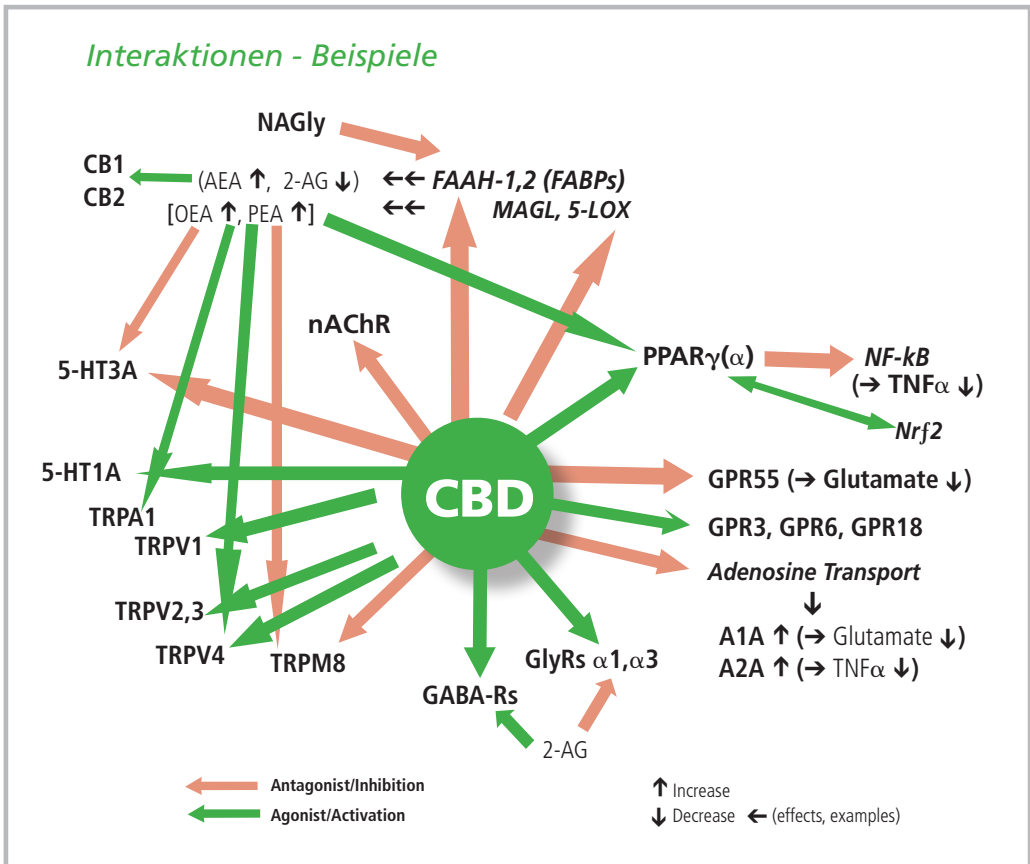


# Wirkmechanismen von CBD

## Interaktion mit dem Endocannabinoidsystem und anderen Targets

Das ECS spielt eine ganz wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostase, des physiologischen Gleichgewichts der Körperfunktionen, wie zum Beispiel der Regelung von Appetit, Fertilität, Gemütsregungen, Immunreaktionen, sensorischen Funktionen wie Schmerz, Juckreiz, Temperaturempfinden, sowie metabolischen Prozessen der Haut, Muskulatur, Knochen, Knorpel. Die Beeinflussung des ECS ist daher ein vielversprechender therapeutischer Ansatz.

CBD interagiert unter anderem mit dem Endocannabinoidsystem (ECS), das sich im Wesentlichen aus Cannabinoid-Rezeptoren, Endocannabinoiden, Enzymen zu deren Synthese, Transport und Abbau zusammensetzt. Die Wechselwirkung von CBD mit diesen und anderen Proteinstrukturen ist allerdings sehr komplex und derzeit nicht völlig geklärt.



