synteza wszystkich kannabinoidów rozpoczyna się od cząsteczek prekursorowych kwasu oliwetolowego i pirofosforanu geranylu, które łączą się, tworząc kwas kannabigerolowy (CBGA – na rycinie otoczony ciemnoszarą obwódką). To właśnie CBGA służy jako prekursor większości innych kannabinoidów i jest przekształcany do kwasu  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinolowego



Rycina 1. Szlak biosyntezy kannabinoidów – rycina zmodyfikowana na podstawie Nachnani et al. [6]  
Figure 1. The cannabinoid biosynthesis pathway – modified from Nachnani et al. [6]

( $\Delta^9$ -THCA), kwasu kannabidiolowego (CBDA) i kwasu kannabichromenowego, a następnie do THC, CBD i CBG [5].

Niezwykle ważne jest, aby zdać sobie sprawę, że mimo tego samego pochodzenia wszystkie kannabinoidy  $\Delta^9$ -THC, CBD i CBG mają zupełnie różne efekty fizjologiczne. Różnice w działaniu poszczególnych kannabinoidów przedstawiono w tabeli poniżej (tabela 1).

## Działanie kannabigerolu na komórki i organizmy – badania *in vitro* i *in vivo*

### Potencjał CBG w leczeniu zaburzeń neurologicznych

Wpływ CBG na sygnalizację lub dostępność serotoniny nie został jeszcze dokładnie zbadany i potrzebne są dalsze badania, aby zrozumieć wpływ antagonizmu 5-HT<sub>1A</sub>, w którym pośredniczy CBG. Dostępne dane pochodzące z badań przedklinicznych i klinicznych wyraźnie sugerują, że CBG może działać wspomagająco w leczeniu zaburzeń depresyjnych i chorób neurodegeneracyjnych o podłożu wywołanym stresem oksydacyjnym i wolnymi rodnikami. Co jest ważne, mianowicie kannabigerol nie wykazuje efektów psychotropowych [8].

### CBG w leczeniu choroby Huntingtona

Badania na myszach pokazały, że CBG zapobiegało śmierci neuronów prążkowania, zmniejszało markery stanu zapalnego i poprawiało deficyty motoryczne [9].

### Kannabigerol w terapii chorób przewodu pokarmowego.

Eksperymenty na myszach z zapaleniem okrężnicy ujawniły, że CBG zwiększyło tempo regeneracji tkanki

w okrężnicy i zmniejszyło występujący w tej lokalizacji stan zapalny. Mało tego, potwierdzono, że CBG zmniejsza wzrost guza jelita w rozwoju raka jelita grubego [10].

### Przeciwbakteryjna aktywność CBG

CBG testowano *in vitro* przeciwko opornym na antybiotyki szczepom *Staphylococcus aureus* i wykazano, że CBG było silniejsze niż erytromycyna, tetracyklina i oksacylina [11]. Mało tego, działanie antibakteryjne CBG potwierdzono w badaniach na myszach zainfekowanych *S. aureus* [12].

### CBG w leczeniu glejaka

Potwierdzono, że CBG wraz z CBD i THC wykazywał działanie cytotoksyczne, apoptotyczne i hamujące zdolność do inwazji na zróżnicowane komórki guza glejaka i komórki macierzyste glejaka. CBD i CBG, zarówno same, jak i w połączeniu, indukowały apoptozę komórek glejaka w podobny sposób jak chemioterapeutyczny temozolomid [13].

### Przeciwnowotworowa aktywność kannabigerolu

W licznych badaniach *in vitro* i *in vivo*, ale również w obserwacjach klinicznych wśród pacjentów potwierdzono, że szlaki sygnalizacyjne THC, CBD i CBG zakłócają onkogeną sygnalizację komórkową. W badaniach na liniach komórkowych zaobserwowano, że CBG zmniejsza podziały i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych, ludzkiego raka piersi [14], raka prostaty i raka jelita grubego, gruczolaka żołądka, szczerzej białaczki bazofilowej i tarczycy, ale również potwierdzono jego skuteczność przeciwnowotworową wobec komórek czerniaka skóry u myszy [15].

