

Kanabinoidy – występowanie, mechanizm działania, znaczenie w lecznictwie

Cannabinoids – occurrence, mechanism of action, importance in medicine

Streszczenie:

Cannabis sativa i *Cannabis sativa* var. *indica* – to dwie różne rośliny. Rosną w wielu krajach o ciepłym klimacie. Szczyty ulistnionych łodyg oraz kwiatostany żeńskie pokryte są gruczołowymi włoskami zawierającymi liczne substancje aktywne, a wśród nich m.in. kanabinoidy.

Układ kanabinoidowy obejmuje receptory CB1 i CB2, agonistów egzogennych – kanabinole i agonistów endogennych – endokanabinole, enzymy biorące udział w ich biosyntezie i degradacji oraz antagonistów receptorów kanabinoidowych. Układ ten reguluje wiele procesów fizjologicznych u człowieka. Kontroluje mechanizmy równowagi energetycznej poprzez wpływ na ośrodki odpowiedzialne za pobór pokarmu, wpływa na metabolizm lipidów i węglowodanów oraz na magazynowanie tłuszczów, oddziałuje także na czynność układu dokrewnego i odpornościowego. Receptory CB1 znajdują się głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, a receptory CB2 w komórkach układu immunologicznego.

Leki aktywujące układ endokanabinoidowy mogą być skuteczne nie tylko w leczeniu zespołu wyniszczenia w przebiegu infekcji HIV, ale również stanów niepokoju, depresji, w protekcji neurotoksyczności, chorobach neurodegeneracyjnych (choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane) oraz w niektórych rodzajach padaczki, chorobie Parkinsona i udarach mózgu.

Słowa kluczowe:

konopie siewne, konopie indyjskie, układ endokanabinoidowy, receptory CB1 i CB2, endokanabinoidy, znaczenie w terapii

Abstract:

Cannabis sativa and *Cannabis sativa* var. *indica* are two different plants. They occur in countries with warm climates. The tops of leafy stems and female inflorescences are covered with glandular hair containing a number of active substances, among them cannabinoids.

The cannabinoid system encompasses cannabinoid receptors CB1 and CB2, exogenous agonists, endogenous ligands – endocannabinoids, enzymes involved in their biosynthesis and degradation and cannabinoid antagonists also. The endocannabinoid system has been recently recognized as an important modulatory system in humans. It controls energy homeostasis and influences mainly on the function of the food intake, centers of the central nervous system and gastrointestinal tract activity. The system regulates metabolism of lipids and glucose also. It appears to play a very important regulatory role in the secretion of hormones and in action of immune system. Cannabinoids exert their biological influence by two types of cannabinoid receptors: CB1 and CB2. CB1 receptors are located mainly in the nervous system (CNS). CB2 receptors are found primarily on cells of the immune system.

Drug acting endocannabinoid system are currently proposed for evaluation as drugs to treat neurodegenerative disorders (Alzheimer's and Parkinson's diseases), epilepsy, anxiety and stroke.

Key words:

hemp, cannabis, *Cannabis sativa*, *Cannabis sativa* var. *indica*, the endocannabinoid system, receptors CB1 and CB2, endocannabinoids, importance of therapy



dr nauk farm. **Marek Malinowski**

doradca ds. farmaceutycznych
w DOZ S.A.

Konopie siewne (*Cannabis sativa*) i konopie indyjskie (*Cannabis sativa* var. *indica*), czyli odmiana konopi siewnych przez botaników traktowana jako odrębny gatunek (*Cannabis indica*) – to dwie różne rośliny.

Konopie siewne występują na terenie Zakaukazia, w Afganistanie; uprawiane są w wielu krajach, także w Polsce. Konopie indyjskie rosną w Indiach, Iranie, Afganistanie, Meksyku. Roślina bywa uprawiana, zwykle nielegalnie, w wielu krajach o ciepłym klimacie (Iran, Turcja, Chiny, Syria). Łodygi konopi osiągają wysokość 3 m; pozyskiwane z nich włókna służą do produkcji sznurów czy powrozów.

Konopie są roślinami dwupiennymi, których kwiatostany żeńskie oraz szczyty ulistnionych łodyg są owłosione gruczołowymi włoskami zawierającymi wydzielinę (żywicę). Konopie indyjskie w porównaniu z konopiami siewnymi charakteryzują się zdecydowanie silniejszym owłosieniem.

Zatwierdzono do opublikowania: marzec 2016 r.