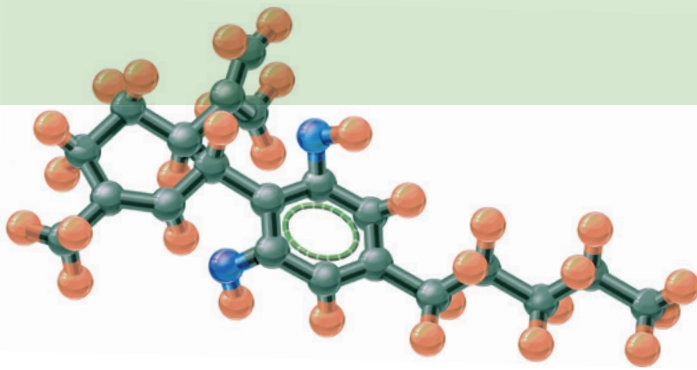
A1A, A2A – adenosine receptor 1A, 2A; AEA – anandamide; 2-AG – 2-arachidonoylglycerol; CB1 – cannabinoid receptor 1; CB2 – cannabinoid receptor 2; FAAH – fatty acid amid hydrolase; FABP – fatty acid binding protein; GABA Rs – gamma aminobutyric acid receptors; GlyRs – Glycine receptors; GPR3, 6, 18 – G-protein-coupled receptor 3, 6, 18; GPR55 – G-protein-coupled receptor 55 (orphan receptor); 5-HT – 5-hydroxytryptamin receptor; MAGL – monoacylglycerol-lipase; nAChR – nicotinic acetylcholine receptor; NAGl – N-arachidonoyl glycine; NF-kB – nuclear factor kappa B; Nrf2 – nuclear factor erythroid derived 2; PPAR – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (g-gamma, a-alpha); TNFa – tumor necrosis factor alpha; TRP – Transient Receptor Potential [V-vanilloid; A-ankyrin repeats; M – melastatin-type];

From: **Nahler** (2018) modified.

# Wirkmechanismen von CBD

**Nachstehend wird die Rolle einiger wichtiger Proteinstrukturen zusammengefasst, wobei zu beachten ist, dass CBD auch indirekt wirkt, wie zum Beispiel über die Beeinflussung der Endocannabinoidspiegel (AEA, 2-AG) mit entsprechend nachgeschalteten Effekten.**

Target	Funktion (Erstautor)
CB1	CB1 ist der verbreitetste Endocannabinoid-Rezeptor im Gehirn und spielt bei der Neurotransmission eine Rolle. Seine Expression erreicht mit der Pubertät sein Maximum. Mit fortschreitendem Alter nimmt die Zahl funktioneller CB1-Rezeptoren leicht ab. Ein Verlust von CB1-Rezeptoren reduziert die physische Aktivität und erhöht das Auftreten einer Neuroinflammation. Überaktivierung von CB1 begünstigt die Entwicklung kardio-vasculärer Risikofaktoren wie Obesitas, Insulin-Resistenz und Dyslipidämie (Steffens 2015). CBD ist ein negativer, allosterischer Modulator sowohl von CB1- wie auch von CB2-Rezeptoren (Laprairie 2015; Martinez-Pinilla 2017).
CB2	CB2 Rezeptoren werden hauptsächlich von immunkompetenten Zellen exprimiert, im Gehirn von Mikroglia-Zellen. Die Aktivierung von CB2 hat direkte anti-inflammatorische und anti-proliferative Effekte zur Folge. Agonisten reduzieren die Nahrungsaufnahme und induzieren einen „Anti-Obesitas“ Effekt. Ein Verlust von CB2 Rezeptoren geht mit einer beschleunigten Alterung einher. In symptomatisch veränderten Plaques der Carotiden ist die Expression gegenüber asymptomatischen Plaques vermindert (Scharf 2017).
A1A	Adenosin A1 Rezeptor - Agonisten (CBD) reduzieren eine exzitotoxische Glutamat-Freisetzung, schützen vor Ischämie-/Reperfusionsschäden und ventrikulären Arrhythmien nach Koronararterienverschluss und reduzieren hypoxische Gehirnschäden (z.B. nach Schlaganfall) (Gonca 2015).
GPR55	- wird vermehrt in Krebsgewebe exprimiert, sowie bei Entzündungen und Schmerz; möglicherweise ist der Rezeptor bei der Regelung der Insulin-Sekretion beteiligt. Antagonisten (CBD) wirken anti-inflammatorisch, analgetisch und inhibieren Tumorwachstum und Metastasierung (Gasperi 2013; Tuduri 2017).
5-HT1A	Dies ist der sogen. Serotonin Rezeptor; Agonisten (CBD) sind bei der Behandlung von Migräne und Cluster-Kopfschmerz wirksam. Sie sind anxiolytisch, anti-depressiv, reduzieren Übelkeit/Erbrechen, motorische und kognitive Beeinträchtigungen, Hirninfarkt und stimulieren Lernvermögen und Gedächtnis (Espejo-Porras 2013; Linge 2016; Morales 2017).
PPAR alpha & gamma	Transkriptionsfaktoren regulieren (mittels Induktion oder Repression) eine Vielzahl von Genen, die im Zusammenhang mit der Homöostase von Redox-Prozessen (via Nrf2) bzw. der metabolischen Regulierung des Glucose-, Lipid- und Cholesteroll-Haushalts sowie der Bildung von pro-inflammatorischen Zytokinen (wie IL-1b, IL-6, TNF $\alpha$ ) stehen (via NF-kB). Sie sind auch bei der Schmerz-Wahrnehmung beteiligt. Agonisten aktivieren die Transkription der Target-Gene (Morales 2017).



