

## A KANNABIDIOL ÉS AZ ADENOZINERG RENDSZER KAPCSOLATA

Viczján Gábor\*, Óvári Ignác, Erdei Tamás

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet



### Absztrakt

A kannabidiol (CBD) a legjobban tanulmányozott, nem bódító hatású fitokannabinoid, ami számos kedvező hatása miatt világszerte nagy érdeklődés tárgyát képezi. Összefoglalónk célja a CBD sokrétű hatásainak jellemzése, mivel az emberi szervezetben számos molekuláris célpontját tárták már fel, melyeken hatva igen sokféle kórállapotot képes módosítani. A CBD gyulladáscsökkentő, daganatellenes, neuroprotektív, görcsoldó, anxiolitikus, antipszichotikus, antidepresszív, antidiabetikus, elhízás elleni, valamint az adenozinerg rendszert érintő hatásokkal is rendelkezik.

A szív adenozinerg rendszere szempontjából a CBD esetében két fontos molekuláris célpontról lehet adatokat találni: az ENT1 típusú nukleozid transzporter (ENT1 vagy SLC29A1), melyet több vizsgálat is igazolt, és az A<sub>1</sub> adenosin receptor, amelyet szintén gyanúba hoztak. Az ENT1 a szív egyik fő adenosin transzportere, melyen keresztül befolyásolni lehet a szív interszticiális adenosin szintjét, míg az A<sub>1</sub> adenosin receptor a szívizom védelmében szerepet játszó egyik legfontosabb adenosin receptortípus.

**Kulcsszavak:** kannabidiol, adenosin, A<sub>1</sub> adenosin receptor, ENT1, szív

## CANNABIDIOL AND ITS EFFECTS TO THE ADENOSINERGIC SYSTEM

### Abstract

Wicannabidiol (CBD), the most extensively studied non-intoxicating phytocannabinoid, has been attracting a lot of interest worldwide owing to its numerous beneficial effects. The aim of this review is to describe the various effects of CBD since it seems to have several molecular targets, acting at which CBD can modify several pathological conditions. CBD has anti-inflammatory, anti-cancer, neuroprotective, anticonvulsant, anxiolytic, antipsychotic, antidepressant, antidiabetic, and anti-obesity effects, furthermore, it can affect the functions of the adenosinergic system as well.

Regarding the myocardial adenosinergic system, CBD is thought to influence two important targets: the A<sub>1</sub> adenosine receptor and the equilibrative and nitrobenzylthioinosine-sensitive nucleoside transporter (ENT1 or SLC29A1). ENT1 is a main equilibrative adenosine transporter capable of regulating the interstitial level of adenosine, while the A<sub>1</sub> adenosine receptor is a chief protective receptor of the myocardium.

**Keywords:** cannabidiol, adenosine, A<sub>1</sub> adenosine receptor, ENT1, heart

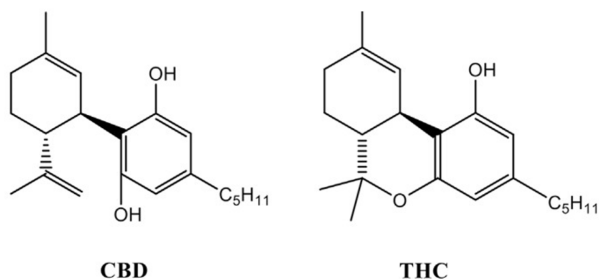
### 1. BEVEZETÉS

A kannabidiol (CBD) a kender (*Cannabis sativa*) legtöbbet vizsgált, nem bódító hatású összetevője, ami a  $\Delta^9$ -tetrahidrokannabinoltól (THC), a legismertebb fitokannabinoidtól csak egy gyűrt felhasadásában különbözik. A CBD-t széles körben

úgy tartják számon, mint nem pszichoaktív vegyületet<sup>1,2</sup>, míg mások szerint a CBD-t anxiolitikus, antipszichotikus és antidepresszáns hatásai pszichoaktívvá teszik, ami ugyanakkor nem kábítószer (nem váltja ki a kannabinoid kábítószerre jellemző toxikus tünetegyüttest, az ún. kannabinoid tetrádot).<sup>3,4</sup> A CBD fő forrása a kender; a *Cannabis*

\* A levelező szerző elérhetősége: Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet 4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98; [viczjan.gabor@pharm.unideb.hu](mailto:viczjan.gabor@pharm.unideb.hu)

sativa faj mindhárom alfajában jelen van, de különböző mennyiségben (1. ábra).<sup>5</sup>