Tabela 1. Wybrane kannabinoidy i ich obserwowane działanie fizjologiczne [7]

Table 1. Selected cannabinoids and their observed physiological effects [7]

Kannabinoid	Nazwa skrókowa/symbol	Działanie/efekty
$\Delta^9$ - tetrahydrokannabidiol	$\Delta^9$ -THC	euforyczne pobudzenie apetytu
kannabidiol	CBD	przeciwpadaczkowe, uspakajające, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, antyutleniające
kannabigerol	CBG	przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, ochronne na układ nerwowy obniżające ciśnienie krwi ochronne na naczynia krwionośne

## Dane farmakologiczne CBG

### Receptorowość

W organizmie ludzkim występują receptory dla kannabinoidów, są nimi receptory CB1 i CB2, które wchodzi w skład wewnętrznego systemu endokannabinoidowego. Wszystkie trzy powszechnie występujące kannabinoidy: THC, CBD i CBG wiążą się również z receptorem serotoninowym, receptorem dla noradrenaliny i z innymi, które są istotne dla utrzymania właściwego nastroju i tak zwanego „napędu życiowego”. Jak się okazuje, organizm ludzki również syntetyzuje endogenne kannabinoidy, które budową i efektem działania w zasadzie nie różnią się od kannabinoidów roślinnych. Oznacza to, że CBD, THC, CBG i inne kannabinoidy konformacyjnie dopasowują się do ludzkich receptorów serotoninowych i adrenergicznych, modulując zachowania emocjonalne i wpływając na układ nagrody i kary. W ten właśnie sposób kannabinoidy działają podobnie do syntetycznych leków przeciwdepresyjnych i poprawiających nastroj [16,17].

W badaniach *in vitro* i *in vivo* w modelach zwierzęcych wykazano, że CBG działa jako agonista w stosunku do receptorów sprzężonych z białkiem G (np. GPR55, GPR3, GPR6 i GPR12), kanałów potencjału przejściowego receptora podtypu waniloidowego (np. TRPM, TRPV1, TRPV2, TRPA1, TRPV3, TRPV4), receptora alfa peroksysomu aktywowanego przez proliferatory, receptora  $\alpha$ -2 adrenergicznego, a także jako antagonist receptoru 5-HT<sub>1A</sub>, chroniąc przed neurotoksycznością oksydacyjną [18]. W związku z powyższym, CBG może stymulować szereg receptorów ważnych dla bólu, stanu zapalnego i reakcji na ciepło. Związek ten działa na przykład antagonistycznie na receptor TRPV8, dlatego może posłużyć do możliwego zastosowania go w leczeniu raka prostaty i bólu pęcherza [19]. Starsze prace potwierdzają hamowanie wychwytu kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) w stopniu większym niż THC lub CBD, co może sugerować, że CBG posiada właściwości zwiotczające mięśnie.

### Biodostępność/wchłanianie i dystrybucja

Decydujący jest fakt, że obecnie nie ma wyników badań na temat farmakokinetyki/farmakodynamiki CBG u ludzi. Parametry farmakokinetyczne (określające wchłanianie, dystrybucję tkankową i parametry  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  i AUC) dla kannabigerolu oceniano u myszy

