

KANABIDIOL (CBD) IN KOŽA

CANNABIDIOL (CBD) AND THE SKIN

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Eva Tavčar, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: eva.tavcar@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Kanabidiol (CBD) je kanabinoid, ki ga najdemo v konoplji (*Cannabis sativa* L.), ki je znana kot rastlina s številnimi možnostmi uporabe. Stebla konoplje uporabljamo kot vir vlaken za izdelavo različnih materialov, semena za uporabo v hrani, cvetove in liste pa za pridobivanje kanabinoidov. Kanabinoidi so skupina terpenofenolnih spojin, ki kot sekundarni metaboliti nastajajo v žleznih laskih ali trihomih, ter skupaj z aromatičnimi in hlapnimi terpeni in terpenoidi sestavljajo konopljinu smolo (1).

Zaradi farmakološkega delovanja kanabinoidov so konopljo uporabljali že pred tisočletji. Razširjena je bila v ajurvedski medicini, od koder jo je iz indijskega okolja v sodobno oz. zahodno medicino vpeljal irski zdravnik William O'Shaughnessy. Tinkture iz konoplje so izdelovala številna farmacevtska podjetja, dokler niso leta 1961 njene uporabe prepovedali s konvencijo Združenih narodov. Razlog za prepoved je bila psihoaktivnost kanabinoida Δ 9-tetrahidrokanabinola (Δ 9-THC), ki omamlja tako, da med drugim slabša ravnotežje, orientacijo, koordinacijo, koncentracijo in spomin. Kemijske strukture Δ 9-THC in drugih kanabinoidov še niso bile poznane in proizvajalci niso mogli proiz-

POVZETEK

Kanabidiol (CBD) je zelo aktualna sestavina tako v svetu dermatoloških kot tudi kozmetoloških raziskav. Dermatiki s CBD kot zdravilno učinkovino, ki bi imeli dovoljenje za promet z zdravilom, še niso v uporabi, je pa CBD s strani Evropske komisije dovoljena kozmetična sestavina za zaščito in ohranjanje dobrega stanja kože, za uravnavanje izločanja sebuma ter kot antioksidant. CBD je v človeškem telesu aktiven v endokanabinoidnem sistemu, ki je odgovoren za vzdrževanje ravnovesja med celicami in njihovim okoljem. V endokanabinoidnem sistemu kože deluje tako na endokanabinoidne receptorje kot tudi po drugih mehanizmih, s katerimi celice vzdržujejo homeostazo. V raziskavah na področju medicine ugotavljamo njegovo delovanje predvsem pri zdravljenju atopijske kože, luskavice, aken, kožnih tumorjev in pri celjenju ran. V prispevku smo se osredotočili predvsem na neodvisne raziskave učinkov CBD na kožo.

KLJUČNE BESEDE:

akne, atopijska koža, luskavica, kanabidiol (CBD), vnetje

ABSTRACT

Cannabidiol (CBD) is a very interesting ingredient both in the world of dermatological research and cosmetic science. Dermal medicines with CBD as an active ingredient with marketing authorisation are not yet in use. However, the European Commission has approved CBD as a cosmetic ingredient with anti-sebum, antioxidant, skin-protecting and skin-conditioning effects. In the human body, CBD is active in the endocannabinoid system, which is responsible for maintaining the balance between cells and their environment. In the endocannabinoid system of the skin, it acts on endocannabinoid receptors and by other mechanisms, by which the cells maintain homeostasis. In medicinal research, CBD is being researched in the treatment of atopic skin, psoriasis, acne, skin tumours and in the healing of wounds. Within the scope of the article, we focused primarily on independent research on the effects of CBD on the skin.

KEY WORDS:

acne, atopic skin, cannabidiol (CBD), inflammation, psoriasis

vesti standardiziranih pripravkov z znano vsebnostjo teh farmakološko aktivnih spojin. Zato je prihajalo do neželenih učinkov ali do nedelovanja zdravil. Poleg tega so k prepo-vedu prispevali tudi politični in gospodarski razlogi (1).

Kot posledica je bila konoplja znanstveno zelo slabo raziskana. Šele v začetku 60. let prejšnjega stoletja so odkrili strukturi kanabinoidov Δ^9 -THC in CBD, ki v konoplji prevladujeta in sta tudi najbolj zaslužna za njene farmakološke učinke. To je vodilo do odkritja endokanabinoidnega sistema v začetku 90. let, omogočilo bolj usmerjeno raziskovanje same rastline ter posledično razvoj zdravil. Predmet tega članka je le eden od številnih kanabinoidov iz konoplje: CBD, ki nima psihoaktivnih učinkov in je bil zaradi politične ureditve konoplje predolgo prezrt, premalo raziskan in premalo izkoriščen kot kozmetična sestavina in zdravilna učinkovina (1).

Uporaba CBD je uradno dovoljena tako v zdravilih, prehranskih dopolnilih, za katera je potrebno pridobiti posebno dovoljenje za promet, saj ima status t. i. novega živila, kot tudi v kozmetičnih izdelkih. CBD je s strani Evropske komisije dovoljena kozmetična sestavina. V podatkovni bazi Cosing (*Cosmetic Ingredient Database*) je naveden kot sestavina za zaščito in ohranjanje dobrega stanja kože, za uravnavanje izločanja sebuma ter kot antioksidant. To velja le za izolirano čisto spojino, brez prisotnosti drugih kanabinoidov. Njegov izvor pri tem ni pomemben; lahko je pridobljen tako z izolacijo iz konoplje kot tudi sintezno. V tem članku se osredotočamo le na prečiščen CBD in ne na izvlečke ali druge snovi iz konoplje.

2 ENDOKANABINOIDNI SISTEM

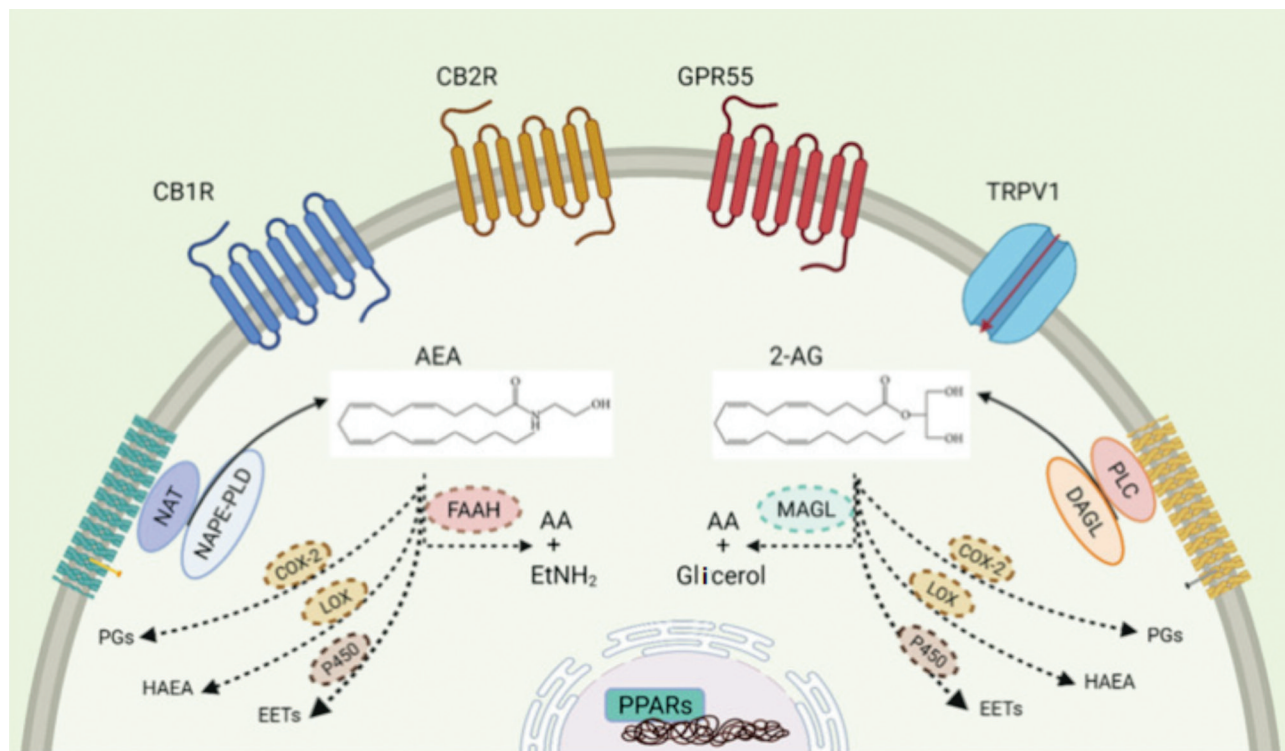
Endokanabinoidni sistem je farmakološki sistem, ki je prisoten pri vseh vretenčarjih. S kanabinoidi zato zdravimo tudi živali, ki predstavljajo ustrezen model za raziskave delovanja kanabinoidov. S proteinom G sklopljeni kanabinoidni receptorji so prisotni po vseh tkivih človeškega telesa. Najbolj zastopan receptor je kanabinoidni receptor 1 (CB1R). Najdemo ga v tkivih živčnega sistema, predvsem možganih in hrbtenjači. Njegovo izražanje korelira z nivoji gama aminomaslene kisline (GABA) in od glutamata odvisnih ionskih kanalov. CB1R se nahaja presinaptično na inhibitornih GABA-ergičnih in ekscitatornih glutamatergičnih nevronih. Njegova aktivacija inhibira signale, ki jih prenašata GABA in glutamat. V manjši meri CB1R najdemo tudi v večini pe-

