

# Les Phyto-cannabinoïdes Non-psychotres : Les nouvelles Opportunités d'une plante ancienne. (N<sub>DT</sub> : considéré comme non-stupéfiants)

Angelo A. Izzo<sup>1,4</sup>, Francesca Borrelli<sup>1,4</sup>, Raffaele Capasso<sup>1,4</sup>, Vincenzo Di Marzo<sup>2,4</sup> and Raphael Mechoulam<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Experimental Pharmacology, University of Naples Federico II, Naples, Italy

<sup>2</sup> Institute of Biomolecular Chemistry, National Research Council, Pozzuoli (NA), Italy

<sup>3</sup> Department of Medicinal Chemistry and Natural Products, Hebrew University Medical Faculty, Jerusalem, Israel

<sup>4</sup> Endocannabinoid Research Group, Italy

Le  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ THC) se lie aux récepteurs endocannabinoïdes (CB1 et CB2) qui sont activés par les cannabinoïdes endogènes (endocannabinoïdes) et qui sont impliqués dans une large gamme de processus physiopathologiques (exemple: modulation de la libération de neurotransmetteurs, la régulation de la perception de la douleur, régulation des fonctions cardio-vasculaires, gastro-intestinales et hépatiques. ). Les effets psychotropes bien connus du  $\Delta^9$ THC qui sont médiés par l'activation des récepteurs CB1 du cerveau, ont fortement limité son utilisation clinique. Cependant, la plante Cannabis contient de nombreux cannabinoïdes thérapeutique avec une psychoactivité faible ou nulle qui pourrait être plus prometteuse que  $\Delta^9$ THC. Ici, nous donnons un aperçu des dernières avancées pharmacologiques, de nouveaux mécanismes d'action, et les potentielles applications thérapeutiques de ces phytocannabinoïdes (dérivés de plantes) non psychotropes.

Une attention particulière est accordée au cannabidiol (CBD), les possibles applications qui ont récemment émergé pour le traitement des inflammations, du diabète, de certains cancers, des maladies de l'affect et neurodégénératives et du  $\Delta^9$ THCV, (Delta 9 tetrahydrocannabivarin) un antagoniste au récepteur CB1 qui exerce des actions potentiellement utiles dans le traitement de l'épilepsie et de l'obésité

## Introduction

Le Cannabis sativa est composé de plus de 421 composants chimiques, incluant environ 80 composés terpeno-phenol appelés phytocannabinoïdes qui n'ont été détectés dans aucune autre plante [1-4]. Pour des raisons évidentes, l'attention a été concentré sur le  $\Delta^9$ THC, qui est le composé le plus psychotrope et qui se lie à des récepteurs spécifiques. Les récepteurs couplés aux protéines G nommés récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) [5,6]. La découverte d'une membrane cellulaire réceptrice spécifiquement au  $\Delta^9$ THC a été suivie par l'isolement et l'identification d'un développement endogène (animal) et des ligands appelé endocannabinoïdes. Les deux principaux endocannabinoïdes sont l'anandamide (qui est métabolisé principalement par Hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH)) et le 2-arachidonoylglycérol (qui est principalement dégradée par la monoglycéride lypase (MAGL)) [5,6]. Les récepteurs cannabinoïdes, les ligands endogènes qui les activent, et les mécanismes de biosynthèse et d'inactivation d'endocannabinoïdes constituent le "Système endocannabinoïde". Avec sa capacité à moduler plusieurs processus physiologique et des processus physiopathologiques (par exemple la libération de neurotransmetteurs dans le système nerveux central et périphérique, la perception de la douleur, et les fonctions cardio-vasculaires, gastro-intestinal et du foie).

## Glossaire

**Récepteur ionotrope sensoriel (TRP):** Transient receptor potential (TRP) est une super famille de canaux ioniques. Ils sont sous divisés en 6 sous familles principales: Les TRPC ('Canonical'), TRPV ('Vanilloïd'), TRPM ('Melastatin'), TRPP ('Polycystin'), TRPML ('Mucolipin') et TRPA ('Ankyrin'). Au moins 6 TRPs (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM8 and TRPA1) se sont révélés être des récepteur sensoriel primaire de la douleur où ils agissent comme des capteurs de stimuli thermiques, chimiques et mécaniques. De nombreux TRPs sont activés par des composés naturels, tels que la capsaïcine (TRPV1), cannabidiol (TRPV2), acétate de incensole (TRPV3), menthol (TRPM8) et l'huile de moutarde, l'isothiocyanate (TRPA1)

**La libération d'adénosine:** L'adénosine est libérée par les neurones et par les cellules gliales. Elle joue un rôle important dans les processus biochimiques, telles le transfert d'énergie - comme l'adénosine triphosphate (ATP) et l'adénosine diphosphate (ADP) - ainsi que dans la transduction de signaux comme la dénosine monophosphate cyclique, AMPc (intermédiaire, dans l'action des hormones ou des neurotransmetteurs notamment. Il fait partie des seconds messagers). Elle a également un rôle de neurotransmetteur de type hormonal. L'adénosine est une molécule multifonction, ubiquitaire qui active quatre récepteurs de l'adénosine connus (A1, A2A, A2B et A3). Le Récepteur A2A d'adénosine est un régulateur important de l'inflammation. **GPR55:** GPR55 est un récepteur orphelin couplés aux protéines G. Il a été identifié par un criblage in silico comme un récepteur de cannabinoïde putatif en raison d'une séquence d'acides aminés similaire à la région de liaison. GPR55 peut être activé par les phytocannabinoïdes et les cannabinoïdes de synthèse tout comme avec les endocannabinoïdes acylethanolamides et anandamide. Il peut être inhibé par le cannabidiol.

**Le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)** est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires comprenant trois isoformes:  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . liant naturellement les lipides et agissant comme facteur de transcription des gènes cibles impliqués notamment dans le métabolisme et l'adipogénèse. Parmi ceux-ci, PPAR $\gamma$  est impliqué dans la régulation de l'absorption cellulaire du glucose, de la protection contre l'athérosclérose et le contrôle des réactions immunitaires. Activation de PPAR $\gamma$  atténue neurodégénérative et des processus inflammatoires.

**La lipoxigénase (LOX) est un type de protéine enzymatique qui catalyse l'oxydation des acides gras ou autres alcènes.** Il en existe de multiples sortes. C'est une enzyme non hémique (enzyme est naturellement présente dans de nombreux matériaux) contenant du fer et qui catalyse l'oxygénation des acides gras polyinsaturés, tels que l'acide arachidonique et l'acide linoléique. Trois principaux isoformes de LOX ont été découvert (le 5-, 12- et 15-LOX). 5-LOX est responsable de la production de médiateur leucotriènes. Le 5-LOX oxygène non seulement les acides gras, mais aussi des substrats complexes tels que les phospholipides, l'ester de cholestérol. Applications thérapeutiques: augmentation de la perméabilité vasculaire, contraction des fibres musculaires lisses (bronches), augmentation des sécrétions des glandes muqueuses, action pro-inflammatoire par recrutement d'autres cellules pro-inflammatoires, stimulation de la vasoconstriction. Inhibiteurs de la 5-lipoxygénase: traitement de l'asthme

**récepteur Glycine:** c'est un récepteur ionotrope (canal ionique). Ils sont activés par la glycine, l'un des principaux neurotransmetteurs inhibiteurs des zones postérieures du système nerveux central des vertébrés. Récepteurs à la glycine sont également impliqués dans l'inflammation, la réponse immunitaire et la cytoprotection.

**Le récepteur Anormale cannabidiol (abn-CBD) Le récepteur anormal cannabidiol est un récepteur putatif du Abn-CBD,** un régioisomère synthétique du cannabidiol, qui, contrairement à la plupart des autres cannabinoïdes produit des effets vasodilatateurs, abaisse la pression artérielle, et induit la migration cellulaire, la prolifération cellulaire et l'activation de la protéine kinase activée par mitogène dans la microglie, mais sans produire d'effets psychoactifs. Ce récepteur est distinct des récepteurs cannabinoïdes connus, a également été suggéré de médiateur de relaxation lié à l'anandamide

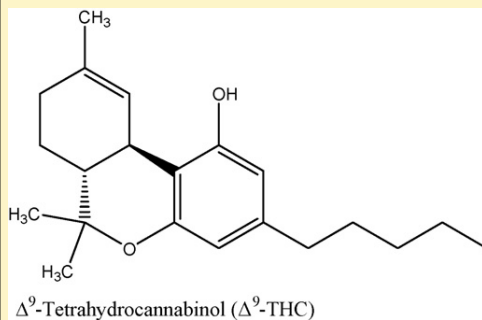
**5-HT1A:** Le récepteur 5-HT1A est l'un des récepteurs 5-HT les mieux caractérisés. Ce récepteur couplé aux protéines G est impliqué dans un certain nombre de processus physiologiques ou physiopathologiques, y compris l'anxiété, l'humeur, la dépression, maux de tête, l'apport alimentaire, la régulation immunitaire et la régulation cardiovasculaire.

le système endocannabinoïde représente un cible potentielle pour la pharmacothérapie [6]. Des stratégies afin d'améliorer l'efficacité et / ou le rapport bénéfice-risque des médicaments pour manipuler le système endocannabinoïde comprennent le ciblage des récepteurs des cannabinoïdes situés en dehors de la barrière hémato-encéphalique avec des cannabinoïdes ligands sélectifs ou des composés qui empêchent la dégradation des endocannabinoïdes (par exemple l'inhibition des FAAH ou MAGL)[5,6].

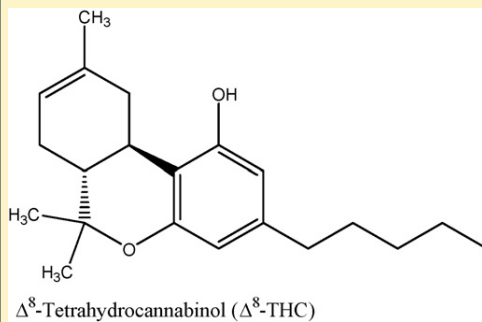
En complément de la modulation pharmacologique du système endocannabinoïde, une approche différente pour minimiser les effets secondaires psychotropes bien connus du cannabis est

l'utilisation de phytocannabinoïdes ayant des effets psychotropes faible ou nulles. Il s'agit notamment du cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabichromène (CBC), D9-tétrahydrocannabivarine ( $\Delta^9$ -THCV), cannabidivarin (CBDV) ainsi que les acides cannabinoïdes tels que l'acide  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique ( $\Delta^9$ -THCA) et de l'acide cannabidiolique (CBDA). Ces composés exercent plusieurs actions à travers des mécanismes qui sont seulement partiellement liés à la modulation du système endocannabinoïde [1,2]. Le plus prometteur de cette classe des composés non-psychotropes est le CBD.