i szczurów po podaniu 120 mg/kg CBG dootrzewnowo (*i.p.*) i dożoładkowo (*p.o.*) w badaniu przedklinicznym przeprowadzonym przez Deiana i wsp. [20]. Kannabigerol przechodził łatwo przez barierę krew-mózg, wykazując stałą penetrację do mózgu. Różnice we wchłanianiu CBG do mózgu dotyczyły głównie drogi podania. U myszy zaobserwowano szybkie wchłanianie CBG oraz szybką dystrybucję do osocza i mózgu. Stężenia w osoczu po 2 godzinach wykazały zaskakująco wysokie wartości. Po podaniu dootrzewnowym uzyskano znacznie wyższe stężenia w osoczu i mózgu w porównaniu z podaniem dożoładkowym, a wartości AUC były około 100 razy większe dla podania dootrzewnowego w porównaniu z podaniem dożoładkowym. Stężenia CBG po podaniu dootrzewnowym w obu tkankach nie różniły się znacząco. Widać więc, że u myszy podanie dootrzewnowe w porównaniu do podania dożoładkowego skutkowało wyższym  $C_{max}$  zarówno w osoczu, jak i w mózgu. U szczurów CBG było łatwo wchłaniane po podaniu dootrzewnowym i doustnym zarówno w osoczu jak i mózgu z  $T_{max}$  pomiędzy 30 a 120 min. Podobnie jak w przypadku myszy, podanie *i.p.* dało bardziej efektywną dystrybucję CBG, ale stężenia jego były tylko nieznacznie wyższe w mózgu. Co ciekawe, CBG było nadal powyżej progu wykrywalności 24 godziny po podaniu dootrzewnowym. Niższe stężenia CBG odnotowano po podaniu *p.o.*, a dystrybucja do mózgu była stabilna 2–4 godziny po podaniu. Myszy i szczury lepiej reagowały na dootrzewnowe podanie CBG, ale różnica była tylko marginalna u szczurów. Penetracja do mózgu była wolniejsza u myszy, ale prowadziła do  $C_{max}$  dwukrotnie wyższego niż to zarejestrowane u szczurów. Natomiast podawanie dożoładkowe dawało podobne profile farmakokinetyczne między gatunkami [20].

### Metabolizm CBG

Wszystkie kannabinoidy endogenne i egzogenne, w tym również kannabigerol są substratami różnych cytochromów CYP 450. Dlatego też, istnieje możliwość interakcji między endokannabinoidami, fitokannabinoidami lub syntetycznymi kannabinoidami i innymi lekami, co stwarza ryzyko niepowodzenia leczenia lub toksyczności zażywanych leków. Przyjmowanie CBG wraz z tymi lekami nie jest przeciwwskazane, jednak wymaga indywidualnego dawkowania i ostrożnej obserwacji [21,22].

Te zależności mogą mieć różne mechanizmy, od bezpośredniej interakcji dwóch substratów przy tym

samym enzymie, poprzez antagonizm z różnymi enzymami CYP, po aktywację różnych receptorów i zmiany poziomu hormonów prowadzące do zmiany ekspresji genów kodujących cytochromy [22]. Klinicznie może to oznaczać spadek aktywności metabolicznej cytochromów i w efekcie wzrost stężenia samych leków i ich produktów rozpadu w osoczu, natężenie występowania działań niepożądanych lub nawet brak uzyskania efektów farmakologicznych stosowanych terapii.

Leki, które powinny być rozważone jako mogące wchodzić w interakcje z CBG zamieszczono w tabeli poniżej (tabela 2).

Biologiczne działanie większości endokannabinoidów kończy się transportem do komórek całego organizmu, posiadających receptory CB1 i CB2 i enzymatyczną inaktywacją. Metabolizm kannabigerolu jest podobny do metabolizmu innych kannabinoidów, które są intensywnie metabolizowane przez enzymy CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 w reakcji hydroksylacji [22].

Tabela II. Zestawienie substratów dla wybranych izoenzymów cytochromu P450 [21]

Table II. List of substrates for selected cytochrome P450 isoenzymes [21]