rifernih tkiv. Povezujemo ga s psihoaktivnimi učinki kanabinoidov, pri čemer je Δ^9 -THC agonist z močno vezavo. CB2R je značilen predvsem za imunski sistem, zato ga imenujemo tudi receptor imunokanabinoidnega sistema. Prisoten je na limfocitih B in T, naravnih celicah ubijalkah, monocitih in v imunskih organih, kot so hrbtenjača, vranica, mandlji in priželjci. V centralnem živčnem sistemu so CB2R odkrili predvsem v novotvorbah (3).

Kanabinoidi aktivirajo tudi druge skupine receptorjev, čeprav niso njihovi glavni ligandi. Ionske kanale prehodnega receptorskega potenciala vaniloida (TRPV) najdemo v centralnih nevronih, perivaskularnih senzoričnih živcih, imunskih celicah, kot so makrofagi, mastociti, dendritične ali Langerhansove celice, v endotelijskih in epitelinih celicah, sebocitih, keratinocitih, lasnih mešičkih, znojnicah ter v celicah gladkih mišic. Na senzoričnih nevronih kože so kolokalizirani s CB1R. Povezani so s prevajanjem dražljajev, kot so svetlobni, okušalni, električni, temperaturni, mehanski in osmotski, njihova aktivnost pa se kaže z vnetjem, bolečino in srbenjem. Signalizacija TRPV v odvisnosti od tkiva, v katerem se nahajajo, deluje sinergistično, antagonistično ali neodvisno od stimulacije CB1R in CB2R. Kanabinoidi delujejo tudi na druge receptorje, sklopljene preko proteinov G (GPR55 in GPR18), in receptorje, aktivirane s proliferatorjem peroksisoma (PPAR α in PPAR γ) (3).

Naravne ligande za kanabinoidne receptorje imenujemo endokanabinoidi. Gre za eikozanoidne spojine, to so maščobne kisline iz 20 ogljikovih atomov, ki se selektivno vežejo na endokanabinoidne receptorje. *N*-Arahidonoiletanolamin (AEA), ki ga imenujemo tudi anandamid, so odkrili leta 1992, 2-arahidonoilglicerol (2-AG) pa 1995 v možganih prašiča. Poznamo tudi *O*-arahidonoiletanolamin (virodhamin), *N*-arahidonoil-dopamin (NADA), arahidonil-2'-kloroetilamid (2-AGE), *N*-palmitoiletanolamid (PEA), oleiletanolamin (OEA), stearoiletanolamin (SEA) in linoleoiletanolamin (LEA). Slednji ne aktivira kanabinoidnih receptorjev, temveč interagira z encimi endokanabinoidnega sistema (3, 4).

Endokanabinoide kategoriziramo v skupino nevromodulatorjev, čeprav se v nekaj lastnostih ne ujemajo s tipičnimi neurotransmiterji. Sintetizirajo se po potrebi, lokalno na mestu, kar je stimulirano s strani receptorske zanke v prekurzorjih membranskih lipidov. Niso v sinaptičnih veziklih. Lipofilna narava jim omogoča, da aktivirajo encime v citosolu in transmembranskih predelih, kjer lahko interagirajo s strukturami lipoproteinov. Izven živčnega sistema so glavni vir endokanabinoidov endotelijske celice in makrofagi (3, 4). Skica sinteznih in razgradnih poti endokanabinoidov AEA in 2-AG ter kanabinoidnih receptorjev je prikazana na sliki 1.



Slika 1: Sintezne in razgradne poti endokanabinoidov ter kanabinoidni receptorji. AEA (N-arahidonoiletanolamid) nastane z encimsko hidrolizo membranskih fosfolipidov. Ko se membrana depolarizira in se poveča nivo kalcija, N-aciltransferaza (NAT) iz fosfatidilholina preko fosfatidiletanolamina katalizira sintezo arahidonske kisline (AA) v N-arahidonoilfosfatidiletanolamin (NAPE). Sledi hidroliza NAPE s fosfolipazo D (NAPE-PLD) do AEA. Nivo AEA je kontroliran z membranskim prenašalcem anandamida (AMT), ki odstrani AEA iz zunajceličnega prostora, in hidrolazo amida maščobne kisline (FAAH), ki prispeva k znotrajcelični razgradnji AEA do arahidonske kisline in etanolamina (Et₂NH₂). 2-AG nastane iz fosfolipidnih prekurzorjev s fosfolipazo C (PLC) in diacilglicerol lipazo (DAGL), razgrajuje pa se z monoacilglicerol lipazo (MAGL) do arahidonske kisline in glicerola. Razgradnja AEA in 2-AG poteka tudi preko ciklooksigenaze-2 (COX-2) in 5-, 12-, 15-lipooksigenaz (LOX) ter citokromov P450 do različnih eikozanoidov. Prirejeno po Izzo in sod. (4).

Figure 1: Synthesis and degradation pathways of endocannabinoids and cannabinoid receptors. AEA (N-arachidonoyl ethanolamine) is produced by enzymatic hydrolysis of membrane phospholipids. When the membrane is depolarised and calcium levels increase, N-acyltransferase (NAT) catalyses the synthesis of arachidonic acid (AA) to N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine (NAPE) from phosphatidylcholine via phosphatidylethanolamine. This is followed by the hydrolysis of NAPE by phospholipase D (NAPE-PLD) to AEA. AEA levels are controlled by anandamide membrane transporters (AMT), which remove AEA from the extracellular space, and fatty acid amide hydrolase (FAAH), which contributes to the intracellular degradation of AEA to arachidonic acid and ethanolamine (Et₂NH₂). 2-AG is formed from phospholipid precursors by phospholipase C (PLC) and diacylglycerol lipase (DAGL) and degraded by monoacylglycerol lipase (MAGL) to arachidonic acid and glycerol. Degradation of AEA into 2-AG also takes place via cyclooxygenase-2 (COX-2) into 5-, 12-, 15-lipoxygenase (LOX) and cytochromes P450 to various eicosanoids. Adapted from Izzo et al. (3).