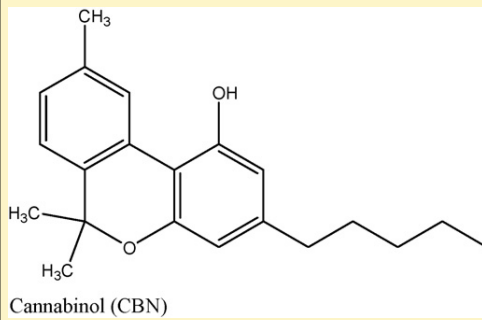
Box 1. Structure chimique et information concernant les Phytocannabinoïdes ( Issue du Cannabis Sativa)



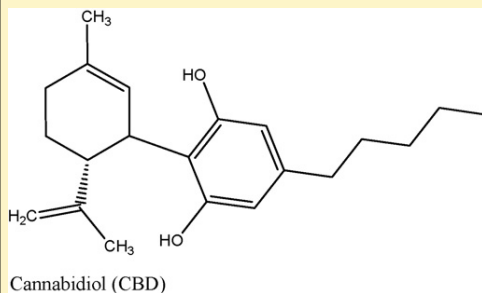
Isolé en 1964 par Gaoni et Mechoulam au Weizmann Institute de Rehovot, D9-THC est la molécule primaire psychotrope du Cannabis Sativa. C'est un agoniste partiel aux récepteurs CB1 and CB2 (Ki approx. 20–40 nM). D9-THC active également les récepteurs PPAR-g (dans des concentrations nanomolaires) et TRPA1 (à des concentrations micromolaires) [2]. Son utilisation thérapeutique l'est comme antiémétique et stimulateur d'appétit pour les patients du SIDA. Un extrait de Cannabis avec un ratio 1:1 de D9-THC et de CBD (Sativex1) est vendu au Canada pour le soulagement symptomatique de la douleur neuropathique chez les adultes atteints de sclérose en plaques et comme traitement analgésique d'appoint chez les patients adultes atteints de cancer avancé [76] (illégal – inscrit à la liste des stupéfiants par l'ONU)



En général, D8-THC est considéré comme un artefact car il résulte de l'isomérisation du D9-THC. La concentration de D8-THC dans le cannabis Sativa est généralement minuscule, et il ne contribue pas de manière significative à l'activité de l'extrait de plante. Le D8-THC est considéré comme moins coûteux à préparer et plus stable que D9-THC. La pharmacologie de D8-THC est similaire à celle de D9-THC, même si elle peut être moins active [3]. Il est aussi actif que D9-THC dans les études antiémétiques, même si elle n'est pas commercialisée (apparemment pour des raisons purement commerciales). (illégal – inscrit à la liste des stupéfiants par l'ONU)

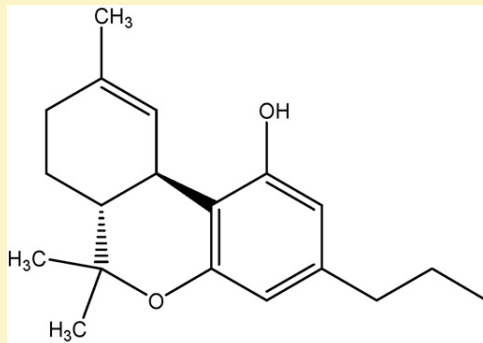


Isolé en 1896 par Wood et ses collègues à Cambridge, le CBN représente le premier cannabinoïde naturel d'être obtenu à l'état pur. Sa structure correcte a été déterminée plus tard par Adams et ses collègues en 1940. Il a d'abord été incorrectement supposé être l'ingrédient psychotrope actif du cannabis. C'est un constituant relativement mineur dans le cannabis frais, car il s'agit d'un produit d'oxydation du D9-THC. La concentration en CBN augmente quand le D9-THC se dégrade durant le stockage. C'est un agoniste partiel au récepteur CB1 faible et CB2, avec environ 10% de l'activité du D9-THC [2]. Il a une application thérapeutique potentielle dans les maladies dans lesquelles les récepteurs cannabinoïdes sont sur-régulés [2]. Produit de dégradation du THC



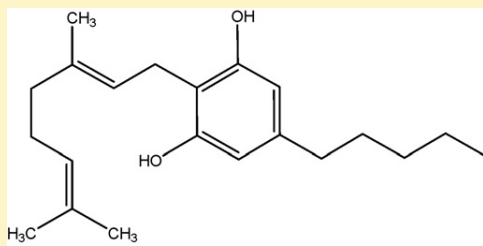
Le CBD, un des principaux cannabinoïdes non-psychotropes, a été isolé en 1940 par Adams et ses collègues, mais sa structure et la stéréochimie ont été déterminées en 1963 par Mechoulam et Shvo. Le CBD exerce pléthore d'effets pharmacologiques, médiés par des mécanismes multiples (Tableau 1, figure 1). Il a été cliniquement évalué dans le traitement de l'anxiété, la psychose et les troubles du mouvement, et pour soulager la douleur neuropathique chez les patients atteints de sclérose en plaques (en combinaison avec D9-THC comme un mélange 1:1, c'est à dire Sativex1) [76]. Légal (Non-inscrit à la liste des stupéfiants par l'ONU)

Box 1 (Continued)



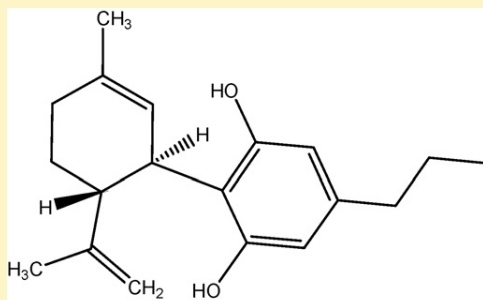
$\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin ( $\Delta^9$ -THCV)

Le D9-THCVa a été détectée en 1970 par Edward Gil et ses collègues dans une teinture de cannabis BPC (puis un médicament autorisé au Royaume-Uni). Il est particulièrement abondant dans le haschich pakistanais. Le D9-THCV à faible dose (<3 mg / kg) antagonise les effets du D9-THC, mais il agit comme un agoniste au récepteur CB1 à des doses élevées (10 mg / kg) in vivo chez les rongeurs [2,25]. Le D9-THCV partage la capacité de synthèse antagonistes CB1 à réduire l'apport alimentaire chez la souris [62]. Effet Coupe-faim  
Bien que psychotrope, cette molécule est légale (Non inscrit à la liste des stupéfiants par l'ONU)



Cannabigerol (CBG)

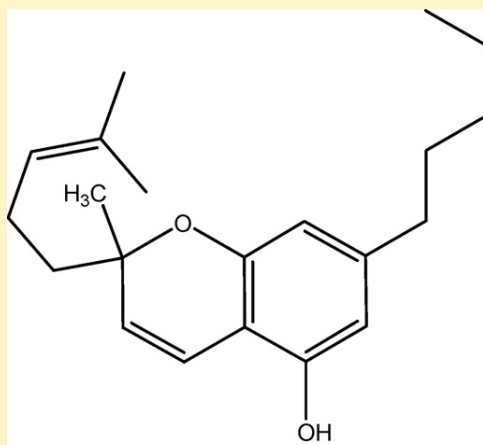
Le CBG (cannabigérol) est un Cannabinoïde non psychotrope obtenu en 1964 par Gaoni et Mechoulam quand ils se sont séparés d'un extrait à l'hexane de haschisch sur du Florisil. Il exerce une activité anti-proliférative et anti-bactérienne. c'est un puissant antagoniste TRPM8 [14], et un cannabinoïde agoniste à TRPV1, TRPA1, ainsi qu'un inhibiteur de la recapture d'anandamide dans la gamme micromolaire faible [11,14]. Non-psychotrope – Légal - Non inscrit à la liste des stupéfiants par l'ONU.



Cannabidivarin (CBDV)

Le CBDV a été isolé à partir de haschisch par Vollner et ses collègues en 1969. Peu d'information sur sa pharmacologie a été rapporté et un mode d'action n'a pas été proposée.

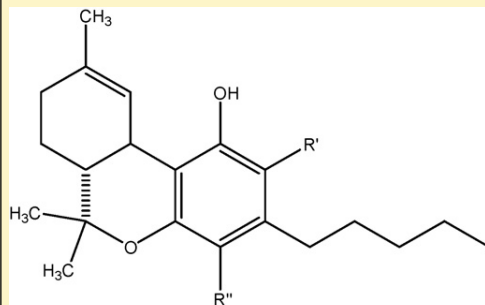
Légal – Non inscrit à la liste des stupéfiants par l'ONU



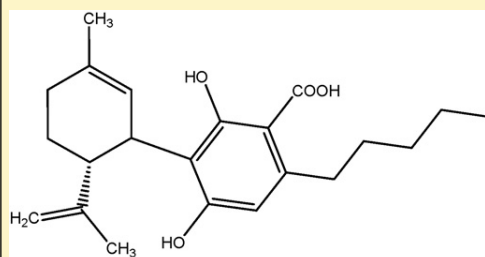
Cannabichromene (CBC)

La découverte du CBC, un cannabinoïde non psychotrope, a été indépendamment rapporté par Claussen et ses collègues, et Gaoni et Mechoulam en 1966. Le CBC en collaboration avec le D<sup>9</sup>-THC, est le principal cannabinoïde en matériau de type sec fraîchement récoltées. CBC est presque 2,5 fois plus toxique que le D<sup>9</sup>-THC et donc comme le D<sup>9</sup>-THC, peut provoquer hypothermie, une sédation et une hypoactivité chez les rongeurs [3]. Le CBC exerce une activité analgésique anti-inflammatoire, antimicrobien modeste [3,32,39,75]. Il est un puissant agoniste TRPA1 et un faible inhibiteur de la recapture de anandamide[11,14]. Légal (Non inscrit à la liste des stupéfiants par l'ONU)

## Box 1 (Continued)



$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid ( $\Delta^9$ -THCA)  
 R' = COOH; R'' = H       $\Delta^9$ -THCA A  
 R' = H; R'' = COOH       $\Delta^9$ -THCA B



Cannabidiolic acid (CBDA)

Le  $\Delta^9$ -THC a deux acides analogues :  $\Delta^9$ -THCA A et  $\Delta^9$ -THCA B.  $\Delta^9$ -THCA A, est le premier extrait par Korte et ses collaborateurs (1965), il a été isolé comme un composé pur en 1967 par le groupe Nishioka. En 1969, Mechoulam et ses collègues ont rapporté l'isolement de  $\Delta^9$ -THCA B.  $\Delta^9$ -THCA (impossible de savoir si c'est  $\Delta^9$ -THCA A ou  $\Delta^9$ -THCA B) est un puissant agoniste TRPA1 et un antagoniste TRPM8 [14] et a été identifié comme ayant des actions anti-prolifératives [11] et anti-spasmodiques [3] Non psychotrope – (acide du  $\Delta^9$ -THC précurseur du THC)

Le CBDA, le premier acide cannabinoïde à avoir été découvert, a été isolé en 1955 par Krcelj et Santavy. En collaboration avec la CBD, le CBDA est la principale composante de poils glandulaires (trichomes) (jusqu'à 15%). En matière végétale fraîche, 95% du CBD existe comme son acide. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la COX-2 [22], un agoniste TRPA1 et un antagoniste TRPM8 dans la gamme micromolaire faible [11,14]. Il exerce des actions anti-prolifératives [11]. Non psychotrope – légal (Non inscrit à la liste des stupéfiants par l'ONU)

**Abréviations:** CBD : cannabidiol ;  $\Delta^9$ -THCV :  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin ; CBC : cannabichromène ; CBG : cannabigerol ;  $\Delta^9$ -THCA : acide  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic ; CBDA : acide cannabidiolic ;  $\Delta^9$ -THC :  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ; CBN : cannabinoïle ; les Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyssomes (PPARg), TRPV1 : (canal ionique) un membre de la famille de récepteurs VANILLOÏDES type 1; TRPV2, (canal ionique) RÉCEPTEUR VANILLOÏDE type 2; TRPA1, TRPA1 Récepteur ionotrope sensoriel primaire A1. (est considéré comme une cible attractive de la douleur, les antagonistes TRPA1 sont efficaces pour bloquer les comportements de la douleur induite par une inflammation) TRPM8, Récepteur ionotrope type 8 (activée par le froid et les agents de refroidissement : type menthol, icilin) (exprimée dans les neurones sensoriels, prostate, des poumons et de la vessie où sa fonction n'est pas bien comprise.); COX-2, cyclooxygénase-2.