Szczyty pędów i kwiatostany żeńskie konopi indyjskich – wysuszone i rozdrobnione – tzw. marihuana – wykorzystywane są w Europie, Meksyku, USA do przygotowywania „preparatów” (papierosów) o działaniu narkotycznym. Podobnie, jako środek narkotyczny, używana jest (głównie w krajach arabskich) żywica pozyskiwana z włosków gruczołowych, występujących na kwiatostanach i liściach. Jest to tzw. haszysz.

W konopiach występują liczne substancje należące do różnych grup chemicznych: węglowodany, terpeny, kwasy tłuszczowe, steroidy, związki heterocykliczne zawierające azot. Substancjami aktywnymi (działanie halucynogenne na OUN), wywołującymi stany euforyczne i narkotyczne są zawarte w żywicy konopi liczne związki – cykliczne pochodne benzopirenu, zwane kanabinoidami (około 60 związków). Są nimi m.in. Δ^9 -tetrahydrokanabinol, Δ^8 -kanabinol, kanabinol (niepsychoaktywny kanabinol), kwas kanabidiolowy, kanabigerol i kanabichromen. Dwa pierwsze są głównie odpowiedzialne za psychotropowe właściwości haszyszu i marihuany.

Zawartość kanabinoidów w marihuanie jest znacząco niższa niż w haszyszu, co przekłada się na efekt działania obu surowców. W przypadku marihuany jest on o ponad połowę niższy od uzyskiwanego dla haszyszu.

Ze względu na możliwość używania ziela konopi siewnych jako namiastki marihuany (ziele konopi indyjskich) dąży się do uprawiania odmian o niskiej zawartości kanabinoidów, a także roślin jednopiennych. Duże nadzieje pokłada się w zastosowaniu niekonwencjonalnych metod mnożenia (hodowle tkankowe *in vitro*), gdzie można by uzyskać odmiany bogate we włókna, a jednocześnie zawierające niskie stężenia kanabinoidów.

Określenie *kanabinoidy* obejmuje grupę związków chemicznych działających na swoje receptory znajdujące się w organizmie. Tetrahydrokanabinol (THC) – główny składnik psychoaktywny, wywołujący stan zadowolenia i dobrego samopoczucia, zwiększający uczucie głodu i pobudzający apetyt, a także regulujący motorykę przewodu pokarmowego uży-

skano z konopi indyjskich w latach 70. ubiegłego wieku. U palaczy haszyszu i marihuany bardzo widoczne są gwałtowne zmiany nastroju. THC działa euforyzująco, jednak naprzemiennie pojawiają się stany depresji, często z towarzyszącym lękiem, a nawet napady paniki.

Układ endokanabinoidowy

Pierwszym krokiem na drodze do zidentyfikowania obecnego w organizmie układu endokanabinoidowego (EKAN) i odkrycia jego roli w kontroli wielu mechanizmów fizjologicznych człowieka było wyizolowanie THC. Głównym miejscem działania tego układu jest ośrodkowy układ nerwowy.

W skład układu EKAN wchodzi :

- endogenne ligandy (tzw. endokanabinoidy)
- swoiste dla nich receptory (CB)
- enzymy odpowiedzialne za ich syntezę i biodegradację

Endokanabinoidy pochodzą głównie z hydrolizy fosfolipidów błonowych. Należą do związków pochodnych omega-6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (pochodne kwasu arachidonowego), a określenie struktury jednego z nich – anandamidu – miało miejsce w 1992 roku. Wytwarzane są w błonie komórek neuronów postsynaptycznych. Nie są one magazynowane jak większość klasycznych neuroprzekaźników, ale wytwarzane „na żądanie” i szybko metabolizowane. W wyniku depolaryzacji i napływu jonów wapnia uwalniane są do przestrzeni synaptycznej i oddziałują na receptory zlokalizowane w błonie presynaptycznej hamując, bądź uwalniając z niej sekrecję neurotransmiterów. Działając jako neuroprzekaźnik wsteczny – hamują uwalnianie kwasów gamma-aminomasłowego, glutaminowego, noradrenaliny i serotoniny.

Receptory kanabinoidowe

W końcu ubiegłego wieku zidentyfikowano pierwsze receptory specyficznie wiążące roślinne kanabinoidy, a także poznano ich mechanizm działania. W toku dalszych badań wyizolowano i ustalono strukturę związków endogennych będących naturalnymi ligandami receptorów kanabinoidowych. Rozróżnia się receptory kanabinoidowe CB1

i CB2, choć przypuszcza się, że jest ich znacznie więcej.