CBD nima neposredne afinitete na CB1R in CB2R, temveč regulira njuno aktivnost, aktivnost celic T-pomagalk, interferona gama, interleukina 17 in keratinocitov. Pravzaprav na CB1R deluje kot nekompetitivni antagonist oz. negativni alosterični modulator. Veže se na njegovo N-končno domeno in spremeni vezavo agonistov (5). Na CB2R ima približno štirikrat večjo afiniteto kot na CB1. CBD aktivira tudi PPAR γ , ki so del procesov uravnavanja metabolizma lipidov, izražanja jetrnega peroksisomskega encima, občutljivosti

na inzulin, metabolizma glukoze in vnetja. Je antagonist GPR55 (6).

Imunokanabinoidni sistem je izraz, ki se vedno bolj uveljavlja v znanstvenem jeziku zaradi vedno več podatkov o pomembnosti kanabinoidov v imunskem sistemu. Kanabinoidni sistem sodeluje pri uravnavanju homeostaze med humoralnim in celičnim odzivom. Bistveno večji pomen kot receptorji CB1R, ki prevladujejo v živčnem sistemu, imajo v tem sistemu receptorji CB2R. Aktivacija CB2R navadno

vodi v supresijo imunskega odziva in proizvodnjo dušikovega oksida. Kanabinoidi zmanjšujejo proizvodnjo provnetnih citokinov in kemokinov. Njihov učinek pa je zelo odvisen od tipa celic, njihove koncentracije in okolja (7).

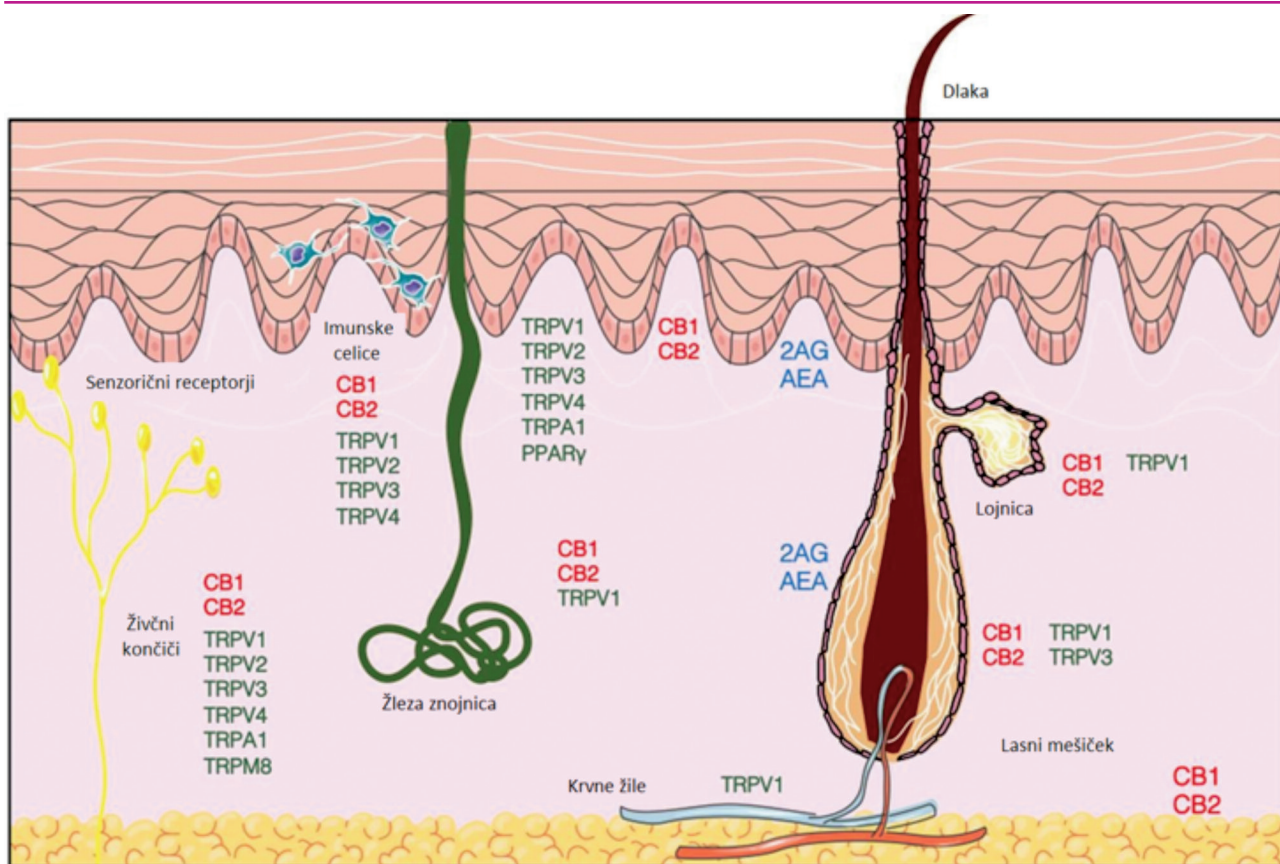
Raziskave v 90. letih so privedle do spoznanja, da ima koža lastni endokanabinoidni sistem, in ga povezale z različnimi biološkimi procesi (5). Domnevajo, da je njegova glavna fiziološka funkcija neprestano uravnavanje pravilnega in uravnoteženega procesa proliferacije in diferenciacije, pa tudi imunske sposobnosti oz. odpornosti. CB1R najdemo v senzoričnih nevronih, in sicer na velikih mieliniziranih živčnih vlaknih v papilarnem dermisu, na majhnih živčnih vlaknih, povezanih z lasnimi mešički, ter na živčnih vlaknih v povrhnjici (slika 2). V trnasti in zrnati plasti povrhnjice kože se CB1R izražajo v keratinocitih, lasnih foliklih, žlezah lojnicah in znojnicah, na melanocitih, mastocitih in Langerhansovih celicah. V keratinocitih so odkrili tudi druge označevalce endokanabinoidnega sistema, AMP, FAAH in NAPE-PLD. CB2R najdemo v velikih mieliniziranih snopih

živčnih vlaken usnjice, majhnih nemieliniziranih živčnih papilarnih plasti usnjice in na živcih v bazalni membrani kože. Nahajajo se v keratinocitih, lasnih foliklih, sebocitih in imunskih celicah. V živcih kože, žlezah znojnicah, lasnih foliklih in usnjici najdemo tudi TRPV1-4 (3, 8).

Endokanabinoidni sistem je torej ključen dejavnik v homeostazi kože in pomembno vpliva na kožne patofiziološke procese. V skladu s povečanjem raziskav na to temo se uveljavlja izraz kutanabinoidni sistem (kutani kanabinoidni sistem) oz. *c(ut)anabinoid system* (5).

3 FORMULACIJE DERMALNIH IZDELKOV S CBD

CBD raziskujejo tako za dermalno kot transdermalno uporabo. Sistemski učinki CBD, ki jih navadno dosežemo z



Slika 2: Endokanabinoidni sistem kože; prirejeno po del Río s sod. (8).