1. ábra. A CBD és THC szerkezete

2018-ban a CBD használatát elfogadták a gyermekkori epilepsziák két típusának, a Dravet és a Lennox-Gastaut szindrómának a kezelésére.<sup>6</sup> A CBD jól bizonyított, illetve feltételezett molekuláris célpontjainak listája az emberi szervezetben több mint ötven enzimet, ioncsatornát, receptort és transzportert ölel fel, melyek révén a CBD gyulladáscsökkentő, rákellenes, neuroprotektív, görcsoldó, anxiolitikus, antipszichotikus, antidepresszív, antidiabetikus és elhízás elleni hatást fejt ki.<sup>1,2,3,7,8</sup> Ezen összefoglaló célja ezen hatásoknak és hatásmechanizmusoknak a rövid összefoglalása.

## 2. A KANNABIDIOL HATÁSAI KÜLÖNFÉLE KÓRÁLLAPOTOKBAN

Daganatellenes hatását már számos in vitro és in vivo tanulmány bizonyította, ráktípustól és alkalmazott CBD koncentrációtól függően. CB<sub>1</sub> és CB<sub>2</sub> receptortól függetlenül elősegítette a rákos sejtek apoptózisát. Azt, hogy pontosan milyen mechanizmussal, még nem teljesen tisztázott, de úgy tűnik, legalábbis részben, hogy összefüggésbe hozható a ráksejtekben termelődő reaktív oxigén specíesek termelődésének fokozásával. Azt is feltételezik, hogy a CBD a TRPV1 (Tranziens Receptor Potenciál Ankyrin 1) receptorok aktiválásával elősegítheti a sejthalált gliómasejtek esetében.<sup>9</sup> Továbbá, fontos még hangsúlyozni, hogy a CBD növeli az anandamid (AEA) szintjét az endokannabinoid-bontó zsírsav-amid-hidroláz (FAAH) gátlása révén, ami az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) gátlása révén apoptózist indukál.<sup>10</sup>

A CBD neuroinflammatorikus betegségek, valamint más neurológiai kórképek, így a szorongás,

az epilepszia és a skizofrénia kezelésében is ígéretes. Antioxidáns, gyulladáscsökkentő és neuroprotektív hatásai miatt alkalmazása felmerült az Alzheimer-kór kezelésében is. A CBD mérsékli a tau fehérje foszforilációját (csökken a glikogén-szintáz-kináz foszforilációja, ezáltal a Wnt/ $\beta$ -katenin útvonal felszabadul), gátolja az acetilkolin-észterázt és csökkenti az amiloid-béta felhalmozódás mértékét is. Ezen kedvező hatások feltehetően nem csak kannabinoid (CB) receptor-mediálta folyamatok. A CBD agonistaként hat a PPAR $\gamma$  receptoron is, melynek aktivációja gyulladáscsökkentő hatású, valamint csökkenti az A $\beta$  depozitumok mennyiségét. Továbbá beszámoltak még a nem-daganatos sejteken tapasztalható antiapoptotikus hatásáról is, az A $\beta$  clearance és az amiloid prekursor protein (APP) ubiquitináció fokozásáról és a reaktív gliosis mérsékléséről. A CBD 2,5, illetve 10 ml/kg intraperitonealis dózisban alkalmazva egerekben dóziszfüggően csökkentette a gyulladással kapcsolatos citokin IL-1 $\beta$  termelődését, mérsékelte az iNOS és a gliafibrilláris savas fehérje (GFAP) expresszióját. Az NF- $\kappa$ B útvonal (p50 és p65 alegység) is gátlás alá kerül, csökken az NO, az IL-1 $\beta$  és a TNF- $\alpha$  szekréció. A CBD autofágiára kifejtett kedvező hatása is hozzájárul az A $\beta$  depozitumok számának csökkenéséhez.<sup>11</sup>

Az immunrendszerrel kapcsolatos kutatások szerint Wistar patkányokban a CBD 2,5 mg/ttkg dózisa 14 nap alatt nem okozott limfopéniát (sőt, a natural killer (NK) sejtek száma fokozódott), 5 mg/ttkg dózisban viszont csökkentette a limfocita számot. Ezek alapján úgy tűnik, hogy a CBD a specifikus immunválaszt gyengíti, míg a nem specifikus immunitás hatékonyabbá válik, ami főleg az antitumor és vírusellenes hatásokat fokozza.<sup>12</sup>