Receptory CB1 (tzw. centralne) obecne są w wielu strukturach mózgu odpowiedzialnych za percepcję i ekspresję emocji oraz zmiany nastroju. Występują głównie w ośrodkowym układzie nerwowym – m.in. w podwzgórzcu, jądrach pnia mózgu, korze czołowej i przedczołowej, hipokampie, układzie limbicznym; także w przysadce, tkance tłuszczowej i mięśniach, wątrobie, sercu i we współczulnych zwojach nerwowych. Takie usytuowanie należy wiązać z wpływem kanabinoidów na czynności ruchowe oraz na procesy poznawcze i pamięć. Receptory CB1 występują ponadto w drogach przewodzenia bodźców bólowych w mózgu i rdzeniu kręgowym.

Receptory CB2 (tzw. obwodowe) zlokalizowane są przede wszystkim w komórkach układu odpornościowego (szczególnie w limfocytach B, śledzionie, trzustce, migdałkach), a także w układzie kostnym. Pobudzenie receptorów powoduje m.in. zablokowanie kanałów wapniowych, aktywację kanałów potasowych i zmniejszenie uwalniania neurotransmiterów.

Receptory CB1 i CB2 działają jako centra wiążące: przyłączające kanabinoidy endogenne – wytwarzane przez organizm, lub egzogenne – pochodzące z zewnątrz (np. jako składnik konopi). To przyłączenie pobudza czynność układu endokanabinoidowego stymulując jego aktywność.

Układ endokanabinoidowy pełni istotną rolę w regulowaniu wielu funkcji fizjologicznych organizmu. Wpływa na wydzielanie hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, regulację procesów immunologicznych i zapalnych, neuroprotekcję, pamięć i procesy uczenia się. Wykazuje działanie uspokajające, przeciwbólowe i przeciwwymiotne, reguluje przebieg snu, obniża ciśnienie śródgałkowe. Działa na motorykę przewodu pokarmowego, powoduje wzrost łaknienia.

Aktywność układu w sposób bezpośredni wpływa na sekrecję licznych neuroprzekaźników, takich jak: dopamina, acetylocholina, noradrenalina, serotonina, GABA, kwas glutaminowy i inne.

Aktywując lipazę lipoproteinową zwiększa lipogenezę i odkładanie się tłuszczu w organizmie. Doniesienia naukowe ostatnich lat sugerują zależność pomiędzy przewlekłą nadaktywnością układu endokannabinoidowego i patologiczną otyłością.

Obecnie uważa się, że jednym z głównych zadań tego układu jest regulowanie tzw. homeostazy (zdolności organizmu do samokontroli) poprzez koordynowanie procesów utrzymujących funkcjonalną równowagę organizmu, a także przywracanie utraconej równowagi. Zaburzenia homeostazy są bowiem podłożem do występowania wielu bardzo poważnych schorzeń.

Znaczenie w terapii

Konopie indyjskie były wykorzystywane już ponad cztery tysiące lat temu w chińskiej i hinduskiej medycynie ludowej jako środki o działaniu przeciwbólowym i przeciwbiegunkowym. Wyizolowanie ponad pięćdziesiąt lat temu aktywnie działającego związku i określenie jego struktury (Δ^9 - tetrahydrokannabinol) stało się bodźcem dla prowadzenia wielu badań naukowych dotyczących jego działania i wpływu na organizm. W wyniku dalszych prac zsyntetyzowano szereg innych kanabinoidów, co pozwoliło na odkrycie ważnej roli układu endokannabinoidowego w przebiegu wielu procesów fizjologicznych w organizmie człowieka.

Istotnych odkryć dokonano w toku badań nad znaczeniem układu EKAN w kontroli równowagi energetycznej człowieka. Stwierdzono, że głodzenie pobudza czynność układu endokannabinoidowego, a spożycie pokarmu hamuje jego aktywność poprzez hamowanie ekspresji receptorów CB1. Leptyna, hormon uwalniający się z tkanki tłuszczowej pod wpływem spożywania pokarmów, ogranicza wydzielanie endogennych kanabinoidów. Pobudzenie układu EKAN prowadzi także do hamowania wydzielania innych ważnych neuroprzekazników, kontrolujących pobór pokarmów.

W latach 80. ubiegłego wieku egzogenne związki aktywujące układ EKAN zostały z powodzeniem zastosowane w leczeniu zespołu wyniszczenia w przebie-

gu AIDS, choroby Alzheimera czy długotrwałej chemioterapii.