Cytochrom	Leki wchodzące w interakcje
CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blokery kanałów wapniowych (nifedypina, diltiazem, werapamil)</li> <li>• statyny (lowastatyna, simwastatyna, z wyjątkiem fluwastatyny)</li> <li>• steroidy (hydrokortyzon)</li> <li>• benzodiazepiny (midazolam, alprazolam, triazolam)</li> <li>• pochodne dihydropirydyny (nikardypina, felodypina)</li> <li>• inhibitory proteaz (indinawir, ritonawir)</li> <li>• antagoniści receptorów angiotensyny I (losartan)</li> <li>• leki przeciwnowotworowe (cyklofosfamid, ifosfamid, tamoksyfen)</li> <li>• leki przeciwbólowe (metadon)</li> <li>• leki przeciwdepresyjne (sertralina, fluoksetyna, fluwoksamina)</li> <li>• leki przeciwpadaczkowe (tiagabina)</li> <li>• leki immunosupresyjne (cyklosporyna, takrolimus)</li> <li>• inne (astemizol, erytromycyna)</li> </ul>
CYP2C9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Warfaryna</li> <li>• Fenytoina</li> <li>• Losartan</li> <li>• Irbesartan</li> <li>• Fluwastatyna</li> <li>• Tamoksyfen</li> <li>• Tolbutamid</li> <li>• Sulfanetoksazol</li> <li>• Torasemid</li> </ul> <p>NPLZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diklofenak</li> <li>• Ibuprofen</li> <li>• Piroksykam</li> <li>• Celekoksyb</li> <li>• Naproksen</li> </ul>
CYP2C19	<p>Leki przeciwpadaczkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diazepam</li> <li>• Fenytoina</li> <li>• Fenobarbital</li> </ul> <p>Inhibitory pompy protonowej IPP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lansoprazol</li> <li>• Pantoprazol</li> <li>• Omeprazol</li> <li>• Rabeprazol</li> </ul> <p>Inne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klopidoogrel</li> <li>• Cyklofosfamid</li> <li>• Progesteron</li> <li>• Amitryptylina</li> <li>• Komipramina</li> </ul>

## Kliniczne znaczenie potencjalnych interakcji pomiędzy kannabinoidami a substancjami o działaniu farmakologicznym

Interakcje pomiędzy CBG a lekami należy rozważać w kontekście wpływu kannabigerolu na aktywność farmakologiczną stosowanych leków i odwrotnie, jako wpływ tych leków na farmakokinetykę i farmakodynamikę fitozwiązków, w tym CBG. W literaturze naukowej przedstawiono niewiele prac opisujących bezpośrednie interakcje pomiędzy kannabigerolem a innymi lekami, być może z uwagi na fakt metabolizmu CBG, który przebiega niemal identycznie do metabolizmu kannabidiolu (CBD), którego jest prekursorem. W związku z tym, można przypuszczać, że interakcje dotyczące oddziaływania CBD z lekami i innymi substancjami o działaniu farmakologicznym będą również charakterystyczne dla CBG. Ważne, aby rozróżnić ocenę występowania interakcji lek-CBG/CBD pomiędzy związkami będącymi substratami dla cytochromów P450 a inhibitorami i induktorami tych enzymów.

W przypadku leków będących substratami dla enzymu CYP3A4 (leki immunosupresyjne, chemioterapeutyki, leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, opioidy, benzodiazepiny, leki nasenne, statyny, blokery kanału wapniowego) może dojść do interakcji z kannabigerolem, zwiększającej ryzyko działań niepożądanych związanych z samym substratem [23], co wynika z hamującego wpływu CBG na CYP3A4.

Z kolei silne i umiarkowane inhibitory (inhibitory proteaz, ketokonazol, loperamid, nefazodon, amiodaron, werapamil, cymetydyna, aprepitant, imatynib) mogą przyczynić się do zwiększonej biodostępności kannabinoidów i możliwego wzrostu ryzyka działań niepożądanych wynikających z aktywności tych związków [23].