Hím Wistar patkányokban a CBD csökkentette a stressz hatását a viselkedésre és a kardiovaszkuláris rendszer működésére, melynek hátterében a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA) tengely gátlása és az 5-HT<sub>1A</sub> receptor jelátvitelének fokozása állt. Enyhe, krónikus stressznek kitett hím Sprague-Dawley patkányokban a CBD kezelés gátolta az anxiogén és depresszív viselkedést CB<sub>1</sub> és CB<sub>2</sub> receptorokon hatva. Sejtkultúrában a CBD progenitor sejt proliferációt indukált CB<sub>1</sub> és CB<sub>2</sub> receptor aktiváció és az anandamid szintjének növelése révén. Ezen eredmények igazolják az

1. táblázat: A CBD hatásai

Hatás	Hatásmechanizmus	Molekuláris célpontok	Referenciák
Rákellenes	rákos sejtek apoptózisa, még nem tisztázott mechanizmussal, feltehetően reaktív oxigén speciestermelődésének fokozása	CB1 és CB2 receptortól független	Velasco és mtsai, 2016 <sup>9</sup>
	gliómasejtek esetében sejthalál indukálása	feltételezett TRPV1 aktiváció révén	Velasco és mtsai, 2016 <sup>9</sup>
Neuroprotektív	apoptózis FAAH gátlása révén bekövetkező AEA szint emelkedés következtében, mely EGFR gátló hatású	FAAH	Hložek és mtsai, 2017 <sup>10</sup>
	antioxidáns, gyulladáscsökkentő és neuroprotektív hatás		Ożarowski és mtsai, 2021 <sup>11</sup>
	tau fehérje foszforilációjának csökkentése	feltehetően nem csak CB receptor	Ożarowski és mtsai, 2021 <sup>11</sup>
	PPAR $\gamma$ receptor aktiváció révén gyulladáscsökkentő hatás, valamint A $\beta$ depozitumok mennyiségének csökkentése	PPAR $\gamma$ receptor	Ożarowski és mtsai, 2021 <sup>11</sup>
	antiapoptotikus hatás nem-daganatos sejteken		Ożarowski és mtsai, 2021 <sup>11</sup>
	A $\beta$ clearance fokozása		Ożarowski és mtsai, 2021 <sup>11</sup>
	APP ubiquitináció fokozása		Ożarowski és mtsai, 2021 <sup>11</sup>
	reaktív gliosis mérséklése		Ożarowski és mtsai, 2021 <sup>11</sup>
	IL-1 $\beta$ termelődésének csökkentése		Ożarowski és mtsai, 2021 <sup>11</sup>
	iNOS expresszió csökkentése		Ożarowski és mtsai, 2021 <sup>11</sup>
GFAP expresszió csökkentése		Ożarowski és mtsai, 2021 <sup>11</sup>	
NF- $\kappa$ B út vonal (p50 és p65 alegység) gátlása révén csökkent NO, IL-1 $\beta$ és TNF- $\alpha$ szekréció		Ożarowski és mtsai, 2021 <sup>11</sup>	
Anxiolitikus és antidepresszív	HPA tengely gátlása	CB1 és CB2 receptor	García-Gutiérrez és mtsai, 2020 <sup>13</sup>
	5-HT <sub>1A</sub> receptor jelátvitelének fokozása		García-Gutiérrez és mtsai, 2020 <sup>13</sup>
	progenitor sejt proliferáció indukálás	CB1 és CB2 receptor aktiváció	García-Gutiérrez és mtsai, 2020 <sup>13</sup>
Antidiabetikus	DM kialakulásának a késleltetése NOD egerekben lehetséges T-limfocita arány megváltoztatásával (Th1 túlsúly helyett a Th2 kerül előtérbe)		Horváth és mtsai, 2012 <sup>15</sup>
	gyulladáscsökkentő citokinek (pl. IL-10) szekréciójának a fokozása		Horváth és mtsai, 2012 <sup>15</sup>
	adhéziós molekulák számának a csökkentése érendotélén, ezáltal atherosclerosis rizikójának a csökkentése		Horváth és mtsai, 2012 <sup>15</sup>
	diabéteszes retinopátiával szembeni védő hatás a retina idegsejtpusztulásának a csökkentése révén	feltehetően CB1 receptor gátlása révén	Horváth és mtsai, 2012 <sup>15</sup>
	egereknél diabéteszes cardiomyopathiában fibrózis, sejthalál, myocardialis diszfunkció, gyulladás és az oxidatív stressz mérséklése		Horváth és mtsai, 2012 <sup>15</sup>
	hiperglikémiás környezetben reaktív oxigén és nitrogén gyökök termelődésének a csökkentése		Horváth és mtsai, 2012 <sup>15</sup>
Elhízás elleni hatás	negatív allosztérikus modulátor CB1 receptoron, melynek gátlása révén mérsékelheti az elhízást	CB1	Bielawiec és mtsai, 2020 <sup>14</sup>
	zsír felhalmozódásának csökkentése olajsavval kezelt 3T3-L1 adipocitákban		Bielawiec és mtsai, 2020 <sup>14</sup>
Kardio- protektív hatás	fokozott A1 adenosin receptor aktiváció (adenozinerg jelátvitel fokozása) az adenosin felvétel gátlásán keresztül	ENT1 gátlása	Erdei és mtsai, 2018 <sup>23</sup> Vicjan és mtsai, 2022 <sup>24</sup>