Figure 2: Endocannabinoid system of the skin; adapted from del Río et al. (7).

aplikacijo transdermalnih farmacevtskih oblik, kot so transdermalni obliži, niso tema tega članka, je pa njegovo prehajanje skozi kožo treba upoštevati pri formuliranju in oceni varnosti dermalnih pripravkov, pri katerih sistemski učinki niso zaželeni. Poznavanje prehajanja CBD v kožo je ključnega pomena, kadar želimo doseči prehajanje in delovanje v globljih plasteh kože. Čeprav je CBD ustrezno majhna molekula, jo pri prehajanju omejuje njena hidrofobnost; logP znaša med 6 in 7. Zato za povečanje prodiranja CBD v in skozi kožo uporabljamo pospeševalce penetracije. Učinkoviti kemijski pospeševalci so npr. alkoholi in oleinska kislina. CBD je tudi izredno slabo vodotopen, zato ga vgrajujemo v nanodelce, ciklodekstrine ter liposome in penetracijo pospešujemo s fizikalnimi tehnikami, kot so mikroigle, elektroporacija, sonoforeza (ultrazvok), magnetoforeza ter iontoforeza (9). Kot dober vehikel za transdermalno aplikacijo CBD so npr. prepoznali zmes propilenglikola in vode v razmerju 4 : 1 v obliki hidrofilnega gela. Povečan obseg dermalne absorpcije dosežemo tudi z vgradnjo v parafinska olja in lipofilna mazila. Kljub boljši topnosti CBD v olivnem olju in PEG400 pa je bila permeacija s tema vehikloma bistveno manjša kot v propilenglikolu (10). Med lastnostmi, ki so pomembne z vidika formuliranja, je še temperatura tališča CBD, ki je pri atmosferskem tlaku 67,5 °C (2).

Tijani in sod. so v svoji pregledni raziskavi povzeli številne inovativne farmacevtske oblike in napredne dostavne sisteme s CBD za zdravljenje raznolikih indikacij. Koža je torej brez dvoma ustrezno mesto za delovanje in dostavo CBD in raziskave tega področja so trenutno v polnem razmahu (11).

4 FARMAKOLOŠKI UČINKI CBD NA KOŽO

Jhavar in sod. ugotavljajo, da potrošniki CBD prepoznajo kot »protivnetno, analgetično, hidratantno in vlažilno sredstvo, sredstvo za zmanjševanje gub ter proti staranju kože, pa tudi za zdravljenje aken, ekcemov, luskavice in srbečice« predvsem zaradi ponudbe izdelkov na trgu, ki se opirajo na rezultate predkliničnih raziskav. Kliničnih dokazov je zaenkrat malo, zato avtorji objavo zaključujejo z mnenjem, da trg s ponudbo kozmetičnih izdelkov in oglaševanjem »prehiteva« obstoječe znanstvene dokaze (12). Ugotavljamo, da potekajo številne klinične raziskave predvsem izdelkov, ki so zaščiteni kot intelektualna lastnina. Zaradi

komercialne narave teh raziskav pa jih v tem članku ne bomo obravnavali, temveč smo pregledali področje obstoječih neodvisnih raziskav.

Raziskave antioksidativne aktivnosti CBD dokazujejo, da ga lahko uvrstimo v skupino antioksidantov. Na več ravneh regulira redoks procese, od neposredne antioksidativne aktivnosti do vpliva na različne skupine receptorjev, kar je pomembno za vse indikacije, omenjene v nadaljevanju. Njegova funkcija pa je odvisna od koncentracije in v določenih okoljih lahko izrazi tudi prooksidativne učinke (13).

4.1 ATOPIJSKA KOŽA IN SRBEČICA

Za atopijski dermatitis je značilna nenormalna permeabilnost kože, pri čemer imajo pomembno vlogo ceramidi in prisotnost velikih količin citokina interferona gama (IFN γ), ki povzročata vnetje. Kronično vnetje kože se pojavlja v obliki pruritusa, to je neprijetne in lokalizirane srbečice in spremljajočim eritemom oz. rdečino. Navadno so to tudi simptomi raznolikih bolezni kože ali sistemskih bolezni. Kanabinoidi dokazano delujejo proti vnetju in srbečici in zato predstavljajo potencial za zdravljenje atopijskega in alergijskega kontaktnega dermatitisa. Mehanizmi delovanja so raznoliki, od delovanja na CBR in kemokine do vplivanja na imunski sistem (3). Kozela in sod. so na celičnih modelih ugotovili, da CBD deluje imunosupresivno. Inhibira migracijo, proliferacijo in zorenje celic. Zmanjšal je aktivnost limfocitov T in posledično tudi zavrl odziv, posredovan z limfociti B. Spremenil je namreč izražanje genov limfocitov T tako, da so postali neodzivni na antigene preko povečanja izražanja gena zgodnjega rastnega odziva (EGR2), kar je vodilo tudi do zmanjšanja prepoznavanja antigena pri limfocitih B (14).

V drugi raziskavi so pri z UV-svetlobo tretiranih keratinocitih opazili antioksidativno delovanje CBD preko zaviranja jedrnega transkripcijskega dejavnika κ B (NF κ B) ter aktivacije regulatorja antioksidativnih procesov Nrf2. Proteinski kompleks NF κ B ob okužbi sproži izločanje citokinov, kemokinov in adhezijskih molekul ter uravnava celično proliferacijo, apoptozo, morfogenezo in diferenciacijo ter je tako ključen dejavnik pri aktivaciji imunskega odgovora, protein Nrf2 pa regulira izražanje genov antioksidativnih proteinov in je ključen za antioksidativno zaščito celic ob poškodbi in vnetju. CBD je pomembno okrepil tudi aktivnosti antioksidativnih encimov, kot sta superoksidna dismutaza in tioredoksin reduktaza, ter preprečil lipidno peroksidacijo (15).

Zaščitno vlogo CBD na zdravih 3D keratinocitnih celičnih kulturah fibroblastov, obsevanih z UVA/B-svetlobo, so ra-

ziskali Gęgotek in sod. CBD je zmanjšal nastajanje provnetnih ter *de novo* proteinov. Okrepil je z UV-svetlobo inducirano nastajanje proteasomskih podenot 20S in zaščetil proteinske strukture pred vezavo 4-hidroksinonenala (HNE), kar vpliva predvsem na antioksidativne encime (16). Sorodna raziskovalna skupina je opazovala nastanek proteinskih aduktov, ki nastanejo po izpostavitvi keratinocitov oksidantu vodikovemu peroksidu. CBD je z zmanjšanjem oksidativnega stresa in vzdrževanjem proteinske homeostaze preprečil z vodikovim peroksidom povzročeno škodo na proteom membran. Avtorji menijo, da bi s CBD lahko učinkovito preprečili prooksidativno in provnetno škodo, ki se izrazi kot neželeni učinek razkuževanja kože in terapije ran z vodikovim peroksidom (17).

Ti dve raziskavi so potrdili tudi s kemijsko analizo s kromatografijo, sklopljeno z masno spektrometrijo. Ugotovili so, da je CBD zmanjšal škodljive učinke UVB-sevanja in vodikovega peroksida tako, da je prodril v keratinocite, se vgradil v celične membrane ter tam zmanjšal oksidativni stres in oksidacijo fosfolipidov, proteinov in sialične kisline. Preprečil je zmanjšanje velikosti keratinocitov in zeta potenciala ter zmanjšal aktivnost membranskih transporterjev, ki vežejo ATP (18). Rezultate so nadalje okrepili s proteomsko študijo 148 proteinov, ki je pokazala pomemben vpliv CBD pri zmanjšanju škode, povzročene z UVA/B-sevanjem, ki se izrazi v obliki porušenega redoks ravnotežja, vnetja in apoptoze. CBD je pomagal normalizirati oz. ohraniti homeostazo proteinov z moduliranjem njihove biosinteze in razgradnje (19). Łuczaj in sod. pa so na modelu podgan *in vivo* ugotovili, da je dermalno apliciran CBD pomembno povečal nastajanje plazemskih etrov PEA in ceramidov. Ko pa so CBD nanесли na kožo, obsevano z UVA/B-svetlobo, je to vodilo do zmanjšane nastajanja lizofosfolipidov, vnetnih PGE₂ in tromboksanov 2 (TxB₂) ter povečanje protivnetnega lipoksina A4. Tako se je testirana skupina približala kontroli brez obsevanja. Zaključili so, da CBD v koži uravnava metabolizem lipidov, obnavlja redoks ravnovesje in zmanjšuje vnetje v plazmi podgan, obsevanih z UV-žarki, kar je ugodno pri terapiji atopijskega dermatitisa (20).