Induktory CYP3A4 (enzalutamid, fenytoina, karbamazepina, topiramid, fenobarbital, ryfampicyna, efawirenz, pioglitazon) mogą zmniejszać biodostępność CBD i powodować spadek jego skuteczności. [23]

Obserwowano, że jednoczesne podawanie CBD wraz z inhibitorami/induktorami enzymu CYP3A4 odpowiednio zwiększa/zmniejsza ekspozycję ogólnoustrojową na kannabidiol. Dostępny na rynku farmaceutycznym lek o nazwie Sativex (1 dawka (100 µl) zawiera 2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) oraz 2,5 mg kannabidiolu (CBD)) [24] podawano jednocześnie z ketokonazolem (400 mg; pięć dni), silnym

inhibitorem enzymu CYP3A4 i zaobserwowano, że biodostępność CBD wzrosła o 89% [25]. Podanie CBD z ryfampicyną (600 mg; 10 dni), silnym induktorem CYP3A4 i CYP2C19, spowodowało, że  $C_{max}$  dla CBD zmniejszyło się o 52%. Podawanie CBD z omeprazolem natomiast (40 mg; sześć dni), inhibitorem CYP2C19 nie spowodowało żadnych zmian w aktywności obu substancji aktywnych [25].

W przypadku CYP2C19 leki będące substratami dla tego enzymu (leki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, inhibitory pompy protonowej, klopidogrel, propranolol, karizoprodol, cyklofosfamid, warfaryna), podawane wraz z kannabinoidami, podobnie jak w przypadku cytochromu CYP3A4, mogą nasilać ryzyko działań niepożądanych związanych z substratem.

Inhibitory CYP2C19 (fluoksamina, fluoksetyna, inhibitory pompy protonowej, cymetydyna, ketokonazol, klopidogrel, flukonazol, efawirenz) mogą zwiększać biodostępność CBD/CBG i powodować możliwy wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Induktory CYP2C19 natomiast (ryfampina, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ziele dziurawca) mogą obniżać biodostępność CBD/CBG i powodować spadek skuteczności CBD.

## Dawkowanie CBG

Najważniejsze w przypadku ustalenia dawkowania kannabidiolu jest rozważenie indywidualnych wskazań i przeciwwskazań, sytuacji klinicznej pacjenta oraz możliwych interakcji tak z lekami, jak i ze składnikami żywności.

Stopniowe wprowadzanie produktu zgodnie ze wskazaniami Producenta i lekarza/dietetyka/terapeuty do organizmu może pomóc zaadaptować organizm do związku i pomóc w uniknięciu działań niepożądanych [6].

## Przeciwwskazania i do zażywania CBG i działania niepożądane

Na samym początku warto podkreślić, iż wszystkie dotychczas przeprowadzone badania przedkliniczne *in vitro* i *in vivo* oraz obserwacje kliniczne potwierdziły, że CBG jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym związkiem, nawet w dawkach wyższych niż zalecane przez uznanych na rynku produktów farmaceutycznych i suplementów diety producentów kannabinoidów. Ważne, aby wprowadzać CBG do suplementacji stopniowo i zgodnie z wytycznymi. W związku z tym,

stosowanie się do zalecanych dawek produktu CBG stwarza bardzo małe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Podobnie jak w przypadku CBD, jeśli przyjmie się nadmierne ilości CBG, mogą wystąpić nudności, biegunki lub wymioty, które ustąpią, gdy kannabigerol zostanie usunięty z organizmu (3-5 godzin).

## Podsumowanie

Na szczególną uwagę zasługują wyniki ostatnich badań pokazujące, że prozdrowotne działanie konopi wynika z wzajemnego i wspólnego (synergistycznego) efektu wywołwanego przez wszystkie zawarte w tych roślinach związki, takie jak kannabinoidy, terpenoidy i flawonoidy [26].

Kannabigerol wykazuje szerokie spektrum działań prozdrowotnych, do których oprócz działania przeciwnowotworowego, przeciwbakteryjnego, uspokaja-

jącego, przeciwdepresyjnego, można jeszcze dopisać udział w leczeniu jaskry i łuszczycy [27].