Target	Funktion (Erstautor)
TRPM8	Dieser Kation-Kanal wird in zahlreichen Krebsgeweben (Prostata-, Mamma-, Colon-, Lunge-, Haut-Carcinome) überexprimiert. Im Gegensatz dazu sind TRPM8-Ionenkanäle in normalem Gewebe nicht oder nur in sehr geringer Zahl nachweisbar (Rodrigues 2016). Die Aktivierung wird durch CBD inhibiert, was pro-apoptotische und analgetische Effekte bewirkt.
TRPV1	Agonisten reduzieren osteoarthritische Schmerzen (Kelly 2015), neurogene Entzündungen, neuronale Übererregbarkeit/Neurotoxizität, Angst, Erbrechen, Hyperkeratose, zeigen anti-proliferative Effekte (Alpini 2009) und induzieren eine Apoptose von Krebszellen (Jardin 2017).
GlyR	Glycin Rezeptoren (GlyR) wie alpha 1 GlyR steuern die rasche synaptische Inhibition im Zentralnervensystem; Glucose ist ein positiver Modulator, was den analgetischen Effekt von Glucose erklärt (Breitinger 2016).
FAAH	Der Abbau einer ganzen Reihe von Endocannabinoiden (AEA, 2-AG, AA, OEA, PEA, Virodhamin) erfolgt hauptsächlich über dieses Enzym. Von 11 reinen Cannabinoiden war CBD der relativ stärkste Inhibitor; eine Inhibition der FAAH potenziert daher über eine Erhöhung des Tonus dieser Endocannabinoide deren Signalwirkung (De Petrocellis 2011). In Adipozyten korreliert FAAH mit dem BMI (Cable 2014); FAAH ist „upregulated“ bei chronischem Stress und „downregulated“ in obesen Personen.
MAGL	Für den Abbau von 2-AG ist hauptsächlich MAGL verantwortlich; MAGL inaktiviert auch AEA. In aggressiv-wachsenden Krebszellen ist MAGL überexprimiert. MAGL Spiegel sind im Kindesalter am höchsten und sinken leicht mit zunehmendem Alter ab (Di Marzo 2015); in obesen Personen ist MAGL downregulated.
AEA	AEA Spiegel sind erhöht bei affektiven Erkrankungen (Rohleder 2015), sowie bei neuropathischem Schmerz (Starowicz 2017) und verschiedenen Tumoren wie Glioblastoma, Prostata-Carcinom, Histiocytom, Endometrium-Sarkom. Bei Magen-Karzinom sind AEA-Spiegel hingegen erniedrigt (Alpini 2009). Der Endocannabinoid-Tonus ist bei Obesitas erhöht. Antiproliferative/Wachstumshemmende und apoptotische Effekte von AEA werden über eine Vielzahl von verschiedenen Targets gesteuert; einige Phytocannabinoide ahmen diese Effekte nach.
2-AG	2-AG fand sich bei einigen, typischerweise mit Alterungsprozessen einhergehenden Veränderungen erhöht (Menopause, Insulin-Resistenz, Bluthochdruck, erhöhte Triglyceridspiegel, Obesitas, Morbus Alzheimer) (Fanelli 2017; Altamura 2015) Ein erhöhter Tonus bei Obesitas wird durch Reduktion der Kalorienzufuhr gesenkt (van Eyk 2018)