Ugodnega vpliva dermalno apliciranega CBD po škodi, povzročeni z UVA/B-sevanjem, pa niso opazili le na keratinocitih, temveč tudi v plazmi podgan. Gre za CBD, ki preko kože prehaja v sistemski krvni obtok. Pomembno se je spremenilo nastajanje številnih protivnetnih in signalnih proteinov: zaviralca NFκB, proteina 14-3-3, protein kinaze C, keratina in proteina S100. CBD je preprečil tudi lipidno peroksidacijo. CBD je v krvi tvoril adukte s s prolinom bogatim proteinom 30, transkripcijskim faktorjem 19 in *N*-

acetilglukozamin-6-sulfatazo ter spremenil njihove aktivnosti. To predstavlja tudi pomembno izhodišče za nadaljnje raziskovanje (21). Tudi v drugi raziskavi so ugotovili ugodne sistemske učinke CBD, ki se je absorbiral skozi kožo v kri. Vgradil se je v membrane polimorfonuklearnih levkocitov, kar je vodilo v zmanjšanje reaktivnih kisikovih zvrsti (ROS) in povečalo antioksidativno kapaciteto preko povečanja glutation in tioredoksin reduktaz ter zmanjšalo nivo reduciranega glutationa. CBD je zmanjšal 2-AG, saj je to zmanjšalo aktivacijo CB1R in povečalo aktivacije PPARγ ter vplivalo na zmanjšanje ROS in dejavnika tumorske nekroze (TNFα), ki je inhibitor protitumorskih procesov v celicah (22).

Dokazali so tudi, da CBD v keratinocitih inducira antioksidativne poti preko vplivanja na Bach1. Gre za transkripcijski dejavnik, ki uravnava mehanizme, vključene v proizvodnjo ROS, celični cikel, homeostazo hema, hematopoezo in imunost (23). V manjši klinični raziskavi so Maghfour in sod. preskušali 14 bolnikov z atopijskim dermatitisom, ekcemom in srbečico po aplikaciji gela z 1 % CBD ter dime-tikona in polisilikona-11 kot pomožnih snovi. Po dvotedenski terapiji so ugotovili pomembno zmanjšanje ekcema, srbečice in z njima povezano izboljšanje kakovosti življenja. Dva bolnika s kožo, ki je bila poškodovana od praskanja, sta predčasno izstopila iz raziskave zaradi občutka zbadanja in poslabšanja ekcema, kar kaže na previdnost pri nanašanju snovi na sveže ranjeno kožo (24). Mogi in sod. so v retrospektivni raziskavi na osmih psih, ki so že prejeli različne terapije atopijskega dermatitisa, ugotovili izboljšanje srbečice po dveh tednih peroralne aplikacije 0,125 mg/kg telesne mase CBD dvakrat dnevno ter zaključili, da je CBD lahko pomemben dodatek k terapiji za izboljšanje kakovosti življenja (25). Loewinger in sod. pa so na 29 psih z atopijskim dermatitisom izvedli štiritredensko prospektivno, randomizirano, dvojno slepo in s placebom preverjeno raziskavo. Ugotovili so, da terapija s CBD in CBDA v enakem razmerju, raztopljenima v sezamovem olju in peroralno apliciranim v obliki kapsul v odmerkih 4,48 mg/kg telesne mase, ni pomembno vplivala na kožne lezije, je pa izboljšala srbečico (26). Glede na te rezultate lahko sklepamo na ugodnejše učinke dermalne v primerjavi s peroralno uporabo, kar je treba raziskati v prihodnosti.

4.2 LUSKAVICA

Luskavica ali psoriza je kronična vnetna kožna bolezen, za katero so značilna žarišča zadebeljene in pordele kože, ki se lušči. Ena od možnosti zdravljenja luskavice je fototerapija z UVB-svetlobo, pogosto v kombinaciji s protivnetno



delujočimi spojinami. Geġotek in sod. so ugotovili, da je uporaba CBD ohranila metaloproteaze in njihove inhibitorje tako pri zdravih keratinocitih kot tistih, ki so jih izolirali iz bolnikov z luskavico, zlasti pri tistih, ki so bili izpostavljeni UVB-sevanju. Metaloproteaze so encimi, ki pri celjenju tkiva razgrajujejo proteinske strukture, npr. kolagen, ter tako pomembno prispevajo k remodulaciji in obnovi tkiva. CBD je zmanjšal tudi vrednosti ravnih dejavnikov in označevalcev angiogeneze (novotvorb). Hkrati se je protivnetni učinek CBD pokazal z znižanjem ravni TNF α v keratinocitih zdrave kože ter s povečanjem ravni TNF α pri psoriatičnih keratinocitih, predvsem tistih, ki so bili izpostavljeni UVB-žarkom (27).

Sorodna raziskovalna skupina je primerjala vpliv CBD na redoks ravnotežje in metabolizem fosfolipidov keratinocitov, ki so jih izolirali iz kože bolnikov z luskavico, s keratinociti, izoliranimi iz kože zdravih prostovoljcev, obe skupini pa so dodatno izpostavili UVA/B-svetlobi. Ugotovili so, da se CBD pri zdravih keratinocitih enakomerno razporedi med citosol in celično membrano, njegov privzem v celico pa se poveča ob izpostavitvi UV-svetlobi. Več se ga akumulira tudi v psoriatične keratinocite, še posebej v njihove membrane, saj oksidativni stres spremeni njihove strukture. CBD je zmanjšal aktivnost določenih membranskih prenašalcev, kar nakazuje na zmanjšanje prepustnosti kože, ki se pojavi zaradi obsevanja oz. zaradi luskavice. Pri zdravih keratinocitih je CBD pri kontrolni in obsevani skupini zmanjšal oksidativno neravnovesje tako, da je zmanjšal nastajanje ROS. Pri keratinocitih bolnikov z luskavico pa CBD ni zmanjšal nastajanja ROS predvsem pri obsevani skupini, kar je pomemben podatek za uporabo fototerapije pri zdravljenju luskavice. Pri zdravih keratinocitih so ob prisotnosti CBD-ja ugotovili zmanjšano razgradnjo glavnega endogenega antioksidanta glutaciona, vitaminov A in E ter produktov lipidne peroksidacije ter povečano prisotnost encima glutation peroksidaze, kar dokazuje zmanjšanje oksidativnih procesov. Pri obsevani skupini bolnikov z luskavico je CBD nivo glutaciona ter vitaminov A in E celo znižal in zaključili so, da CBD ni preprečil oksidacije. Pri psoriatičnih keratinocitih pa so po drugi strani zaznali večje zmanjšanje produktov lipidne peroksidacije kot pri zdravih keratinocitih. CBD je povečal nivo endogenega antioksidanta tioredoksina tako pri zdravih kot psoriatičnih keratinocitih, njegov razgradni encim tioredoksin reduktaza pa se je povečal samo pri psoriatičnih keratinocitih. CBD je povzročil, da se AEA pri zdravih keratinocitih ni znižal, PEA pa se pri psoriatičnih keratinocitih ni povišal, kar se je odražalo tudi na prisotnosti razgradnih encimov FAAH in MAGL. Povečal je nastanek receptorjev CB1 v psoriatičnih kerati-

nocitih ter pri obeh skupinah, izpostavljenih svetlobi. Pri skupinah, ki nista bili obsevani, je povečal ekspresijo receptorja bolečine TRPV1. Pri obeh skupinah je CBD povečal ekspresijo CB2R, razen pri skupini, tretirani samo z UV-sevanjem. Kot vidimo, sta tako antioksidativno kot kannabinoidno delovanje CBD močno odvisna od okolja in se med zdravimi in bolnimi celicami razlikujeta. V grobem pa so avtorji raziskave zaključili, da je CBD zmanjšal oksidativni stres v keratinocitih zdravih posameznikov, medtem ko je glede na določene označevalce povečal oksidativni stres in vnetno stanje v keratinocitih bolnikov z luskavico, še posebej po UV-obsevanju (28). Zelo podobno raziskavo so objavili Szachowicz-Petelska in sod. (29).