Kannabigerol wydaje się obiecującym dopełnieniem profilaktyki i terapii licznych schorzeń pod warunkiem jego rozsądnego dawkowania, indywidualizacji i wnikliwej obserwacji swojego organizmu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Joanna Bartkowiak-Wieczorek

Katedra i Zakład Fizjologii Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Święcickiego 6, 60-806Poznań

☎ (+48) 512 322 877

✉ joanna@wieczorek.net.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Navarro G, Varani K, Reyes-Resina I, et al. Cannabigerol Action at Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors and at CB1-CB2 Heteroreceptor Complexes. *Front Pharmacol*. 2018;9:632.
2. di Giacomo V, Chiavaroli A, Recinella L, et al. Antioxidant and Neuroprotective Effects Induced by Cannabidiol and Cannabigerol in Rat CTX-TNA2 Astrocytes and Isolated Cortexes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3575.
3. De Meijer EPM, Hammond KM. The inheritance of chemical phenotype in Cannabis sativa L. (II): Cannabigerol predominant plants. *Euphytica*. 2005;145:189-98.
4. Burchell L, Hartung J, Pflugfelder A, et al. Impact of Growth Stage and Biomass Fractions on Cannabinoid Content and Yield of Different Hemp (Cannabis sativa L.) Genotypes. *Agronomy*. 2020;10:372.
5. Gülcik T, Möller BL. Phytocannabinoids: origins and biosynthesis. *Trends Plant Sci*. 2020;25:985-1004.
6. Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The Pharmacological Case for Cannabigerol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021;376(2):204-12.
7. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*. 2000;60(6):1303-14.
8. Coates MD, Tekin I, Vrana KE, et al. Review article: the many potential roles of intestinal serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) signalling in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:569-80.
9. Valdeolivas S, Navarrete C, Cantarero I, et al. Neuroprotective properties of cannabigerol in Huntington's disease: studies in R6/2 mice and 3-nitropropionate-lesioned mice. *Neurotherapeutics*. 2015;12:185-99.
10. Borrelli F, Pagano E, Romano B, et al. Colon carcinogenesis is inhibited by the TRPM8 antagonist cannabigerol, a Cannabis-derived non-psychoactive cannabinoid. *Carcinogenesis*. 2014;35:2787-97.
11. Appendino G, Gibbons S, Giana A, et al. Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure-activity study. *J Nat Prod*. 2008;71:1427-30.
12. Farha MA, ElHalfawy OM, Gale RT, et al. Uncovering the hidden antibiotic potential of cannabis. *ACS Infect Dis*. 2020;6:338-46.
13. Lah TT, Novak M, Pena Almidon MA, et al. Cannabigerol Is a Potential Therapeutic Agent in a Novel Combined Therapy for Glioblastoma. *Cells*. 2021;10(2):340.
14. McAllister SD, Christian RT, Horowitz MP, et al. Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2007;6:2921-7.
15. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: Pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiol Rev*. 2016;96:1593-659.
16. Russo EB, Burnett A, Hall B, et al. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res*. 2005;30:1037-43.
17. Cascio MG, Gauson LA, Stevenson LA, et al. Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent alpha2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT1A receptor antagonist. *Br J Pharmacol*. 2010;159:129-41
18. De Petrocellis L, Nabissi M, Santoni G, et al. Actions and Regulation of Ionotropic Cannabinoid Receptors. *Adv Pharmacol*. 2017;80:249-89.

19. De Petrocellis L, Di Marzo V. Non-CB1, non-CB2 receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2010;5(1):103-21.
20. Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, et al. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV),  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl).* 2012;219(3):859-73.
21. [<https://dnl.gumed.edu.pl/20846.html>, 6.08.2021, godz. 11.30]
22. Zendulka O, Dovrtělová G, Nosková K, et al. Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab.* 2016;17(3):206-26.
23. Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med.* 2019;8(7):989.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sativex.
25. Stott C, White L, Wright S, et al. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. *Springerplus.* 2013;2(1):236.
26. Brierley DI, Samuels J, Duncan M, et al. Cannabigerol is a novel, well-tolerated appetite stimulant in pre-satiated rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233(19-20):3603-13.
27. Rock EM, Goodwin JM, Limebeer CL, et al. Interaction between non-psychotropic cannabinoids in marijuana: effect of cannabigerol (CBG) on the anti-nausea or anti-emetic effects of cannabidiol (CBD) in rats and shrews. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;215:505-12.