endokannabinoid rendszer részvételét a CBD antidepresszáns-szerű hatásainak létrejöttében.<sup>13</sup>

Az elhízás szempontjából fontos, hogy a CBD negatív allosztérikus modulátor a CB<sub>1</sub> receptoron, melynek gátlása mérsékelheti az elhízást. Az elhízás a zsír felhalmozódásán túl krónikus, alacsony fokú gyulladásos állapot jár („metaflammáció”). CB<sub>1</sub> és CB<sub>2</sub> receptorok előfordulnak a zsigeri és a szubkután zsírszövetben is, melyek ígéretes célpontok lehetnek a gyulladás-csökkentő és elhízás elleni hatás szempontjából. Kimutatták, hogy a CBD dózis- és időfüggő módon csökkentette a zsír felhalmozódását olajsavval kezelt 3T3-L1 adipocitákban. Ezen eredmények a CBD lehetséges lipolízis-indukáló hatására utalnak.<sup>14</sup>

A CBD késleltette a diabétesz mellitusz (DM) kialakulását NOD (non-obese diabetes-prone) egerekben. Ennek magyarázata az lehet, hogy megváltoztatta a T limfociták arányát (a gyulladásos citokineket termelő Th1 túlsúly helyett a Th2 kerül előtérbe), valamint fokozta a gyulladás-csökkentő citokinek (pl. IL-10) szekrécióját. A magas vércukorszint fokozott oxidatív stresszt okoz, melynek hatására az endotéliumon olyan adhéziós molekulák jelennek meg, melyek káros immunválaszhoz vezetnek. A CBD bizonyítottan csökkentette ezen adhéziós molekulák számát, ezáltal mérsékelte az atherosclerosis rizikóját. Szintén a CBD gyulladás-csökkentő hatásának tulajdonítható, hogy védő hatásának bizonyult a diabéteszes retinopátiával szemben, csökkentve a retina idegsejtjeinek pusztulását. Ez azzal magyarázható, hogy a CBD csökkentette az oxidatív stresszt a Müller-féle glia sejtekben, valamint csökkentette ezekben a sejtekben a glutamin-szintáz aktivitását, ami alacsonyabb glutamin-szinthez vezetett és ezáltal védő hatású volt. Egereknél diabéteszes cardio-myopathiában a CBD-vel történő elő- és utókezelés egyaránt mérsékelte a fibrózist és a sejthalált, a myocardialis diszfunkciót, a gyulladást és az oxidatív stresszt. Hiperglikémiás környezetben a CBD mérsékelte a reaktív oxigén és nitrogén gyökök termelődését. Diabéteszes retinopátiában az endokannabinoidok szintje emelkedett és a CB<sub>1</sub> expresszió is fokozódik a szemben. Diabétesz mellitus esetén rágcslóknál a CB<sub>1</sub> receptor gátlása kivédte a retina idegsejtek pusztulását. Azt is megfigyelték, hogy a

hiperglikémia csökkentette a FAAH expresszióját, ami a kannabinoidok lebontásáért felelős, ezáltal fokozva az AEA szintjét és a CB<sub>1</sub> jelátviteli útvonalon keresztül az apoptózist.<sup>15</sup>