Terapijo luskavice preko vpliva na apoptozo celic so raziskovali tudi Wójcik s sod. Potrdili so, da CBD ali UVB-obsevanje dodatno povečata apoptozo keratinocitov, ki spremlja razvoj psorize. Sam CBD na keratinocite ni imel vpliva, v kombinaciji z UVB-sevanjem pa je zmanjšal škodo tako na zdravih kot psoriatičnih keratinocitih, saj je znižal določene vnetne dejavnike in aktivator apoptoze kaspazo 8 ter povečal ekspresijo modulatorja apoptoze Bcl2. CBD je vplival na povečanje mediatorja apoptoze p-Akt le pri celicah, tretiranih z UVB-svetlobo. Zmanjšanje apoptoznih signalnih poti s CBD so torej zaznali bolj pri zdravih kot pri psoriatičnih keratinocitih (30). Isti avtorji so v drugi raziskavi ugotovili, da je CBD zmanjšal zunajcelične pasti, ki jih ustvarijo nevtrofilci (NET) z zmanjšanjem pretiranega nastajanja ROS. Pojav je bil bolj izražen pri psoriatičnih kot zdravih celicah (31). Kot kažejo rezultati več raziskav torej CBD bolj ščiti zdrave kot psoriatične keratinocite ter tiste, ki so izpostavljeni UV-svetlobi, kar predstavlja pomembna izhodišča za nadaljnje raziskovanje zdravljenja luskavice. V dvojno slepi in s placebom preverjeni klinični raziskavi so 51 bolnikom dvanajst tednov na psoriatične lezije aplicirali 2,5-odstotno mazilo s CBD. Poročali so o izboljšanjem stanju rdečice, luščenja in zatrdlin (32). Vela in sod. pa so raziskali vpliv CBD na psoriatični artritis in osteoartritis. Dvanajst tednov so na dvojno slepi in s placebom nadzirani način 129 bolnikom aplicirali 20 do 30 mg CBD, pomembne razlike v izboljšanju stanja med skupinama niso ugotovili (33). Tudi pri luskavici torej obstajajo sicer zelo šibki pokazatelji superiornosti dermalne aplikacije v primerjavi s peroralno.

4.3 AKNE IN SEBOREJA

Akne so pogosta bolezen kože, za katero je značilno povečano nastajanje kožne maščobe oz. sebuma ter vnetje žlez lojnic. Neravnovesje vodi do hipersekrecije sebuma,

ki se nadaljuje s hiperproliferacijo keratinocitov ali sebocitov ter razrastom značilnih bakterij (*Cutibacterium acnes*), ki inducirajo vnetne citokine ter akne (34, 35). V raziskavi, ki so jo izvedli Oláh in sod. na humanih sebocitih SZ95, je CBD aktiviral ionske kanale TRPV4. To je sprožilo prolipogensko pot ERK1/2 MAPK, kar se je izrazilo v zaviranju z jedrnim receptorjem interagirajočega proteina-1 (NRIP1). Tako se je CBD v šestdnevni terapiji izkazal kot supresor proliferacije sebocitov in inhibiral lipogenezo. Inhibiral je tudi sintezo lipidov, inducirano z arahidonsko kislino ter kombinacijo linolenske kisline in testosterona, ki so znani induktorji patološke lipogeneze, vse v od odmerka odvisnih koncentracijah. Sebostazno aktivnost so nato ugotovili tudi na predklinični ravni, pri čemer je CBD zavrnil ekspresijo proliferacijskega proteinskega označevalca MKI67 *in situ*. (36).

Jiang in sod. so na humanih epidermalnih keratinocitih povečali zunajcelične vezikle z bakterijami *Cutibacterium acnes*. Ob izpostavitvi CBD so ugotovili, da je zavrnil nastanjanje vnetnih citokinov (IL-6, IL-8 in TNF- α), povečal izražanje CB2R ter zmanjšal izražanje TRPV1 preko inaktivacije signalnih poti MAPK in NF- κ B (37). CBD se je torej predklinično izkazal kot potencialno preventivno sredstvo oz. zdravilna učinkovina za zdravljenje aken. Raziskovanje te indikacije se nadaljuje na klinični ravni predvsem v obliki intelektualno zaščitene formulacij (11).

4.4 CELJENJE RAN

CBD je v nižjih koncentracijah spodbudil fibrotično povečanje sluznice dlesni s povečanjem proizvodnje transformirajočega ravnega faktorja β za 40 % in fibronektina za 100 %, hkrati pa zmanjšal nastanek in aktivnost metalo-proteaz. Velike koncentracije CBD pa so imele ravno nasprotni učinek (38). CB2R uravnavajo makrofage in fibroblaste med vnetjem in procesom celjenja ran ter predstavljajo uporaben označevalec starosti rane (39). Vpliv CBD na celjenje ran bi lahko povezali tudi z njegovim možnim protibakterijskim delovanjem na grampozitivne bakterije, ki so ga ugotovili pri zdravljenju v kombinaciji z antibiotikom bacitracinom. Učinkovitost antibiotika je povečal za 64-krat (40).

4.5 RAKAVE BOLEZNI

Ena najbolj razvpitih lastnosti kanabinoidov je, da jim pripisujemo protirakave lastnosti. Zaradi njih nekateri bolniki opustijo konvencionalno zdravljenje, kar še prispeva h kontroverznosti področja in stigmati s strani zdravstvenega

osebja. Kljub temu je vedno več znanja o protitumornemu delovanju kanabinoidnih spojin, saj inducirajo apoptozo, zavirajo proliferacijo in migracijo tumorskih celic, zmanjšajo nastajanje proangiogenih snovi in njihovih receptorjev, zmanjšajo vaskularno hiperplazijo in modulirajo transdukcijo signalov preko CBR v različnih celičnih linijah. Te učinke so opazili pri gliomih, limfomih, raku prostate, dojke, pljuč in trebušne slinavke ter pri kožnih malignomih (3). Zaradi kompleksnosti endokanabinoidnega sistema ter kancerogeneze pa moramo biti zelo previdni pri enostranskih napovedih protitumornih učinkov, saj se mehanizmi delovanja lahko hitro obrnejo v protumorno smer. Poleg tega sočasno jemanje kanabinoidov lahko vpliva na farmakokinetiko in posledično delovanje drugih zdravil, npr. kemoterapevtikov (41).

Melanom je najpogostejša oblika kožnega raka. V okviru raziskav *in vivo* na mišjih modelih z melanomskimi tumorji so ugotovili pomembno zmanjšanje velikosti tumorjev ob peritonealnem injiciranju CBD v primerjavi s placebom, vendar manj kot v skupini, tretirani s cisplatinom. Od vseh skupin pa sta bili kakovost življenja in fizična aktivnost najboljši v skupini miši, tretiranih s CBD (42). S testom MTT, s katerim ugotavljamo preživetje metabolično aktivnih celic preko kolorimetrične detekcije aktivnosti mitohondrijskega encima sukcinat dehidrogenaze so ugotovili, da je CBD v koncentracijah 5 do 80 μ M zavrnil rast različnih celičnih linij po naraščajočem vrstnem redu: ledvičnih rakavih celic Renca, normalnih fibroblastov NIH3T3, melanomskih celic B16, pljučnih rakavih celic A549, celic raka debelega črevesa SNU-C4 ter najbolj izrazito rakavih celic dojke MDA-MB-231. Citotoksičnost CBD se je izrazila tudi preko povečanja indikatorjev apoptoze laktat dehidrogenaze in kaspaz (43). Do podobnih rezultatov so prišli na melanomskih celičnih linijah miši pri koncentracijah do 0,2 mg/mL. Testirali so tudi standardiziran izvleček konoplje z vsebnostjo CBD 4 %, ki je pomembno induciral nekrozo melanomskih celic, tako ob prisotnosti obsevanja z gama žarki in brez. Na melanomskih celicah so raziskali tudi beljakovini Tau in Stathmin, ki čezmerno nastajata pri metastazah raka in prispevata k progresiji bolezni tako, da povečata proliferacijo, invazijo rakavih celic ter inducirata odpornost na zdravila. Ugotovili so, da je 4-odstotni standardizirani izvleček CBD pomembno znižal izražanje teh genov ter zmanjšal migracijo celic v primerjavi s kontrolo (6). Potrebno pa se je zavedati, da avtorji niso navedli vsebnosti drugih snovi v izvlečku, na primer Δ 9-THC, ki je zelo verjetno pomembno prispeval k rezultatom.