Le  $\Delta^9$ -THCV n'affiche pas de détectable efficacité sur le récepteur CB1 in vitro, Son agonisme au CB1 vient probablement d'un métabolite du  $\Delta^9$ -THCV. Ainsi, des doses élevées de  $\Delta^9$ -THCV peuvent produire des comportement anti-nociceptif ( Qui inhibe la nociception, la sensibilité à la douleur.) et de catalepsie chez la souris et induire les effets du THC comme chez les humains, mais avec une puissance chez la souris et chez l'homme 4-5-fois inférieure à celle de  $\Delta^9$ -THC [2].

Le suffixe "varin" indique le remplacement de la chaîne n-pentyl par du n-propyl.

**Il a été suggéré que les acides cannabinoïdes sont les cannabinoïdes originaux formés dans la plante, pour être ensuite décarboxylé pour donner les cannabinoïdes, mais cette hypothèse est controversée. Aucun des acides cannabinoïdes ne possèdent d'activité psychotrope [4].**

Le CBD exerce plusieurs effets pharmacologiques positifs qui en font une entité thérapeutique très intéressante dans le traitement anti-inflammatoire, diabète, certains types de cancer et les maladies affectives ou neurodégénératives [1,2,7,8].

Plus récemment il a été démontré que  $\Delta^9$ -THCV exprime le profil pharmacologique d'un antagoniste au récepteur CB1 [9], avec une potentielle utilisation dans le traitement de l'obésité [2]. Ici, nous nous concentrons sur les développements récents dans la pharmacologie pré-clinique des phytocannabinoïdes non psychotropes. nous mettons en évidence les nouveaux progrès biochimiques / pharmacologiques, les mécanismes d'action et les usages thérapeutiques possibles de ces composés dérivés des plantes.

Les phytocannabinoïdes non psychotropes exercent de multiples effets pharmacologiques via différents mécanismes. Les mécanismes les plus récemment étudiés sont : la modulation du système endocannabinoïde, Les canaux ioniques TRP (voir glossaire), les Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyssomes (PPARg) GPR55, la putative présence des récepteurs anormale - CBD, le 5-hydroxytryptamine – sous-type 1A (5-HT<sub>1A</sub>), les récepteurs de glycine  $\alpha 1$  et  $\alpha 1b$ , La membrane d'adénosine transportant le phospholipase A2, lipoxygénase (LOX) et les enzymes cyclo-oxygénase-2 (COX-2), et l'homéostasie Ca<sup>2+</sup> (tableau 1) [9-26]. Par exemple, le CBD, le CBG et le CBC, qui ont une très faible affinité avec les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, pourraient améliorer l'action des endocannabinoïdes par leur capacité à inhiber l'inactivation de l'anandamide [11]. Le  $\Delta^9$ -THCV se comporte comme un puissant agoniste partiel au récepteur CB2 (in vitro) et comme un antagoniste au récepteur CB1 (in vivo et in vitro [2,9,25]). Le CBD et le CBG activent le TRPV1, tandis que le CBD, CBC, CBG, et CBDA activent TRPA1 et, à l'exception du CBC qui est un antagoniste au TRPM8 [11,14]. Le CBD pourrait également exercer ses effets pharmacologiques via la modulation de la

concentration intracellulaire Ca<sup>2+</sup> ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>). Le CBD entraîne une augmentation de [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> dans les neurones de l'hippocampe [18] grâce à la modulation des magasins Ca<sup>2+</sup> intracellulaires - spécifiquement via l'absorption et la libération mitochondrial Ca<sup>2+</sup> et les Canaux tensiodépendants calciques [19]. Fait intéressant, dans certains états pathologiques tels que une haute-excitabilité neuronale, le CBD Réduit le [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> [19]. Malgré le fait que le CBD a une activité antioxydante, l'augmentation du [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> dans les cellules tumorales provoque la génération de Dérivés réactif de l'oxygène. (DRO ou ROS) et l'apoptose cellulaire [11,27] (voir la section ci-dessous le cancer). Il a été suggéré que le CBD hydroxyquinone, formé pendant la métabolisation hépatique (microsomale) du CBD, augmente la production de dérivé réactif de l'oxygène. (DRO - ROS), et induit une cytotoxicité [28]. Par conséquent, le CBD hydroxyquinone réduit la croissance du cancer du colon chez les rongeurs [29]. Les multiples cibles pharmacologiques des phytocannabinoïdes, notamment ceux du CBD, suite à une large gamme d'actions pharmacologiques ont donc un potentiel intérêt thérapeutique.

### Actions pharmacologique et éventuelles applications thérapeutiques

Les Phytocannabinoïdes non psychotropes exercent plusieurs actions pharmacologiques dans le système nerveux central et sa périphérie. Parmi ces composés, le CBD a été plus étudié. Ses effets (par exemple analgésique / anti-inflammatoire, antioxydant, neuroprotecteur et pro-apoptotique (mort cellulaire programmée) pourraient prédire une éventuelle utilisation ultérieure pour le traitement de la douleur, les maladies neurodégénératives, l'ischémie (diminution de l'apport sanguin artériel à un organe.) et le cancer. Les nombreux effets du CBD (par exemple anxiolytiques, anti-inflammatoire, neuro-protecteurs et anti-ischémique) suivent une courbe dose-réponse en forme de cloche [1,7,8], ce qui suggère que la dose est un facteur clé dans la pharmacologie du CBD.

## Psychose

**Des rapports préliminaires ont démontré l'action antipsychotique du CBD dans les modèles humains** [1,7,8]. Le profil pharmacologique de l'action antipsychotique de la CBD, a étudié dans le modèle animal, en utilisant des techniques comportementales et neuro-chimique, il a été montré qu'il avait une action similaire à celle des antipsychotiques atypiques comme la clozapine, et différente de celle des "antipsychotiques" typiques tels que l'halopéridol, il a été associée à moins d'effets secondaires indésirables dont notamment la catalepsie. Trois points importants sont à noter. Tout d'abord, le CBD, comme la clozapine et l'halopéridol, atténue certains effets dopaminergiques associée à l'apomorphine (ex stéréotypie, la sécrétion de prolactine, et ptosis) et réduit l'hyperlocomotion induite par l'amphétamine et la kétamine chez la souris. Cependant, dans ces expériences, l'halopéridol (mais pas le CBD ou clozapine) a causé la catalepsie [7]. Deuxièmement, le CBD, comme la clozapine (mais pas comme l'halopéridol) augmente l'expression de la protéine Fos dans le noyau accumbens, mais pas dans le striatum, ce qui indique que le CBD induit une activation neuronale par la voie mésolimbique mais pas dans les zones de contrôle moteur [7]. Troisièmement, CBD inverse, de façon antagoniste sur le TRPV1 et tout comme la clozapine, les déficits de déclenchement sensori-motrices induits par son action antagoniste sur des récepteurs NMDA [30], ce qui est pertinent à la lumière de l'observation sur la déficiente de déclencheurs sensori-moteurs chez les patients souffrant de troubles psychotiques comme la schizophrénie. **En résumé, le CBD est le seul phytocannabinoïde à avoir été évalué pour ses effets antipsychotiques possibles. Les résultats expérimentaux suggèrent qu'il exerce des actions antipsychotiques et est associé à moins d'effets secondaires par rapport aux 'antipsychotiques typiques'**

## Epilepsie

**L'efficacité clinique du CBD à l'égard de l'épilepsie est incertain [7], mais ce composé a montré, chez les animaux, une atténuation des convulsions induites par diverses procédures [1,7,8] et une réduction des oscillations de Ca<sup>2+</sup> sur des neurones d'hippocampe de culture sous haute excitabilité [19]. La base moléculaire de l'action antiépileptique du CBD pourrait impliquer une réduction de [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, par interaction avec l'échangeur mitochondrial Na<sup>2+</sup> / Ca<sup>2+</sup> [19]. Un autre phytocannabinoïde qui pourrait exercer une action anti-épileptique est le D9-THCV. Ce composé agit d'une façon similaire à l'antagoniste standard' aux récepteurs CB1 en augmentant - à la façon d'un antagoniste sensible aux récepteurs GABAA - le miniaturisation courant postsynaptiques inhibiteurs au niveau des synapses cellulaires interneuronal-Purkinje, et de diminuer le pic de cellule de Purkinje dans le cervelet des rongeurs -in vitro [31]. collectivement, ces résultats suggèrent que le D9-THCV agit pour limiter l'excitation via l'accroissement de la libération de GABA, une idée qui est conforme à son efficacité dans un modèle expérimental de l'épilepsie [2]. Un des premiers rapports ont montré que CBC a produit des effets mineurs sur le temps de latence et la durée des crises induites par électrochocs [32]. **En résumé, la CBD (via la réduction de [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) et D9-THCV (via son antagonisme aux récepteurs CB1) ont été suggérés pour exercer des actions antiépileptiques dans les études expérimentales****