A CBD az adenosinerg rendszerre is hatással van.<sup>8,16-20</sup> A CBD két legfontosabb célpontjaként az A<sub>1</sub> adenosin receptort<sup>17</sup> és az ekvilibratív és nitrobenziltiozin-érzékeny nukleozid-transzportert (ENT1) azonosították, utóbbi szerepét neuronokban, makrofágokban, retina- és agyi mikroglia-sejtekben bizonyították is.<sup>16,19,20</sup>

Kötődési vizsgálatok megerősítették, hogy a CBD kapcsolódik az ENT1-hez (K<sub>i</sub> < 250 nM). Az in vivo CBD kezelés csökkentette a TNF- $\alpha$  termelődését lipopoliszacharid-kezelt egerekben, mely hatás kivédhető volt A<sub>2A</sub> antagonisták adásával (ezzel összhangban A<sub>2A</sub> receptor knockout egereknél ez a hatás kiesik). A CBD képes fokozni az adenosinerg jelátvitelt az adenosin felvétel gátlásán keresztül, így egy kannabinoid receptortól független mechanizmussal is csökkenti a gyulladást. Mivel a CBD csökkenti a sejtekbe irányuló adenosin transzportot, növeli az interszticiális adenosin-szintet, így tehát az A<sub>2A</sub> adenosin receptor közvetett aktivációja lehet felelős a CBD-kezelés során tapasztalt TNF- $\alpha$  szint csökkenésért.<sup>16,19</sup>

A CBD csökkentette a szívben az ischaemia-reperfúzió okozta károsodásokat is, köztük a kamrai tachycardiák előfordulását és időtartamát az ebből a szempontból legveszélyesebb reperfúziós periódusban. A CBD kardioprotektív hatásait A<sub>1</sub> adenosin receptor aktiváció révén fejti ki, ami elméletileg lehet direkt illetve indirekt következménye is a CBD jelenlétének.<sup>17</sup> Mivel bizonyított, hogy a CBD gátolja az ENT1-et<sup>16,19,20</sup>, az ENT1 gátlás pedig extracelluláris adenosin felhalmozódáshoz vezet a szívben<sup>22,23</sup>, az A<sub>1</sub> adenosin receptorok ezzel a mechanizmussal biztosan aktiválódhatnak. A különböző útvonalak hozzájárulása a CBD protektív hatásához jelenleg még nem tekinthető tisztázottnak.<sup>14,18,21</sup> A közel-múltban ugyanakkor hím ZDF patkányok izolált bal pitvarainak vizsgálata során kiderült, hogy a CBD növeli az interszticiális adenosin-szintet, de nem fejti ki közvetlen A<sub>1</sub> adenosin receptor agonista hatást.<sup>24</sup> Ez felveti, hogy a CBD más szövetekben sem ingerli közvetlenül az A<sub>1</sub> adenosin receptort.

### 3. ÖSSZEFOGLALÁS

A Mint látható, az irodalmi adatok alapján a CBD-nek igen sokrétű felhasználása lehetséges. A mi szempontunkból a legfontosabb dolgokat összefoglalva, a CBD legalább két útvonalon befolyásolhatja a szívizom adenozinerg jelátvitelét: az A<sub>1</sub> adozin receptor szintjén<sup>17</sup> és az ENT1 transzporter szintjén.<sup>16,19,20</sup> Eddig azonban ezen útvonalak hozzájárulása a CBD hatásához ismeretlen maradt.<sup>9,18,21</sup> Ezért a jelen tanulmány célja az volt, hogy összefoglalja a CBD főbb hatásait, valamint, hogy feltárja a fő mechanizmust, amellyel a CBD kifejti hatását a szívizom adenozinerg jelátvitelére.

A CBD lehetséges terápiás előnyei alapján mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetes mellitusban a

szívet is érinti.<sup>1,2,8,25</sup> Mint már korábban is említésre került, a CBD használatát elfogadták gyermekkori epilepsziák bizonyos típusainak kezelése esetén.<sup>7</sup> Az irodalmi adatok alapján a CBD terápiás használata felmerülhet számos további indikációban is. Számos daganattípus esetében beszámoltak potenciális terápiás felhasználásról.<sup>26</sup> Neuroinflammatorikus, valamint más neurológiai kórképek esetén is biztató eredményeket találhatunk az irodalomban.<sup>17</sup> Ami az elhízást és a diabetes mellitust illeti, kutatások szerint a CBD szintén kedvező hatásúnak bizonyult.<sup>14,15</sup> A klinikai felhasználást illetően a legvalószínűbb, hogy neurológiai kórképek, valamint elhízás és cukorbetegség esetén fogják majd terápiásan használni a CBD-t, viszont még további kutatásokra van szükség a terápia eredményességének, illetve a hosszútávú hatások feltérképezésének érdekében.