Peroralno delovanje $\Delta 9$ -THC in $\Delta 9$ -THC/CBD v okvirnem razmerju 1 : 1 so preizkušali Armstrong in sod. na melanomskih tumorjih miši ter skupini primerjali s skupino, peritumoralno tretirano s kemoterapevtikom temozolomidom. Zaključili so, da sta $\Delta 9$ -THC, še bolj pa kombinacija $\Delta 9$ -THC/CBD učinkovitejša od temozolomida v indukciji apoptoze in protitumorskega odziva (44). Podobne izsledke o citotoksičnosti CBD na nekožnih rakavih celicah najdemo v številnih raziskavah (6). Kaposijev sarkom je tumor endotelijskega izvora z več kožnimi lezijami, katerega etiološki povzročitelj je s Kaposijevim sarkomom povezan herpes virus (KSHV), znan tudi kot humani herpesvirus 8 (HHV-8). CBD je zavrl proliferacijo in induciral apoptozo pri s KSHV okuženih človeških dermalnih mikrovaskularnih endotelijskih celicah, ni pa vplival na inficiranje celic. CBD je zaviral nastajanje KSHV virusnega receptorja, vezanega na protein G (vGPCR), njegovega agonista, proteina α , ki je reguliran z rastjo kemokinov (GRO- α), receptorja vaskularnega endotelijskega rastnega dejavnika 3 (VEGFR-3) in njegovega liganda vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja C (45). O nasprotnem učinku pa so nekaj let prej poročali za $\Delta 9$ -THC, ki je povečal nastajanje receptorja KSHV, vezanega na virusni protein G, in virusno obremenitev v mikrovaskularnih endotelijskih celicah človeške kože (46). To pomeni, da je $\Delta 9$ -THC deloval prorakavo, kar je še posebej pomemben pokazatelj kompleksnosti endokanabinoidnega sistema in nujnosti nadaljnjih raziskav.

5 SKLEP

CBD je nedvomno snov z učinkom na kožo, ki je primerna za uporabo v dermalnih izdelkih z namenom preprečevanja vnetnih procesov, ki vodijo do številnih kožnih nepravilnosti in boleznih. Je priznana kozmetična sestavina za zaščito in ohranjanje dobrega stanja kože, za uravnavanje izločanja sebuma ter kot antioksidant. Farmakološke in klinične raziskave intenzivno raziskujejo njegovo delovanje v terapiji atopijskega dermatitisa, luskavice, aken, celjenja ran in kožnega raka. Opazimo, da smo pri CBD kmalu v dilemi, kdaj še govorimo o kozmetični in kdaj že o njegovi zdravilni rabi. Kozmetika je po zakonodaji primerna le za lokalno delovanje in sestavine kozmetičnih izdelkov ne smejo prehajati skozi kožo v kri ali druga tkiva. Zato moramo pri razvoju formulacije posebno pozornost nameniti potencialnemu prehajanju CBD skozi kožo. Potrebno je narediti

strokovno oceno varnosti za vsak kozmetični izdelek posebej. Prehajanje CBD je močno odvisno od formulacije, ki lahko pomembno poveča absorpcijo, od lastnosti kože ter seveda od mesta in površine nanosa. CBD je zaradi prehajanja skozi kožo primeren tudi za doseganje sistemskih učinkov, kjer pa smemo uporabljati le zdravila. V kolikor izdelku pripišemo zdravilno delovanje, spada v področje zakonodaje zdravil ne glede na to, ali je namenjen lokalnemu ali sistemskemu delovanju. V tem primeru je potrebno ravnanje z izdelkom v skladu z zakonom o zdravilih, ki zahteva farmakokinetične podatke ter klinične dokaze o učinkovitosti. Zaenkrat dermalnih zdravil s CBD, ki bi imela dovoljenje za promet z zdravili, na trgih razvitih držav še ni na voljo. Vendar razmah kliničnih raziskav v zadnjih letih nakazuje, da CBD predstavlja obetajoč potencial tudi za vgradnjo v dermatike.

6 LITERATURA

1. Gosenca Matjaž M, Tomašič T. Uporaba kanabinooidov. In Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2019 [cited 2023 Feb 4]. Available from: <http://www.ffa.uni-lj.si/knjiznica/e-knjige>
2. Stinchcomb AL, Valiveti S, Hammell DC, Ramsey DR. Human skin permeation of $\Delta 8$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabiol. *J Pharm Pharmacol.* 2004;56(3):291–7.
3. Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. Cannabinoid system in the skin - a possible target for future therapies in dermatology. *Exp Dermatol.* 2009 Aug;18(8):669–79.
4. Iozzo M, Sgrignani G, Comito G, Chiarugi P, Giannoni E. Endocannabinoid System and Tumour Microenvironment: New Intertwined Connections for Anticancer Approaches. *Cells.* 2021 Dec;10(12):3396.
5. Tóth KF, Ádám D, Bíró T, Oláh A. Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the "C(ut)annabinoid" System. *Molecules.* 2019 Mar 6;24(5):918.
6. Ramer R, Wendt F, Wittig F, Schäfer M, Boeckmann L, Emmert S, et al. Impact of Cannabinoid Compounds on Skin Cancer. *Cancers.* 2022 Mar 31;14(7):1769.
7. Rahaman O, Ganguly D. Endocannabinoids in immune regulation and immunopathologies. *Immunology.* 2021;164(2):242–52.
8. Río C del, Millán E, García V, Appendino G, DeMesa J, Muñoz E. The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. *Biochem Pharmacol.* 2018 Nov 1;157:122–33.
9. Mahmoudinooodezh H, Telukutla SR, Bhangu SK, Bachari A, Cavalieri F, Mantri N. The Transdermal Delivery of Therapeutic Cannabinoids. *Pharmaceutics.* 2022 Feb;14(2):438.
10. Casiraghi A, Musazzi UM, Centin G, Franzè S, Minghetti P. Topical Administration of Cannabidiol: Influence of Vehicle-Related Aspects on Skin Permeation Process. *Pharmaceutics.* 2020 Nov;13(11):337.