## Anxiété et sommeil

**Des études préliminaires chez des volontaires sains suggèrent que le CBD a une action anxiolytique** [1,7,8]. Expérimentalement, les propriétés anxiolytiques du CBD (qui est indépendant des récepteurs au benzodiazépine) ont été démontrées dans différents modèles animaux tel que la réponse conditionnée émotionnel, le test de conflit Vogel, et le test du labyrinthe en croix surélevé [1,7,33]. Le CBD pourrait exercer un effet anxiolytique en activant les récepteurs post- synaptiques 5-HT1A dans la matière grise périaqueducule [34]. En outre, le CBD a atténué la réponse autonome aiguë (ex : augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque) associée au stress de contention chez les rats à la manière d'un antagoniste au 5-HT1A [35]. Les études précliniques suggèrent également l'utilisation potentielle du CBD comme adjuvant dans les psychothérapies fondées sur l'exposition pour les troubles anxieux liés à la rétention inapproprié de souvenirs aversifs (ressentiment). Bitencourt et ses collègues ont récemment découvert que le CBD a facilité l'extinction de la mémoire de la peur contextuelle chez le rat, peut-être grâce à l'activation indirecte du récepteur CB1 [36]. Le CBD a montré des effets pour exercer des actions d'alerte et soporifique. Son administration systémique avec du Pentobarbital a prolongée de sommeil chez la souris [37] et réduit la déambulation et conditionnement opérant chez le rat [1,7,8]. Toutefois, lorsque la CBD a été directement administré dans des zones cibles spécifiques, comme l'hypothalamus latéral ou les noyaux du raphé dorsal, une amélioration de la vigilance chez le rat a été observée [38]. Notamment, l'effet du CBD chez l'homme est biphasique, présentant des propriétés d'alerte à faibles doses et des

actions sédatives à fortes doses [7]. Les premières études ont montré que le CBD, tout comme le D9-THC, prolonge l'hypnose de l'hexobarbital (barbiturique anesthésiant) chez la souris [3,39]. **En résumé, la CBD exerce une action anxiolytique, peut-être via activation du récepteur 5-HT1A et pour faciliter l'extinction de la mémoire peur contextuelle, peut-être via l'activation indirecte des récepteurs CB1 - chez les rongeurs. une action sédatif ont été décrites pour la CBC et de le CBD, bien gérée de manière centralisée le CBD peut aussi avoir des propriétés d'alertes.**

## Neuroprotection et maladies neurodégénératives

**Le CBD est un antioxydant bien connu, exerçant une action neuroprotectrice qui pourrait être utiles pour le traitement des maladies neuro-dégénératives, dont la maladie d'Alzheimer (AD), la maladie de Parkinson (PD) et la maladie de Huntington (HD). Le CBD peut s'avérer bénéfique dans la prévention de la signalisation apoptotique dans les neurones via la restauration du taux plasmatique du calcium (Calcémie)** [18]. Le CBD exerce une combinaison d'effets neuroprotecteur, anti-oxydant et anti-apoptotique contre les lésions neuronales induite par le peptide Bêta-amyloïde (Ab). Il inhibe la neurotoxicité induite par Ab dans les cellules PC12 et cet effet est médié par la voie Wnt- bêta-caténine [40]. Une conclusion importante à la lumière de l'observation que la perturbation de la voie Wnt par Ab représente un événement déterminant dans l'apoptose neuronale survenant dans DA. De plus, chez la souris dont la neuro-inflammation liée AD a été induite par l'inoculation intra-hippocampique de Ab in vivo, le CBD a atténué l'expression de plusieurs protéines pro-inflammatoires gliales, y compris La protéine acide fibrillaire gliale (GFAP), l'Oxyde nitrique synthase (iNOS) et l'interleukine 1b (IL-1b) [41], qui sont les principaux contributeurs à la propagation de la neuro-inflammation et du stress oxydatif. En utilisant un modèle rat ayant un syndrome Parkinson généré par injection unilatérale de 6-hydroxydopamine dans le faisceau médian du cerveau antérieur, il a été montré que le CBD peut atténuer une déplétion en dopamine et des déficits hydroxylase de tyrosine, qui sont révélateurs du degré de neurodégénérescence des projections dopaminergiques nigro-striatal (cf Dopamine) [1,7]. L'action neuroprotectrice du CBD dans le modèle animal de la maladie de Parkinson est en accord avec la forte corrélation positive entre le ratio de N-acétylaspartate / total de la créatine (qui est évocateur de l'augmentation de la neurogenèse ou synaptogenèse) et les niveaux de CBD mesurée dans le putamen / Globus pallidus des utilisateurs récréatifs de Cannabis [42]. D'autres études portant sur le mode d'action du CBD ont montré que ce composé végétal contrebalance la diminution superoxyde dismutase (SOD) de cuivre-zinc (une enzyme clé dans les défenses endogènes contre le stress oxydatif) induite par la 6-hydroxy dans le Substantia nigra du rat [43]. Il a été montré que Le CBD réduit l'atrophie du striatum de rat générée par l'administration de l'acide 3-nitropropionique (une toxine mitochondriale qui reproduit quelques-unes des modifications bio-chimiques qui se produisent dans le syndrome d'Huntington). Cette capacité semble être basée sur les propriétés antioxydantes du CBD, et est indépendante de l'activation des cannabinoïdes, des récepteurs TRPV1 et de l'adénosine A2 [44]. Ces effets neuroprotecteurs pourraient être utiles pour la maladie d'Huntington, qui est caractérisé par la perte préférentielle des neurones striataux (cf striatum) qui est due au moins en partie, à la génération d'espèces (DRO - ROS) causée par une insuffisance mitochondriale et la carence en complexe II typique de patients avec la maladie de Huntington.

**En résumé, le CBD, probablement en raison de ses propriétés antioxydantes extraordinaires et à sa modulation du taux plasmatique du calcium (Calcémie), exerce des effets positifs sur un large éventail de processus physiopathologiques impliqués dans les maladies neurodégénératives. Le CBD est également efficace dans des modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer (AD), la maladie de Parkinson (PD) et la maladie de Huntington (HD)**

## Ischémie cérébrale et l'infarctus

Le CBD peut inverser les dommages causés au cerveau par l'ischémie cérébrale chez les souris et chez les gerbilles [1,7]. **L'effet cerebro protecteur du CBD est différent de celui du D9-THC : il est ) indépendant du récepteur cannabinoïde, ) de longue durée, ) observée lorsque le médicament est administré avant et après l'ischémie, et ) n'est pas associé avec un développement de la tolérance [45-47]. Surtout, Le CBD réduit la déficience cérébrale hémodynamique, améliore l'activité métabolique du cerveau, et réduit l'œdème cérébral et les convulsions associées avec l'occlusion temporaire des artères carotides et l'hypoxie chez des gerbilles nouveau-nés [48]. Ces effets neuroprotecteurs du CBD sont associés à des améliorations extracérébrales cardiaques, hémodynamiques et ventilatoires [48]. Le mécanisme de l'effet cerebroprotecteur du CBD pourrait impliquer une augmentation du flux sanguin cérébral véhiculé par le récepteur 5-HT1A [1,7] et / ou seconder par une action anti-inflammatoire indépendante des récepteurs cannabinoïdes [46]**



Table 1. Proposed molecular mechanisms of the actions of non-psychotropic phytocannabinoids

Phytocannabinoid	Mechanism [reference]	Quantitative data	Assay	Pharmacological Relevance [reference]
CBD	Antagonist of CB <sub>1</sub> /CB <sub>2</sub> agonists [10]	K <sub>B</sub> (nM); 79 (CB <sub>1</sub> ) and 138 (CB <sub>2</sub> )	[ <sup>35</sup> S]GTP <sub>γ</sub> S binding to mouse brain membranes (CB <sub>1</sub> ) and to hCB <sub>2</sub> -CHO cell membranes	CBD antagonises cannabinoid-induced antispasmodic effect in the isolated vas deferens as well as the in vivo responses to D <sup>9</sup> -THC in animals and humans [2,8,10]
	CB <sub>2</sub> inverse agonist [10]	EC <sub>50</sub> : 503 nM	[ <sup>35</sup> S]GTP <sub>γ</sub> S binding to hCB <sub>2</sub> -CHO cell membranes	To be determined. Potential role in CBD-induced anti-inflammatory effects
	FAAH inhibition [11]	IC <sub>50</sub> : 28 mM	Measurement of [ <sup>14</sup> C]ethanolamine released from [ <sup>14</sup> C]anandamide by membranes prepared from N18TG2 cells	CBD reduces FAAH expression in the inflamed intestine and, probably via this mechanism, reduces inflammation-induced intestinal hypermotility in mice [57,58]
	Anandamide reuptake inhibitor [11]	IC <sub>50</sub> : 28 mM	[ <sup>14</sup> C]anandamide uptake by basophilic leukaemia or MDA-MB-231 cells	To be determined
	GPR55 antagonist [12]	IC <sub>50</sub> : 445 nM	Antagonism of CP55970-induced activation of [ <sup>35</sup> S]GTP <sub>γ</sub> S binding to transfected HEK293S cells	To be determined
	positive allosteric modulator at α <sub>1</sub> and α <sub>1b</sub> glycine receptors. [13]	EC <sub>50</sub> (mM): 12.3 (α <sub>1</sub> ) and 18.1 (α <sub>1b</sub> )	Measurement of the current response to glycine in HEK 293 cells expressing α <sub>1</sub> or α <sub>1b</sub> receptors	To be determined. In the dorsal horn of the spinal cord, glycine acts as an inhibitory postsynaptic neurotransmitter, with a role in chronic pain after inflammation or nerve injury
	m opioid receptor ligand [see ref. 2]	IC <sub>50</sub> : 7 mM	Inhibition of [ <sup>3</sup> DNM] (m opioid receptor ligand) binding to rat brain synaptosomal membranes	To be determined. CBD could potentially enhance the effects of opiates
	Positive Allosteric modulator at m and d opioid receptors [see ref. 2]	pE <sub>50</sub> : 4.38 (m) and 4.10 (d)	H <sup>3</sup> -DAMGO and H <sup>3</sup> -naltrindole (m and d opioid receptor ligand) binding to rat cerebral cortical membranes	The effect occurs at very high concentrations and cannot be expected to contribute to the in vivo action of CBD
	TRPA1 agonist [14]	EC <sub>50</sub> : 96 nM	Increase of [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> in TRPA1-HEK-293 cells	To be determined. Potential role in CBD analgesic effects
	TRPM8 antagonist [14]	EC <sub>50</sub> : 80-140 nM	Antagonism of icilin- or menthol-induced increase in [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> in TRPM8-HEK-293 cells	To be determined. Potential role in CBD analgesic effects. Potential role in prostate carcinoma
	TRPV1 agonist [14]	EC <sub>50</sub> : 1-3 mM	Increase of [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> in TRPV1-HEK-293 cells	To be determined. TRPV1 is involved in CBD antipsychotic and analgesic effects [30,50]
	TRPV2 agonist [15]	EC <sub>50</sub> : 3.7 mM	Ca <sup>2+</sup> mobilization in TRPV2-HEK-293 cells	The effect is shared by D <sup>9</sup> -THC and CBN [15]. TRPV2 activation by CBD may mediate CGRP release from cultured rat dorsal root ganglion neurons [15]
	adenosine uptake competitive inhibitor <sup>a</sup> [16]	IC <sub>50</sub> : 120 nM	[ <sup>3</sup> H]adenosine uptake in murine microglia and macrophages	CBD decreases TNF-α in wild-type but not in A <sub>2A</sub> receptor-deficient mice [16]. Its anti-inflammatory effects in the retina are linked to the inhibition of adenosine uptake [65]
	PPAR <sub>γ</sub> agonist [17]	IC <sub>50</sub> approx 5 mM	Reporter gene assay, competition-binding assay and adipogenesis assay	CBD induces vasorelaxation and stimulation of fibroblasts into adipocytes via PPAR <sub>γ</sub> activation [17]
5-HT <sub>1A</sub> agonist [see ref. 2]	Approx 80% displacement at 16 mM	Displacement of [ <sup>3</sup> H]8-OH-DPAT in CHO cells transfected with 5-HT <sub>1A</sub> receptors; [ <sup>35</sup> S]GTP <sub>γ</sub> S binding to transfected CHO cells	5-HT <sub>1A</sub> is involved in CBD-induced antischemic and anxiolytic properties [34,35]	