Z uwagi na oddziaływanie układu EKAN z licznymi neuroprzekaznikami, takimi jak dopamina, stwierdzono, że w grupie antagonistów receptora CB1 można upatrywać potencjalnych leków neuroleptycznych (aktywność przeciwpyschotyczna kanabidiolu), które modulują transmisję w układzie dopaminergicznym. Wykazano również, iż palenie marihuany może potęgować objawy schizofrenii.

Zaburzenia równowagi neurochemicznej, neurologicznej oraz uszkodzenia neuronów (choroba Parkinsona) bywają związane z aktywnością endokannabinoidów, których wzrost stężenia w neuronach przeciwdziałać może zaburzeniu. Stwierdzono także, iż hamujący wpływ kanabinoidów na czynności ruchowe może zapobiegać wystąpieniu dyskinezm charakterystycznym dla przewlekłej terapii L-dopą. Kanabinoidy działają przeciwdrgawkowo wskutek presynaptycznego hamowania neurotransmisji glutaminergicznej; stąd próby wykorzystania ich w kierunku leczenia padaczki. Ponieważ układ kanabinoidowy kontroluje rytm snu i czuwania, istnieje możliwość zastosowania modulatorów tego układu w bezsenności.

Istotny jest również fakt ustępowania lub łagodzenia objawów stwardnienia rozsianego (SM) takich jak: spastyczność, nocne bóle nóg, drżenia, zaburzenia równowagi i pamięci w wyniku oddziaływania kanabinoidów z odpowiednimi receptorami. Ze względu na właściwości immunomodulujące egzogennych i endogennych kanabinoidów można spodziewać się, że związki te będą nie tylko łagodziły objawy, ale wpływały także na procesy odpowiedzialne za inicjację i rozwój schorzenia SM. Niezmiernie ważną właściwością jest także łagodzenie, a nawet likwidowanie bólu ostrego o różnej etiologii – np. pooperacyjnego, nowotworowego, migrenowego.

Wykazano, że w przypadkach niedokrwienia i urazów mózgu korzystny wpływ wywierają zarówno syntetyczne kanabinoidy, jak i endokannabinoidy. Gromadzą się one w dużych ilo-

ściach w obszarach objętych niedokrwieniem, co sugeruje, że jest to prawdopodobnie mechanizm ochronny tkanki nerwowej w stanach niedokrwienia, niedotlenienia i po urazach mózgu.

Poznanie mechanizmów funkcjonowania układu EKAN stało się bodźcem do przyjęcia przeciwnego celu badań naukowych – podjęcia prób farmakologicznego zablokowania receptorów CB1 układu endokannabinoidowego. Naukowcy wykazali, że zablokowanie tych receptorów prowadzi do zmniejszenia łaknienia i spadku masy ciała, a w konsekwencji do wzrostu insulinowrażliwości, obniżenia stężenia leptyny i wolnych kwasów tłuszczowych. Metoda ta może okazać się skuteczna w ograniczaniu czynników miażdżycy i w prewencji schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Najnowsze doniesienia naukowe wskazują na duże znaczenie układu endokannabinoidowego jako naturalnego systemu obronnego organizmu. Na immunomodulujące właściwości kanabinoidów wskazuje przede wszystkim usytuowanie receptorów CB2 – głównie w układzie immunologicznym.

W wielu krajach podejmowane są prace nad zagadnieniem stymulowania receptorów endokannabinoidowych poprzez wprowadzenie kanabinoidów z zewnątrz. W ostatnim czasie minister zdrowia podjął decyzję dotyczącą wydawania indywidualnych zgód na refundację produktów leczniczych, zawierających kanabinoidy, które będą sprowadzane w ramach importu docelowego.

Należy oczekiwać, że uzyskiwanie ligandów receptorów kanabinoidowych zachowujących właściwości lecznicze i jednocześnie pozbawionych niekorzystnych działań psychotropowych otworzy nowe drogi dla postępu w leczeniu chorób, dla których skuteczność konwencjonalnych terapii jest ograniczona. Doniesienia na temat na razie niezbyt licznych, ale nowatorskich kierunków badań, bardzo istotnych dla lecznictwa, dają nadzieję na rozwój tej gałęzi medycyny.

Adres do korespondencji:

m.malinowski.farmacja@gmail.com

Wykaz piśmiennictwa u autora