11. Tijani AO, Thakur D, Mishra D, Frempong D, Chukwunyere UI, Puri A. Delivering therapeutic cannabinoids via skin: Current state and future perspectives. *J Controlled Release*. 2021 Jun 10;334:427–51.
12. Jhavar N, Schoenberg E, Wang JV, Saedi N. The growing trend of cannabidiol in skincare products. *Clin Dermatol*. 2019 May 1;37(3):279–81.
13. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*. 2020 Jan;9(1):21.
14. Kozela E, Juknat A, Kaushansky N, Ben-Nun A, Coppola G, Vogel Z. Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid, leads to EGR2-dependent energy in activated encephalitogenic T cells. *J Neuroinflammation*. 2015 Mar 15;12:52.
15. Jastrzab A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol Regulates the Expression of Keratinocyte Proteins Involved in the Inflammation Process through Transcriptional Regulation. *Cells*. 2019 Aug 3;8(8):827.
16. Gęgotek A, Atalay S, Rogowska-Wrzesińska A, Skrzydlewska E. The Effect of Cannabidiol on UV-Induced Changes in Intracellular Signaling of 3D-Cultured Skin Keratinocytes. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 2;22(3):1501.
17. Atalay S, Gęgotek A, Domingues P, Skrzydlewska E. Protective effects of cannabidiol on the membrane proteins of skin keratinocytes exposed to hydrogen peroxide via participation in the proteostasis network. *Redox Biol*. 2021 Oct;46:102074.
18. Atalay S, Dobrzyńska I, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol protects keratinocyte cell membranes following exposure to UVB and hydrogen peroxide. *Redox Biol*. 2020 Jun 23;36:101613.
19. Atalay S, Gęgotek A, Wroński A, Domingues P, Skrzydlewska E. Therapeutic application of cannabidiol on UVA and UVB irradiated rat skin. A proteomic study. *J Pharm Biomed Anal*. 2021 Jan 5;192:113656.
20. Luczaj W, Jastrzab A, do Rosário Domingues M, Domingues P, Skrzydlewska E. Changes in Phospholipid/Ceramide Profiles and Eicosanoid Levels in the Plasma of Rats Irradiated with UV Rays and Treated Topically with Cannabidiol. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 13;22(16):8700.
21. Gęgotek A, Atalay S, Skrzydlewska E. UV induced changes in proteome of rats plasma are reversed by dermally applied cannabidiol. *Sci Rep*. 2021 Oct 19;11:20666.
22. Oxidative Stress and Its Consequences in the Blood of Rats Irradiated with UV: Protective Effect of Cannabidiol - PMC [Internet]. [cited 2023 Jan 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8224002/>
23. Casares L, García V, Garrido-Rodríguez M, Millán E, Collado JA, García-Martín A, et al. Cannabidiol induces antioxidant pathways in keratinocytes by targeting BACH1. *Redox Biol*. 2020 Jan;28:101321.
24. Maghfour J, Rietcheck HR, Rundle CW, Runion TM, Jafri ZA, Dercon S, et al. An Observational Study of the Application of a Topical Cannabinoid Gel on Sensitive Dry Skin. *J Drugs Dermatol JDD*. 2020 Dec 1;19(12):1204–8.
25. Mogi C, Yoshida M, Kawano K, Fukuyama T, Arai T. Effects of cannabidiol without delta-9-tetrahydrocannabinol on canine atopic dermatitis: A retrospective assessment of 8 cases. *Can Vet J Rev Veterinaire Can*. 2022 Apr;63(4):423–6.
26. Loewinger M, Wakshlag JJ, Bowden D, Peters-Kennedy J, Rosenberg A. The effect of a mixed cannabidiol and cannabidiolic acid based oil on client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2022 Aug;33(4):329-e77.
27. Gęgotek A, Atalay S, Wroński A, Markowska A, Skrzydlewska E. Cannabidiol Decreases Metalloproteinase Activity and Normalizes Angiogenesis Factor Expression in UVB-Irradiated Keratinocytes from Psoriatic Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Oct 13;2021:7624389.
28. Jarocka-Karpowicz I, Biernacki M, Wroński A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol Effects on Phospholipid Metabolism in Keratinocytes from Patients with Psoriasis Vulgaris. *Biomolecules*. 2020 Feb 28;10(3):367.
29. Szachowicz-Petelska B, Luczaj W, Wroński A, Jastrzab A, Dobrzyńska I. The Differential Effect of Cannabidiol on the Composition and Physicochemical Properties of Keratinocyte and Fibroblast Membranes from Psoriatic Patients and Healthy People. *Membranes*. 2021 Feb;11(2):111.
30. Wójcik P, Gęgotek A, Żarković N, Skrzydlewska E. Disease-Dependent Antiapoptotic Effects of Cannabidiol for Keratinocytes Observed upon UV Irradiation. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 15;22(18):9956.
31. Wójcik P, Garley M, Wroński A, Jabłońska E, Skrzydlewska E. Cannabidiol Modifies the Formation of NETs in Neutrophils of Psoriatic Patients. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 16;21(18):6795.
32. Puaratanaarunkon T, Sittisaksomjai S, Sivapompan N, Pongcharoen P, Chakkavittumrong P, Ingkaninan K, et al. Topical cannabidiol-based treatment for psoriasis: A dual-centre randomized placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):e718–20.
33. Vela J, Dreyer L, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Duch KS, Kristensen S. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PAIN*. 2022 Jun;163(6):1206.
34. Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Cardinali G, Flori E, Briganti S, Ludovici M, et al. Pharmacological PPAR γ modulation regulates sebogenesis and inflammation in SZ95 human sebocytes. *Biochem Pharmacol*. 2017 Aug 15;138:96–106.
35. Martins AM, Gomes AL, Vilas Boas I, Marto J, Ribeiro HM. Cannabis-Based Products for the Treatment of Skin Inflammatory Diseases: A Timely Review. *Pharmaceuticals*. 2022 Feb;15(2):210.
36. Oláh A, Tóth BI, Borbóó I, Sugawara K, Szöllösi AG, Czifra G, et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest*. 2014 Sep 2;124(9):3713–24.
37. Jiang Z, Jin S, Fan X, Cao K, Liu Y, Wang X, et al. Cannabidiol Inhibits Inflammation Induced by Cutibacterium acnes-Derived Extracellular Vesicles via Activation of CB2 Receptor in Keratinocytes. *J Inflamm Res*. 2022;15:4573–83.
38. Rawal SY, Dabbous MK, Tipton DA. Effect of cannabidiol on human gingival fibroblast extracellular matrix metabolism: MMP production and activity, and production of fibronectin and transforming growth factor β . *J Periodontal Res*. 2012 Jun;47(3):320–9.
39. Zheng JL, Yu TS, Li XN, Fan YY, Ma WX, Du Y, et al. Cannabinoid receptor type 2 is time-dependently expressed during skin wound healing in mice. *Int J Legal Med*. 2012 Sep;126(5):807–14.
40. Wassmann CS, Højrup P, Klitgaard JK. Cannabidiol is an effective helper compound in combination with bacitracin to kill Gram-positive bacteria. *Sci Rep*. 2020 Mar 5;10(1):4112.
41. Souza JDR, Pacheco JC, Rossi GN, de-Paulo BO, Zuardi AW, Guimarães FS, et al. Adverse Effects of Oral Cannabidiol: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials (2020–2022). *Pharmaceutics*. 2022 Nov 25;14(12):2598.
42. Simmerman E, Qin X, Yu JC, Baban B. Cannabinoids as a Potential New and Novel Treatment for Melanoma: A Pilot Study in a Murine Model. *J Surg Res*. 2019 Mar;235:210–5.



43. ChoiPark WHD, Baek SH, Chu JP, Kang MH, Mi YJ. Cannabidiol Induces Cytotoxicity and Cell Death via Apoptotic Pathway in Cancer Cell Lines. *Biomol Ther.* 2008;16(2):87–94.
44. Armstrong JL, Hill DS, McKee CS, Hernandez-Tiedra S, Lorente M, Lopez-Valero I, et al. Exploiting Cannabinoid-Induced Cytotoxic Autophagy to Drive Melanoma Cell Death. *J Invest Dermatol.* 2015 Jun 1;135(6):1629–37.
45. Maor Y, Yu J, Kuzontkoski PM, Dezube BJ, Zhang X, Groopman JE. Cannabidiol inhibits growth and induces programmed cell death in kaposi sarcoma-associated herpesvirus-infected endothelium. *Genes Cancer.* 2012 Jul;3(7–8):512–20.
46. Zhang X, Wang JF, Kunos G, Groopman JE. Cannabinoid modulation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and transformation. *Cancer Res.* 2007 Aug 1;67(15):7230–7.