Table 1 (Continued)

Phytocannabinoid	Mechanism [reference]	Quantitative data	Assay	Pharmacological Relevance [reference]
	Antagonist of the putative abnormal-CBD receptor [see ref. 2]	Effect at 1 mM	Antagonism of the vasodilator response of abnormal-CBD	CBD attenuates the vasodilator response to anandamide [2]
	Regulator of intracellular $[Ca^{2+}]_i$ [18,19]	Effect at 1 mM	$Ca^{2+}$ imaging experiments in hippocampal cultures	To be determined. Potential basis for the neuroprotective and antiepileptic properties of CBD
	T-type $Ca^{2+}$ channel inhibitor [20]	IC <sub>50</sub> : approx 1 mM	Electrophysiological recordings in transfected HEK293 cells and sensory neurons	To be determined. Potential role in CBD-induced nociception and antiepileptic effects
	Suppressor of tryptophan degradation [21]	IC <sub>50</sub> : 1.2-2.4 mg/ml	Measurements in human peripheral blood mononuclear cells	To be determined. Tryptophan is a precursor of 5-HT. Potential role in pain, inflammation and depression
	5-Lipoxygenase inhibitor [22]	IC <sub>50</sub> : 73.73 mM	Enzymatic assay in a cell-free system	The effect is observed at very high concentrations. However, the 5-lipoxygenase pathway may be involved in CBD-induced antimitotic effect in glioma cells [69]. CBD decreases 5-lipoxygenase in tumour tissues in vivo [69]
	15-Lipoxygenase inhibitor [22]	IC <sub>50</sub> : 2.56 mM	Enzymatic assay in a cell-free system	To be determined. 15-Lipoxygenase is involved in developing atherosclerosis
	Phospholipase A <sub>2</sub> modulator <sup>c</sup> [23]	EC <sub>50</sub> : 6.4 mM (activation); IC <sub>50</sub> : 134 mM (inhibition)	Enzymatic assay in a cell-free system	CBD exerts a biphasic stimulation of PGE <sub>2</sub> release in human synovial cells [23]. CBD exerts anti-inflammatory effects in rodents [1,7]
D <sup>9</sup> -THCV	CB <sub>1</sub> antagonist [9,24, see also ref. 2]	K <sub>i</sub> : 46-75 nM (brain membranes); pA <sub>2</sub> 7.62 (cerebellum) - 7.44 (piriform cortex)	Antagonism of cannabinoid agonist-induced [ <sup>35</sup> S]GTP <sub>γ</sub> S binding to mouse whole brain, cerebellar and piriform cortical membranes	D <sup>9</sup> -THCV increases central inhibitory neurotransmission [31] - with a therapeutic potential in epilepsy - and decreases food intake through CB <sub>1</sub> antagonism [62]. D <sup>9</sup> -THCV attenuates D <sup>9</sup> -THC-induced hypothermia and antinociception in vivo [2,25]
	CB <sub>2</sub> partial agonist [see ref. 2]	NR	Inhibition of forskolin-induced stimulation of cAMP production by hCB <sub>2</sub> -CHO cells.	D <sup>9</sup> -THCV stimulates mesenchymal stem cells via CB <sub>2</sub> receptors [67]
CBG	CB <sub>1</sub> and CB <sub>2</sub> partial agonist [see ref. 2]	K <sub>i</sub> (nM): 439 (CB <sub>1</sub> ), 337 (CB <sub>2</sub> )	Displacement of [ <sup>3</sup> H]CP55,940 from mouse brain membranes of hCB <sub>2</sub> -CHO cell membranes. [ <sup>35</sup> S]GTP <sub>γ</sub> S binding to mouse brain membranes (CB <sub>1</sub> ) and to hCB <sub>2</sub> -CHO cell membranes	To be determined.
	Anandamide reuptake inhibitor [11]	IC <sub>50</sub> : 15 mM	[ <sup>14</sup> C]anandamide uptake by basophilic leukaemia or MDA-MB-231 cells	To be determined. Potential applications similar to those of inhibitors of endocannabinoid degradation
	TRPA1 agonist [14]	EC <sub>50</sub> : 3.4 mM	Increase of $[Ca^{2+}]_i$ in TRPA1-HEK-293 cells	To be determined. Potential role in analgesia
	TRPV1 agonist [11]	EC <sub>50</sub> : 10 mM	Increase of $[Ca^{2+}]_i$ in TRPV1-HEK-293 cells	To be determined. Potential role in analgesia
	TRPM8 antagonist [14]	EC <sub>50</sub> : 140-160 nM	Antagonism of icilin- or menthol-induced increase in $[Ca^{2+}]_i$ in TRPM8-HEK-293 cells	To be determined. Potential role in analgesia and in the treatment of prostate carcinoma cells
	Phospholipase A <sub>2</sub> modulator <sup>c</sup> [23]	EC <sub>50</sub> : 9.5 mM; IC <sub>50</sub> : 55 mM	Enzymatic assay in cell-free system	CBG reduces PGE <sub>2</sub> release in human synovial cells [23].



Table 1 (Continued)

Phytocannabinoid	Mechanism [reference]	Quantitative data	Assay	Pharmacological Relevance [reference]
CBC	TRPA1 agonist [14]	EC <sub>50</sub> : 60 M	Increase of [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> in TRPA1-HEK-293 cells	To be determined. Potential role in analgesia
	Anandamide reuptake inhibitor [11]	IC <sub>50</sub> : 13 mM	[ <sup>14</sup> C]anandamide uptake by basophilic leukaemia or MDA-MB-231 cells	To be determined. Potential applications similar to those of inhibitors of endocannabinoid degradation
D <sup>9</sup> -THCA	TRPA1 partial agonist [14]	EC <sub>50</sub> : 240 nM	Increase of [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> in TRPA1-HEK-293 cells	To be determined. Potential role in analgesia
	TRPM8 antagonist [14]	EC <sub>50</sub> : 70-140 nM	Antagonism of icilin- or menthol-induced increase in [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> in TRPA1-HEK-293 cells	To be determined. Potential role in analgesia and in the treatment of prostate carcinoma.
CBDA	TRPA1 partial agonist [14]	EC <sub>50</sub> : 12 mM	Increase of [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> in TRPA1-HEK-293 cells	To be determined. Potential role in analgesia
	TRPV1 agonist [11]	EC <sub>50</sub> : 10 mM	Increase of [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> in TRPV1-HEK-293 cells	To be determined. Potential role in analgesia
	TRPM8 antagonist [14]	EC <sub>50</sub> : 0.9-1.9 mM	Antagonism of icilin- or menthol-induced increase in [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> in TRPA1-HEK-293 cells	To be determined. Potential role in analgesia and in the treatment of prostate carcinoma.
	COX-2 inhibitor [26]	IC <sub>50</sub> : 2.2 mM	Enzymatic assay	To be determined. The effect is not shared by D <sup>9</sup> -THC or CBD; D <sup>9</sup> -THCA weakly active at 100 mM [26]. Potential role in inflammation

NR = not reported.

Abbreviations: CBD, cannabidiol; D<sup>9</sup>-THCV, D<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol; CBC, cannabichromene; CBG, cannabigerol; D<sup>9</sup>-THCA, D<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinolic acid; CBDA, cannabidiolic acid; D<sup>9</sup>-THC, D<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol; CBN, cannabinol; TRPV1, transient receptor potential vanilloid type 1; TRPV2, transient receptor potential vanilloid type 2; TRPA1, transient receptor potential ankyrin type 1; TRPM8, transient receptor potential melastatin type 8; COX-2, cyclooxygenase-2; 5-HT<sub>1A</sub>, 5-hydroxytryptamine receptor subtype 1A; FAAH, fatty acid amide hydrolase.

<sup>a</sup>denotes that the effect occurs via the equilibrate nucleoside transporter.

<sup>b</sup>denotes that the effect occurs via mitochondrial uptake and release or via L-type voltage gated [Ca<sup>2+</sup>] channel.

<sup>c</sup>denotes activation at low concentrations, inhibition at higher concentrations.

**L'action anti-inflammatoire du CBD est associée à l'inhibition de la production la protéine HMGB1 (neutraliser la sécrétion de la protéine HMGB1 confère une protection contre les dommages et les blessures des tissus du à l'arthrite, la colite, l'ischémie, la septicémie, endotoxémie, et le lupus érythémateux disséminé) [47].**

Le CBD est également prometteur pour le traitement de l'ischémie myocardique. Il a provoqué une réduction de la taille de l'infarctus dans un modèle "in vivo" de rat atteint d'ischémie et de Reperfusion myocardique. L'effet a été associé à une réduction de l'inflammation du myocarde et des niveaux Interleukine 6 (IL)-6 (Interleukine 6 stimule notamment la sécrétion des protéines de la phase aiguë de l'inflammation) [49]. Le CBD a été inefficace dans le modèle isolé d'un cœur de rat (modèle 49), donc il est possible que les effets cardioprotecteurs sont médiés par des effets immunomodulateurs systémiques ou par un métabolite du CBD. (Produit de la métabolisation du CBD)

**En résumé le CBD est un agent prometteur pour le traitement de l'ischémie cérébrale et l'infarctus. Le CBD augmente le flux cérébral par l'intermédiaire du récepteur 5-HT<sub>1A</sub>**

## Cerebral and myocardial ischemia

CBD can reverse brain damage caused by cerebral ischemia in mice and in gerbils [1,7]. The cerebroprotectant effect of CBD is different from that of D<sup>9</sup>-THC in that it is: i) cannabinoid receptor-independent, ii) long-lasting, iii) observed when the drug is administered pre- and post-ischemia, and iv) not associated with the development of tolerance [45–47]. Importantly, CBD reduced cerebral hemodynamic impairment, improved brain metabolic activity post-insult, and reduced brain edema and seizures associated with temporary occlusion of carotid arteries and hypoxia in newborn gerbils [48]. These neuroprotective effects were associated with extracerebral benefits such as cardiac, hemodynamic and ventilatory improvements [48]. The mechanism of the cerebroprotectant effect of CBD might involve an increase in cerebral blood flow mediated by the 5-HT<sub>1A</sub> receptor [1,7] and/or be secondary to its cannabinoid receptor-independent anti-inflammatory action [46]. The anti-inflammatory action of CBD is associated with inhibition of monocyte/macrophages expressing high-mobility group (a non-histone DNA-binding protein which is known to induce neuroinflammation and microglial activation in the post-ischemic brain) in the infarct area (including the striatum), and to a reduction in the number of Iba1-positive and glial fibrillary acidic protein-positive cells in the striatum [47].

CBD is also promising for treatment of myocardial ischemia. It caused a reduction in infarct size in an in-vivo rat model of ischemia and reperfusion, and the effect was associated with a reduction of myocardial inflammation and interleukin (IL)-6 levels [49]. CBD was ineffective in the isolated rat heart model [49], so it is possible that its cardioprotective effects are mediated by systemic immunomodulatory effects or by a CBD metabolite.