### ÖSSZEFÉRHETLENSÉGI NYILATKOZAT

Nincs összeférhetlenség.

### RÖVIDÍTÉSEK

CBD = kannabidiol, AEA = anandamid

### IRODALOM

1. Bielawiec P, Harasim-Symbor E, Chabowski A. Phytocannabinoids: useful drugs for the treatment of obesity? Special Focus on Cannabidiol. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:114.
2. Peng J, Fan M, An C, Ni F, Huang W, Luo J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;130:439-56.
3. Kicman A, Toczek M. The Effects of cannabidiol, a non-intoxicating compound of cannabis, on the cardiovascular system in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21:6740.
4. Moore CF, Weerts EM. Cannabinoid tetrad effects of oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in male and female rats: sex, dose-effects and time course evaluations. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 May;239(5):1397-408.
5. Ren G, Zhang X et al. Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of Cannabis sativa. *Science Advances*. 2021;7(29):eabg2286.
6. Arzimanoglou A, Brandl U et al. The Cannabinoids International Experts Panel; Collaborators. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 2020 Feb 1;22(1):1-14.
7. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med*. 2022;20(259).
8. Sunda, F, Arowolo A. A molecular basis for the anti-inflammatory and anti-fibrosis properties of cannabidiol. *FASEB J*. 2020;34:14083-92.
9. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Curr Oncol*. 2016 Mar;23(2):S23-32.
10. Hložek T, Uttl L et al. Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Dec;27(12):1223-37.
11. Ożarowski M, Karpiński TM, Zielińska A, Souto EB, Wielgus K. Cannabidiol in neurological and neoplastic diseases: latest developments on the molecular mechanism of action. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 21;22(9):4294.
12. Booz GW: Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2011 Sep 1;51(5):1054-61. DOI
13. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austruich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. *Biomolecules*. 2020 Nov 19;10(11):1575.
14. Bielawiec P, Harasim-Symbor E, Chabowski A. Phytocannabinoids: useful drugs for the treatment of obesity? Special Focus on Cannabidiol. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:114.
15. Horváth B, Mukhopadhyay P, Haskó G, Pacher P. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *Am J Pathol*. 2012 Feb;180(2):432-42.
16. Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103:7895-900.
17. 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.
18. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AV, Bazelot M, Dallas M, Whalley

- B.J.* Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics*. 2015;12:699–730.
19. *Liou GI, Auchampach JA et al.* Mediation of cannabidiol anti-inflammation in the retina by equilibrative nucleoside transporter and A2A adenosine receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Dec;49(12):5526–31.
  20. *Pandolfo P, Silveirinha et al.* Cannabinoids inhibit the synaptic uptake of adenosine and dopamine in the rat and mouse striatum. *Eur J Pharmacol*. 2011 Mar 25;655(1–3):38–45.
  21. *Grubb AF, Greene SJ, Fudim M, Dewald T, Mentz RJ.* Drugs of Abuse and Heart Failure. *J. Card. Fail.* 2021, 27, 1260–1275.
  22. *Kiss Z, Pak K et al.* The guinea pig atrial A1 adenosine receptor reserve for the direct negative inotropic effect of adenosine. *Gen Physiol Biophys*. 2013;32:325–35.
  23. *Erdei T, Szabo AM et al.* FSCPX, a chemical widely used as an irreversible A<sub>1</sub> adenosine receptor antagonist, modifies the effect of NBTI, a nucleoside transport inhibitor, by reducing the interstitial adenosine level in the guinea pig atrium. *Molecules* 2018 Aug 30;23(9):2186.
  24. *Viczjan G, Szilagyi A et al.* The effect of a long-term treatment with cannabidiol-rich hemp extract oil on the adenosinergic system of the Zucker diabetic fatty (ZDF) rat atrium. *Front Pharmacol*. 2022 Dec 15;13:1043275.
  25. *Rajesh M, Mukhopadhyay P et al.* Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):2115–25.
  26. *Mangal N, Erridge S, Habib N, Sadanandam A, Reebye V, Sodergren MH.* Cannabinoids in the landscape of cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Sep;147(9):2507–2534.