# Wirkmechanismen von CBD

## Literatur

- Alpini G, Demorrow S** (2009) Changes in the endocannabinoid system may give insight into new and effective treatments for cancer. *Vitam Horm* 2009;81:469-485.
- Altamura C, Ventriglia M, Martini MG, et al.** (2015) Elevation of plasma 2-arachidonoylglycerol levels in Alzheimer's disease patients as a potential protective mechanism against neurodegenerative decline. *J Alzheimers Dis* 2015;46(2):497-506.
- Breitinger U, Breitinger HG:** Augmentation of glycine receptor alpha3 currents suggests a mechanism for glucose-mediated analgesia. *Neuroscience Letters* 2016;612:110–115.
- Cable JC, Tan GD, Alexander SP, O'Sullivan SE** (2014) The effects of obesity, diabetes and metabolic syndrome on the hydrolytic enzymes of the endocannabinoid system in animal and human adipocytes. *Lipids Health Dis* 2014 Mar 4; 13:43.
- De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allara M, Bisogno T, et al.** (2011) Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Brit J Pharmacol* 163: 1479–1494.
- Di Marzo V, Piscitelli F** (2015) The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics* 12: 692–698.
- Fanelli F, Mezzullo M, Belluomo I, et al.** (2017) Plasma 2-arachidonoylglycerol is a biomarker of age and menopause related insulin resistance and dyslipidemia in lean but not in obese men and women. *Mol Metab* 2017 Mar 21;6(5):406-415.
- Gasperi V, Dainese E, Oddi S, et al:** GPR55 and its Interaction with Membrane Lipids: Comparison with other Endocannabinoid- Binding Receptors. *Current Medicinal Chemistry*, 2013;20:64-78
- Gonca E, Darici F:** The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: the role of adenosine A1 receptors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015, Jan;20(1):76-83
- Jardin I, Lopez JJ, Diez R, Sanchez-Collado J, Cantonero C, et al.** (2017) TRPs in pain sensation. *Front Physiol* Jun 9;8:392. doi: 10.3389/fphys.2017.00392. eCollection 2017.
- Kelly S, Chapman RJ, Woodhams S, Sagar DR, Turner J, et al.** (2015) Increased function of pronociceptive TRPV1 at the level of the joint in a rat model of osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis* 74: 252-259.
- Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM** (2015) Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the type 1 cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* 172(20): 4790-4805.
- Martinez-Pinilla E, Varani K, Reyes-Resina I, Angelats E, et al.** (2017) Binding and signaling studies disclose a potential allosteric site for cannabidiol in Cannabinoid CB2 receptors. *Front Pharmacol* 8: 744.
- Linge R, Jimenez-Sanchez L, Campa L, Pilar-Cuellar F, Vidal R, et al.** (2016) Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacol* 103: 16-26.
- Morales P, Hurst DP, Reggio PH** (2017) Molecular targets of the phytocannabinoids — a complex picture. *Prog Chem Org Nat Prod*;103:103 -131.
- Nahler G, Jones TM** (2018) Pure cannabidiol versus cannabidiol-containing extracts: distinctly different multi-target modulators. *Altern Complement Integr Med*; 4: 048. Rodrigues T, Sieglitz F,
- Rodrigues T, Sieglitz F, Bernardes GJ** (2016) Natural product modulators of transient receptor potential (TRP) channels as potential anti-cancer agents. *Chem Soc Rev* 45: 6130-6137.
- Rohleder C, Leweke FM:** Cannabinoids in schizophrenia. In: Fattore L, ed. *Cannabinoids in neurologic and mental disease*. Chapter 8. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2015:239-249.
- Scharf EL** 2017 Translating Endocannabinoid Biology into Clinical Practice: Cannabidiol for Stroke Prevention. *Cannabis Cannabinoid Res* 2017 Oct 1;2(1):259-264.
- Starowicz K, Finn DP** (2017) Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action. *Adv Pharmacol* 2017;80:437-475.
- Steffens S, Pacher P** (2015) The activated endocannabinoid system in atherosclerosis: driving force or protective mechanism? *Curr Drug Targets* 2015;16(4):334-341.
- Tuduri E, Lopez M, Dieguez C, Nadal A, Nogueiras R** (2017) GPR55 and the regulation of glucose homeostasis. *Int J Biochem Cell Biol* 2017 Jul;204-207.
- Van Eyk HJ, van Schinkel LD, Kantae V, et al.** (2018) Caloric restriction lowers endocannabinoid tonus and improves cardiac function in type 2 diabetes. *Nutr Diabetes* 8(1): 6. doi: 10.1038/s41387-017-0016-7.
- Zhang L** (2016) Therapeutic potential of nonpsychoactive cannabinoids by targeting glycine receptors. *IntechOpen Books*, Chapter 5, 93-110. <http://dx.doi.org/10.5772/63360> Accessed 22 Aug. 2018.