In summary, CBD is a promising agent for treatment of cerebral and myocardial ischemia. CBD increases cerebral flow via the 5-HT<sub>1A</sub> receptor.

## Inflammation, pain and the immune response

Early reports suggested that CBD exerted anti-inflammatory effects [39] and modest analgesic activity [32] in rodents. CBD was superior to the non-steroidal anti-inflammatory drug phenylbutazone in carrageenan-induced rat paw edema and in the erythrocyte membrane stabilization method [39].

More recently, CBD was shown to be effective in well-established experimental models of analgesia (neuropathic and inflammatory pain) [50] as well as in acute (carrageenan-induced rat paw edema) and chronic (e.g. collagen-induced murine arthritis) models of inflammation [1,7] in rodents. It is believed that the analgesic effect of CBD is mediated, at least in part, by TRPV1 [50] and that its anti-arthritis action is due to a combination of immunosuppressive and anti-inflammatory effects. This idea is based on several lines of evidence (summarized in Box 2) [1,2,7,8,51,52,53].

The effect of CBD on T-cells was investigated in detail. It was found that the cannabinoid exerted a generalized immunosuppressive effect through a pro-apoptotic mechanism involving oxidative stress-dependent activation of caspase-8 [52,54]. It was also proposed

### Box 2. Evidence supporting the anti-inflammatory and immunosuppressive actions of cannabidiol (CBD)

- \*\* CBD suppresses the collagen-type-II-specific proliferation of lymph-node cells from arthritic mice [1].
- \*\* CBD suppresses T-cell response and decreases TNF- $\alpha$  release from synovial cells isolated from mouse arthritic knee joints [1]. This finding suggests that the therapeutic action of CBD in arthritis includes the suppression of TNF- $\alpha$ .
- \*\* CBD decreases TNF- $\alpha$  production in LPS-treated mice via A<sub>2A</sub> adenosine receptor activation [16].
- \*\* CBD suppresses the production of IL-8 and of the chemokines MIP-1a and MIP-1b in a human B cell line [1].
- \*\* CBD inhibits the release of ROS by zymosan-stimulated neutrophils and blocks nitric oxide production by peritoneal macrophages [1].
- \*\* CBD increases IL-12 and decreases IL-10 production—in a cannabinoid antagonists-sensitive manner—in murine macrophages [1].
- \*\* CBD attenuates—in a cannabinoid antagonists-insensitive manner—phorbol ester/calcium ionophore-stimulated IL-2 production in mouse splenocytes [1].
- \*\* CBD inhibits neutrophil migration induced by fMLP by activating a target, distinct from CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors, which is antagonized by the endogenous compound N-arachidonoyl-L-serine [51].
- \*\* CBD attenuates serum production of antigen-specific antibodies in ovalbumin-sensitized mice and suppresses T-cell proliferation and the production of IL-2, IL-4 and IFN- $\gamma$  by splenocytes [52].
- \*\* CBD decreases IFN- $\gamma$  release in phytohemagglutinin-stimulated human peripheral mononuclear cells [21] and in lymph-node cells [1].
- \*\* CBD induces apoptosis in immature and immortalized T-cells, with ROS generation having a pivotal role [53].

Abbreviations: fMLP, formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine; IFN- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ ; IL, interleukin; LPS, lipopolysaccharide; MIP-1, Macrophage Inflammatory Protein-1; ROS, reactive oxygen species; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ .

that CBD-induced T-cell suppression might be linked to its ability to suppress the transcriptional activity of activator protein-1 and nuclear factor of activated T-cells, both of which are critical regulators of IL-2 and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [55].

Psoriasis is an inflammatory disease characterized by epidermal keratinocyte hyper-proliferation. The most significant mediators involved in this disorder are those associated with a dominant Th1 cytokine profile. D<sup>9</sup>-THC, CBN and CBD were shown to inhibit keratinocyte proliferation in the low micromolar range and in a cannabinoid receptor-independent manner. Although the mechanism is incompletely understood, these results support a therapeutic potential of non-psychotropic cannabinoids for the treatment of psoriasis [56].

CBD was shown to normalize motility in an experimental model of intestinal inflammation [57]. This protective action might involve down-regulation of the endocannabinoid-degrading enzyme FAAH in the inflamed gut [57,58].

In summary, CBD exerts anti-arthritis actions through a combination of immunosuppressive and anti-inflammatory effects. CBD may exert protective actions in other inflammatory conditions (e.g. psoriasis and gut inflammation). The anti-inflammatory effect of CBD requires further investigation.

## Emesis

CBD was effective in animal models of anticipatory nausea and vomiting (conditioned retching reaction in the musk shrew, a model in which standard antiemetics such as 5-HT<sub>3</sub> antagonists are ineffective) [59], as well as in models of nausea and/or vomiting (i.e. lithium-induced conditioned gaping in rats and vomiting in musk shrews, cisplatin-induced emesis in the musk shrew) [1,60]. Such results suggest a potential use of CBD in the treatment of chemotherapy-induced nausea and anticipatory nausea. In musk shrews, CBD showed a biphasic effect, being antiemetic at low doses (1–5 mg/kg) and pro-emetic at higher doses (25–40 mg/kg) [1]. By contrast, CBD was ineffective in an experimental model of motion-induced emesis in the musk shrew [61], suggesting that this compound (unlike D<sup>9</sup>-THC) does not act as a broad-spectrum antiemetic.

## Food intake

D<sup>9</sup>-THCV, at doses as low as 3 mg/kg, shares the ability of synthetic CB<sub>1</sub> antagonists to reduce food intake and body weight in mice [62]. At similar doses, D<sup>9</sup>-THCV attenuated D<sup>9</sup>-THC-induced hypothermia and antinociception, confirming its efficacy as a CB<sub>1</sub> receptor antagonist [2,9,25]. Under similar conditions, CBD induced a small non-significant reduction of food intake and weight gain [62].

## Type-1 diabetes and diabetic complications

CBD prevents the initiation of diabetes in non-obese diabetic (NOD) mice [1,7] and, importantly, ameliorates the manifestations of the disease in NOD mice, which are either in a latent diabetes stage or with initial symptoms of diabetes [63]. CBD treatment induced qualitative modification of the pancreatic islets infiltrated by mononuclear cells, and inhibited the specific destruction of the islets [63]. Levels of the pro-inflammatory cytokine IL-12 produced by splenocytes were significantly reduced, whereas those of the anti-inflammatory IL-10, were elevated after CBD treatment [63].

CBD also exerts significant therapeutic benefits against diabetic complications because it significantly reduces oxidative stress and prevents retinal cell death and vascular hyperpermeability in the diabetic retina in an experimental model of diabetic retinopathy [1,7]; in addition, CBD exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects in retinal microglial cells [64]. It has been proposed that the protective effect of CBD against diabetes-induced retinal damage may be linked to inhibition of adenosine uptake [65]. In human coronary artery endothelial cells (HCAECs), CBD attenuates high glucose-induced mitochondrial superoxide generation, nuclear factor κB (NF-κB) activation, nitrotyrosine formation, up-regulation of iNOS and adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1, trans-endothelial migration of monocytes and monocyte-endothelial adhesion, while preserving HCAECs from disruption of endothelial barrier functions [66].

In summary, CBD exerts beneficial actions against diabetes and some of its complications (e.g. retinal damage). The anti-inflammatory, antioxidant and neuroprotective actions of CBD could contribute to these protective effects.

## Bone formation

Mesenchymal stem cells (MSCs) have a central role in a series of physiological and pathophysiological processes, including bone formation and fracture healing. CBDV, CBG, CBN, CBD, D<sup>9</sup>-THC, and D<sup>9</sup>-THCV stimulated the recruitment of quiescent MSCs present in bone marrow [67]. The effect varied from a relatively small stimulation of about 20% by CBG to as much as 100% after treatment with CBDV or D<sup>9</sup>-THCV. The effect of D<sup>9</sup>-THCV was CB<sub>2</sub>-antagonist sensitive and MSCs are cannabinoid receptor-negative cells, so it was believed that D<sup>9</sup>-THCV may stimulate the recruitment of MSCs from the bone marrow indirectly via a mechanism mediated by a CB<sub>2</sub>-expressing accessory cell [67].

CBD also controls bone resorption during the progression of experimental periodontitis in rats. In this case, morphometrical analysis of alveolar bone loss demonstrated that CBD-treated animals had reduced alveolar bone loss and lower expression of the activator of the NF-κB ligand RANKL/RANK [68]. Moreover, gingival tissues from the CBD-treated group showed reduced neutrophil migration associated with lower production of IL-1b and tumor necrosis factor-α [68].

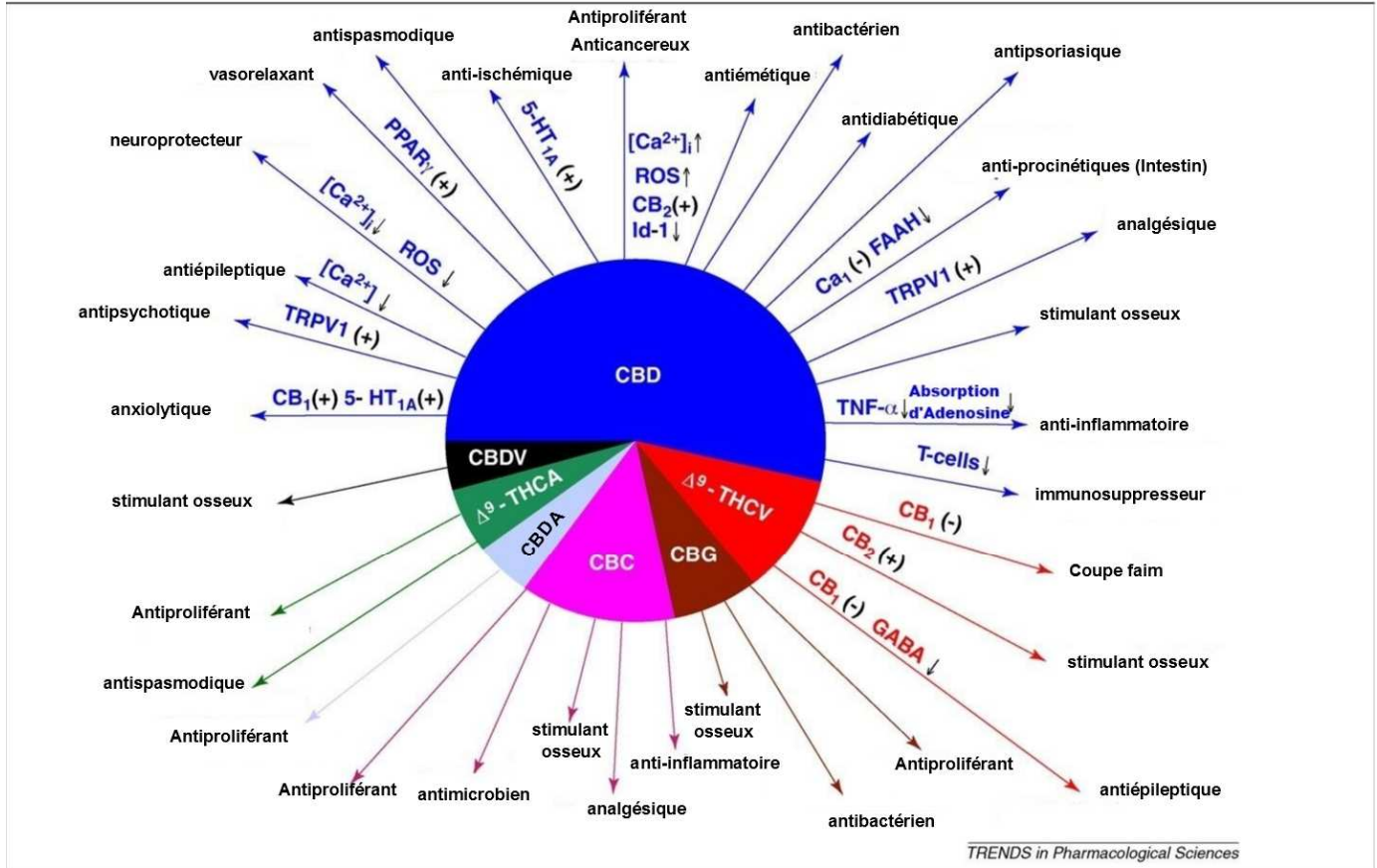
Overall, the phytocannabinoids CBDV, D<sup>9</sup>-THCV and CBD may exert beneficial effects on bone formation and fracture healing.

## Cancer

D<sup>9</sup>-THC, CBD, CBG, CBC, D<sup>9</sup>-THCA and CBDA have been shown to exert anti-proliferative/pro-apoptotic effects (IC<sub>50</sub> in the range 5–25 mM) in a panel of tumor cell lines: human breast carcinoma, human prostate carcinoma, human colorectal carcinoma, human gastric adenocarcinoma, C6 rat glioma, rat basophilic leukemia and transformed thyroid cells. CBD exhibited the highest potency with IC<sub>50</sub> values between 6 mM and 10.6 mM, and maximal efficacy at 25 mM, followed by CBG and CBC [11]. CBDA was the least effective compound, being active against only breast, thyroid and glioma cells. Furthermore, prostate carcinoma cells were found to be quite resistant to the action of phytocannabinoids, with only CBD and CBG exerting anti-proliferative effects [11]. More in-depth studies showed that CBD inhibited glioma, leukaemia and breast cancer, as detailed below.

- 1) CBD exerted cannabinoid-independent anti-metastatic and pro-apoptotic effects on human glioma cells and tumor regression in vivo [1,7,27]. CBD-induced apoptosis of human glioma cells involves early production of ROS and concomitant activation of initiator caspase-8 and caspase-9, converging into the activation of the downstream effector caspase-3 [27]. In vivo, CBD induced glioma growth inhibition through specific modulation of the pro-carcinogenic LOX pathway [69].
- 2) CBD induced a CB<sub>2</sub>-mediated reduction in viability and apoptosis in leukemia cells, and reduced tumor burden and increased the number of apoptotic tumours in EL-4-bearing mice in vivo; the effect was associated with increased production of ROS, which was mediated through regulation of Nox4 and p22phox [70].
- 3) CBD inhibited the growth of xenograft tumours obtained by subcutaneous injection of human breast

Actions pharmacologiques des phytocannabinoïdes non-psychotropes / (considéré comme nonstupéfiants)



TRENDS in Pharmacological Sciences

Abréviations: CBD : cannabidiol ; D9-THCV : D9-tetrahydrocannabivarin ; CBC : cannabichromene ; CBG : cannabigerol ; D9-THCA : acide D9-tetrahydrocannabinolic ; CBDA : acide cannabidiolic ; CBN : cannabinol ; les Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes ( PPARg ), TRPV1 : (canal ionique) un membre de la famille de récepteurs VANILLOÏDES type 1; TRPV2,(canal ionique) RÉCEPTEUR VANILLOÏDE type 2; TRPA1, TRPA1 Récepteur ionotrope sensoriel primaire A1.(est considéré comme une cible attractive de la douleur , les antagonistes TRPA1 sont efficaces pour bloquer les comportements de la douleur induite par une inflammation ) TRPM8, Récepteur ionotrope type 8(activée par le froid et les agents de refroidissement : type menthol, icilin ) (exprimée dans les neurones sensoriels ,prostate, des poumons et de la vessie où sa fonction n'est pas bien comprise. ); COX-2, cyclooxygenase-2.; 5-HT1a : Récepteur sérotoninergique de type a1 . FAAH : hydrolase d'amide d'acide gras (Certains composés sont utiles en tant qu'inhibiteurs d'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH). De tels composés peuvent être utilisés dans des compositions pharmaceutiques et des procédés destinés au traitement d'états, troubles et conditions pathologiques à médiation par l'activité d'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH). Ces composés peuvent donc être administrés pour traiter l'anxiété, la douleur, l'inflammation, des troubles du sommeil, des troubles de l'alimentation ou des troubles du mouvement (tels que la sclérose en plaques))  
(+) activation directe (-): activation indirecte ↑ accroissement ↓ réduction

carcinoma cells into athymic mice [11]. Studies investigating the mode of action showed that CBD down-regulated the expression of Id-1 (a key regulator of the metastatic potential of breast and other carcinomas) in metastatic human breast cancer cells, leading to reduction of tumour aggressiveness [71].

Phytocannabinoids have been shown to inhibit ATP-binding cassette (ABC) transporters, which play a part in the multi-drug resistance of tumor cells. Specifically, P-glycoprotein (ABCB1) was inhibited by CBD, but not by D<sup>9</sup>-THCV, D<sup>9</sup>-THCA or CBN [72]; multi-drug resistance-related protein 1 (ABCC1/MRP1) and breast cancer resistance protein were inhibited by CBD, CBN and D<sup>9</sup>-THC (order of potency: CBD > CBN > D<sup>9</sup>-THC) [73].

CBD was shown to attenuate oxidative/nitrosative stress, inflammation, and cell death induced by the anticancer drug cisplatin in the mouse kidney [74]. Nephrotoxicity is a common complication of cisplatin chemotherapy, which limits its clinical use.

In summary, the phytocannabinoids CBD, CBG and CBC have shown interesting pro-apoptotic properties in cancer cell lines. The most studied phytocannabinoid is CBD. CBD induces increases in  $[Ca^{2+}]_i$ , thereby stimulating ROS production and causing apoptosis. In vivo, CBD inhibits glioma growth and experimental breast carcinoma.

## Microbial growth

Preparations from *Cannabis sativa* were extensively investigated in the 1950s as highly active topical antiseptic agents for the oral cavity and the skin, and as anti-tubercular agents. Cannabinoid acids, which can be precursors of the neutral cannabinoids, were shown to be antibiotic and were used in veterinary medicine in Czechoslovakia in the 1960s. An early report showed that CBC exerted anti-fungal and, to a lesser degree, antibacterial activity [39]. Recently, five major cannabinoids (D<sup>9</sup>-THC, CBN, CBD, CBC and CBG) showed potent activity against various methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains of current clinical relevance. No substantial difference in potency was observed, with a minimum inhibitory concentration in the range 0.5–2 mg/mL [75].

## Conclusions

Recent developments suggest that non-psychotropic phytocannabinoids exert a wide range of pharmacological effects (Figure 1), many of which are of potential therapeutic interest. The most studied among these compounds is CBD, the pharmacological effects of which might be explained, at least in part, by a combination of mechanisms of action (Table 1, Figure 1). CBD has an extremely safe profile in humans, and it has been clinically evaluated (albeit in a preliminary fashion) for the treatment of anxiety, psychosis, and movement disorders. There is good pre-clinical evidence to warrant clinical studies into its use for the treatment of diabetes, ischemia and cancer. The design of further clinical trials should: i) consider the bell-shaped pattern of the dose–response curve that has been observed in pre-clinical pharmacology, and ii) establish if CBD is more effective or has fewer unwanted effects than other medicines. A sublingual spray that is a standardized *Cannabis* extract containing approximately equal quantities of CBD and D<sup>9</sup>-THC (Sativex<sup>1</sup>), has been shown to be effective in treating neuropathic pain in multiple sclerosis patients [76].

The pharmacology of D<sup>9</sup>-THCV (i.e. CB<sub>1</sub> antagonism associated with CB<sub>2</sub> agonist effects) is also intriguing because it has the potential of application in diseases such as chronic liver disease or obesity—when it is associated with inflammation—in which CB<sub>1</sub> blockade together with some CB<sub>2</sub> activation is beneficial. Concerning obesity treatment, it will be important in future studies to establish if D<sup>9</sup>-THCV is more effective or has fewer unwanted effects than rimonabant. Rimonabant was the first clinically available CB<sub>1</sub> receptor antagonist, but was withdrawn from the market because of the increased risk of depression.

The plant *Cannabis* is a source of several other neglected phytocannabinoids such as CBC and CBG. Although the spectrum of pharmacological effects of these compounds is largely unexplored, their potent action at TRPA1 and TRPM8 might make these compounds new and attractive tools for pain management.

## References

- 1 Mechoulam, R. et al. (2007) Cannabidiol recent advances. *Chem. Biodivers.* 4, 1678–1692
- 2 Pertwee, R.G. (2008) The diverse CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br. J. Pharmacol.* 153, 199–215

- 3 Turner, C.E. (1980) Constituents of *Cannabis sativa* L. XVII. A review of the natural constituents. *J. Nat. Prod.* 43, 169–234
- 4 Mechoulam, R. and Hanus, L. (2000) A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem. Phys. Lipids.* 108, 1–13
- 5 Kunos, G. et al. (2009) Should peripheral CB<sub>1</sub> cannabinoid receptors be selectively targeted for therapeutic gain? *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 1–7
- 6 Di Marzo, V. (2008) Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat. Rev. Drug Discov.* 7, 438–455
- 7 Zuairi, A.W. (2008) Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 30, 271–280
- 8 Pertwee, R.G. (2004) The pharmacology and therapeutic potential of cannabidiol. In *Cannabinoids* (Di Marzo, V., ed.), pp. 32–83, Kluwer Academic/Plenum Publishers
- 9 Thomas, A. et al. (2005) Evidence that the plant cannabinoid Delta9-tetrahydrocannabivarin is a cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.* 146, 917–926
- 10 Thomas, A. et al. (2007) Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptor agonists in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 150, 613–623
- 11 Ligresti, A. et al. (2006) Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 318, 1375–1387
- 12 Ryberg, E. et al. (2007) The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br. J. Pharmacol.* 152, 1092–1101
- 13 Ahrens, J. et al. (2009) The nonpsychotropic cannabinoid cannabidiol modulates and directly activates alpha-1 and alpha-1-Beta glycine receptor function. *Pharmacology* 83, 217–222
- 14 De Petrocellis, L. et al. (2008) Plant-derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 325, 1007–1015
- 15 Qin, N. et al. (2008) TRPV2 is activated by cannabidiol and mediates CGRP release in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci.* 28, 6231–6238
- 16 Carrier, E.J. (2006) Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 103, 7895–7900
- 17 O'Sullivan, S.E. et al. (2009) Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur. J. Pharmacol.* 612, 61–68
- 18 Drysdale, A.J. et al. (2006) Cannabidiol-induced intracellular Ca<sup>2+</sup> elevations in hippocampal cells. *Neuropharmacology* 50, 621, 631
- 19 Ryan, D. et al. (2009) Cannabidiol targets mitochondria to regulate intracellular Ca<sup>2+</sup> levels. *J. Neurosci.* 29, 2053–2063
- 20 Ross, H.R. et al. (2008) Inhibition of recombinant human T-type calcium channels by Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *J. Biol. Chem.* 283, 16124–16134
- 21 Jenny, M. et al. (2009) Delta9-Tetrahydrocannabinol and cannabidiol modulate mitogen-induced tryptophan degradation and neopterin formation in peripheral blood mononuclear cells in vitro. *J. Neuroimmunol.* 207, 75–82
- 22 Takeda, S. et al. (2009) Cannabidiol-2',6'-Dimethyl Ether, a Cannabidiol Derivative, is a highly potent and selective 15-lipoxygenase inhibitor. *Drug. Metab. Dispos.* 37, 1733–1737
- 23 Evans, A.T. et al. (1987) Activation of phospholipase A2 by cannabinoids. Lack of correlation with CNS effects. *FEBS Lett.* 211, 119–122
- 24 Dennis, I. et al. (2008) Effects of Delta9-tetrahydrocannabivarin on [35S]GTPgammaS binding in mouse brain cerebellum and piriform cortex membranes. *Br. J. Pharmacol.* 154, 1349–1358
- 25 Pertwee, R.G. et al. (2007) The psychoactive plant cannabinoid, Delta9-tetrahydrocannabinol, is antagonized by Delta8- and Delta9-tetrahydrocannabivarin in mice in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 150, 586–594
- 26 Takeda, S. et al. (2008) Cannabidiolic acid as a selective cyclooxygenase-2 inhibitory component in cannabis. *Drug Metab. Dispos.* 36, 1917–1921
- 27 Massi, P. et al. (2006) The non-psychoactive cannabidiol triggers caspase activation and oxidative stress in human glioma cells. *Cell. Mol. Life Sci.* 63, 2057–2066
- 28 Usami, N. et al. (2008) Generation of reactive oxygen species during mouse hepatic microsomal metabolism of cannabidiol and cannabidiol hydroxy-quinone. *Life Sci.* 83, 717–724
- 29 Kogan, N.M. et al. (2007) A cannabinoid anticancer quinone, HU-331, is more potent and less cardiotoxic than doxorubicin: a comparative in vivo study. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322, 646–653
- 30 Long, L.E. et al. (2006) Cannabidiol reverses MK-801-induced

- disruption of prepulse inhibition in mice. *Neuropsychopharmacology* 31, 795–803
- 31 Ma, Y.L. et al. (2008) The phytocannabinoid Delta(9)-tetrahydrocannabinol modulates inhibitory neurotransmission in the cerebellum. *Br. J. Pharmacol.* 154, 204–215
  - 32 Davis, W.M. and Hatoum, N.S. (1983) Neurobehavioral actions of cannabichromene and interactions with delta 9-tetrahydrocannabinol. *Gen. Pharmacol.* 14, 247–252
  - 33 Moreira, F.A. et al. (2009) Antiaversive effects of cannabinoids: is the periaqueductal gray involved? *Neural. Plast.* 2009, 625469
  - 34 Campos, A.C. and Guimarães, F.S. (2008) Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 199, 223–230
  - 35 Resstel, L.B. et al. (2009) 5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Br. J. Pharmacol.* 156, 181–188
  - 36 Bitencourt, R.M. et al. (2008) Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 18, 849–859
  - 37 Paton, W.D. and Pertwee, R.G. (1972) Effect of Cannabis and certain of its constituents on pentobarbitone sleeping time and phenazone metabolism. *Br. J. Pharmacol.* 44, 250–261
  - 38 Murillo-Rodríguez, E. (2008) The nonpsychoactive Cannabis constituent cannabidiol is a wake-inducing agent. *Behav. Neurosci.* 122, 1378–1382
  - 39 Turner, C.E. and Elsohly, M.A. (1981) Biological activity of cannabichromene, its homologs and isomers. *J. Clin. Pharmacol.* 21, 283S–291S
  - 40 Esposito, G. et al. (2006) The marijuana component cannabidiol inhibits beta-amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/beta-catenin pathway rescue in PC12 cells. *J. Mol. Med.* 84, 253–258
  - 41 Esposito, G. et al. (2007) Cannabidiol in vivo blunts b-amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1b and iNOS expression. *Br. J. Pharmacol.* 151, 1272–1279
  - 42 Hermann, D. et al. (2007) Dorsolateral prefrontal cortex N-acetylaspartate/total creatine (NAA/tCr) loss in male recreational cannabis users. *Biol. Psychiatry* 61, 1281–1289
  - 43 Garcia-Arencibia, M. et al. (2007) Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res.* 1134, 162–170
  - 44 Sagredo, O. et al. (2007) Cannabidiol reduced the striatal atrophy caused 3-nitropropionic acid in vivo by mechanisms independent of the activation of cannabinoid, vanilloid TRPV1 and adenosine A2A receptors. *Eur. J. Neurosci.* 26, 843–851
  - 45 Hayakawa, K. et al. (2007) Repeated treatment with cannabidiol but not Delta9-tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the development of tolerance. *Neuropharmacology* 52, 1079–1087
  - 46 Hayakawa, K. et al. (2007) Delayed treatment with cannabidiol has a cerebroprotective action via a cannabinoid receptor-independent myeloperoxidase-inhibiting mechanism. *J. Neurochem.* 102, 1488–1496
  - 47 Hayakawa, K. et al. (2008) Cannabidiol prevents a post-ischemic injury progressively induced by cerebral ischemia via a high-mobility group box1-inhibiting mechanism. *Neuropharmacology* 55, 1280–1286
  - 48 Alvarez, F.J. et al. (2008) Neuroprotective effects of the nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol in hypoxic-ischemic newborn piglets. *Pediatr. Res.* 64, 653–658
  - 49 Durst, R. et al. (2007) Cannabidiol, a nonpsychoactive Cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 293, H3602–H3607
  - 50 Costa, B. et al. (2007) The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.* 556, 75–83
  - 51 McHugh, D. et al. (2008) Inhibition of human neutrophil chemotaxis by endogenous cannabinoids and phytocannabinoids: evidence for a site distinct from CB1 and CB2. *Mol. Pharmacol.* 73, 441–450
  - 52 Jan, T.R. et al. (2007) Suppressive effects of cannabidiol on antigen-specific antibody production and functional activity of splenocytes in ovalbumin-sensitized BALB/c mice. *Int. Immunopharmacol.* 7, 773–780
  - 53 Lee, C.Y. et al. (2008) A comparative study on cannabidiol-induced apoptosis in murine thymocytes and EL-4 thymoma cells. *Int. Immunopharmacol.* 8, 732–740
  - 54 Wu, H.Y. et al. (2008) Cannabidiol-induced apoptosis in primary lymphocytes is associated with oxidative stress-dependent activation of caspase-8. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 226, 260–270
  - 55 Kaplan, B.L. et al. (2008) The profile of immune modulation by cannabidiol (CBD) involves deregulation of nuclear factor of activated T cells (NFAT). *Biochem. Pharmacol.* 76, 726–737
  - 56 Wilkinson, J.D. and Williamson, E.M. (2007) Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 45, 87–92
  - 57 Capasso, R. et al. (2008) Cannabidiol, extracted from Cannabis sativa, selectively inhibits inflammatory hypermotility in mice. *Br. J. Pharmacol.* 154, 1001–1008
  - 58 de Filippis, D. et al. (2008) Effect of cannabidiol on sepsis-induced motility disturbances in mice: involvement of CB receptors and fatty acid amide hydrolase. *Neurogastroenterol. Motil.* 20, 919–927
  - 59 Parker, L.A. et al. (2006) Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, but not ondansetron, interfere with conditioned retching reactions elicited by a lithium-paired context in Suncus murinus: An animal model of anticipatory nausea and vomiting. *Physiol. Behav.* 87, 66–71
  - 60 Rock, E.M. et al. (2008) The effect of cannabidiol and URB597 on conditioned gaping (a model of nausea) elicited by a lithium-paired context in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 196, 389–395
  - 61 Cluny, N.L. et al. (2008) The effects of cannabidiol and tetrahydrocannabinol on motion-induced emesis in Suncus murinus. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 103, 150–156
  - 62 Riedel, G. et al. (2009) Synthetic and plant-derived cannabinoid receptor antagonists show hypophagic properties in fasted and non-fasted mice. *Br. J. Pharmacol.* 156, 1154–1166
  - 63 Weiss, L. et al. (2008) Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. *Neuropharmacology* 54, 244–249
  - 64 El-Remesy, A.B. et al. (2008) Neuroprotective effects of cannabidiol in endotoxin-induced uveitis: critical role of p38 MAPK activation. *Mol. Vis.* 14, 2190–2203
  - 65 Liou, G.I. et al. (2008) Mediation of cannabidiol anti-inflammation in the retina by equilibrative nucleoside transporter and A2A adenosine receptor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, 5526–5531
  - 66 Rajesh, M. et al. (2007) Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 293, H610–H619
  - 67 Scutt, A. and Williamson, E.M. (2007) Cannabinoids stimulate fibroblastic colony formation by bone marrow cells indirectly via CB2 receptors. *Calcif. Tissue Int.* 80, 50–59
  - 68 Napimoga, M.H. et al. (2009) Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and pro-inflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats. *Int. Immunopharmacol.* 9, 216–222
  - 69 Massi, P. et al. (2008) 5-Lipoxygenase and anandamide hydrolase (FAAH) mediate the antitumor activity of cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid. *J. Neurochem.* 104, 1091–1100
  - 70 McKallip, R.J. et al. (2006) Cannabidiol-induced apoptosis in human leukemia cells: A novel role of cannabidiol in the regulation of p22phox and Nox4 expression. *Mol. Pharmacol.* 70, 897–908
  - 71 McAllister, S.D. et al. (2007) Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 6, 2921–2927
  - 72 Zhu, H.J. et al. (2006) Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 317, 850–857
  - 73 Holland, M.L. et al. (2008) Interaction of plant cannabinoids with the multidrug transporter ABCB1 (MRP1). *Eur. J. Pharmacol.* 591, 128–131
  - 74 Pan, H. et al. (2009) Cannabidiol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity by decreasing oxidative/nitrosative stress, inflammation, and cell death. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 328, 708–714
  - 75 Appendino, G. et al. (2008) Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure-activity study. *J. Nat. Prod.* 71, 1427–1430
  - 76 Russo, E.B. et al. (2007) Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. *Chem. Biodivers.* 4, 1729–1743

