

Stan aktualny i perspektywy zastosowania kannabinoidów jako aktywnych substancji leczniczych

Current state and perspectives of application of cannabinoids as active pharmaceutical ingredients

Anna Krause¹, Marek Milewski¹, Karolina Wielgus², Magdalena Szalata²,
Ryszard Słomski³, Judyta Cielecka-Piontek⁴

¹ PozLab sp. z o.o., Poznań

² Zakład Biotechnologii, Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich, Poznań

³ Katedra Biochemii i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

⁴ Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Poszukiwania nowych leków dla wielu schorzeń koncentrują się na badaniach w kierunku oceny możliwości zastosowania znanych, roślinnych surowców. Ekstrakt z *Cannabis sativa L.* mimo ograniczeń wynikających z psychoaktywnego działania wybranych składników (obecność THC) wykazuje interesujące właściwości (obecność CBD) o potencjale zastosowań jako substancja lecznicza. W pracy zaprezentowano historię badań nad kannabinoidami jako aktywnymi substancjami leczniczymi, budowę ważniejszych związków kannabinoidowych, ich mechanizmy działania, aktualny stan zastosowania kannabinoidów w leczeniu oraz perspektywy ich wykorzystania jako aktywnych substancji farmakologicznych. (*Farm Współ 2016; 9: 150-155*)

Słowa kluczowe: kannabinoidy, zastosowanie w leczeniu, stan aktualny, perspektywy rozwoju

Summary

The need to seek new drugs for many diseases inspires and stimulates the research on possibilities for application of known plant materials in new areas of their pharmacological usage. The extract of *Cannabis sativa L.*, despite many limitations resulting from the psychoactive effects of selected components (the presence of THC) exhibits interesting properties (thanks to the presence of CBD) and shows a potential to be used as a therapeutic substance. The paper presents the history of research on cannabinoids as the active drug substances, structures of main cannabinoid compounds, their mechanism of action, current state of application of cannabinoids in medicine and future directions for developing new drugs from cannabinoids. (*Farm Współ 2016; 9: 150-155*)

Keywords: cannabinoids, application in the treatment, actual state, perspective of development

Wstęp

W medycynie ludowej ekstrakty z *Cannabis sativa L.* były używane od wielu lat. Właściwości uzależniające wybranych substancji aktywnych w kannabinoidowych ekstraktach stanowiły kolejne przeciwskazania do ich szerokiego stosowania. W połowie XIX-wieku zostały zdefiniowane struktury ważnych z punktu widzenia aktywności farmakologicznej składników roślinnych takich jak morfina, kokaina. Podczas gdy

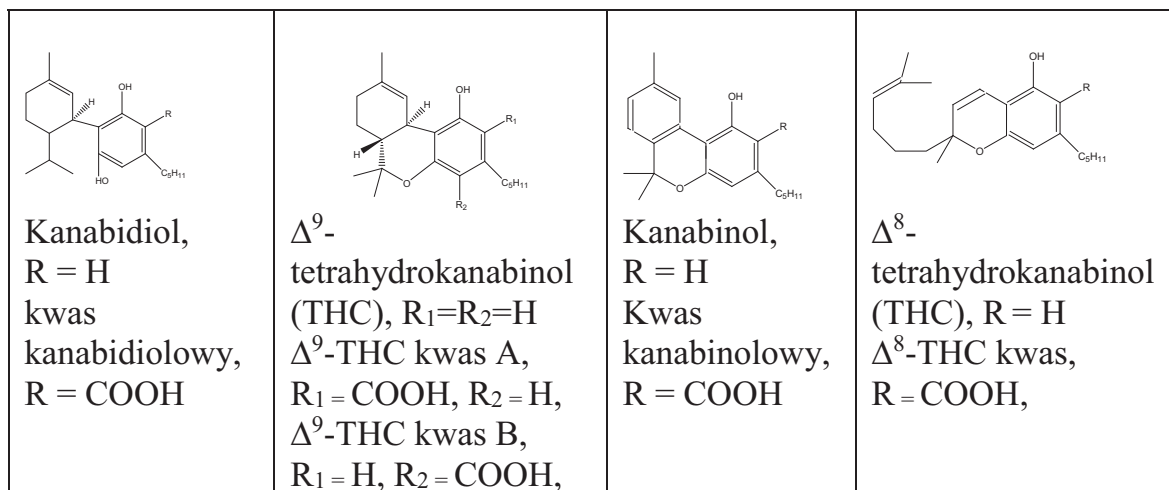
mimo olbrzymiego potencjału aktywności farmakologicznej do końca wieku nie udało się satysfakcjonująco wyizolować i zdefiniować budowy chemicznej terpenoidów z wyciągu *Cannabis sativa L.* Obserwowane problemy należy łączyć z faktem, że aktywne najważniejsze związki farmakologiczne z *Cannabis sativa L.* (Δ^8 -tetrahydrokanabinol, kanabidiol) są wtórnymi metabolitami roślinnymi a poziomy zawartości wynikają także odpowiednio z dynamiki konwersji

z odpowiednich kwasów, będących metabolitami pierwotnymi (kwasów Δ^8 -tetrahydrokanabinolowego i kanabidiolowego) oraz labilnej natury samych związków [1]. Z istotnych osiągnięć nad izolacją związków terpenoidowych z ekstraktu *Cannabis sativa* L. należy wymienić badania Schlesingera (1840 r.), który jako pierwszy otrzymał wyciąg z liści i kwiatów konopi siewnych oraz Decourive'a, który opisał otrzymywanie etanolowego wyciągu leczniczego poprzez odparowanie rozpuszczalnika do uzyskania ciemnej pozostałości, którą nazwał „kannabin” [2-3]. Główna substancja psychoaktywna *Cannabis sativa* L. – Δ^8 -tetrahydrokanabinol została wyizolowana w czystej postaci oraz zdefiniowano jej budowę chemiczną w roku 1964 [4]. Lata 1930-1940 to okres, kiedy wprowadzano w wielu krajach restrykcje ograniczające stosowanie wyciągów z *Cannabis sativa* L. Intensywne badania nad mechanizmami działania związków kannabinoidowych przyczyniły się do odkrycia/otrzymania związków wykazujących potencjalne działanie jako agoniści, antagoniści receptorów kannabinoidowych oraz związków o strukturze podobnej do kannabinoidów.

Budowa chemiczna i mechanizmy działania kannabinoidów

Kannabinoidy naturalne są związkami chemicznymi, wykazującymi aktywność farmakologiczną. Należą one do grupy związków tricyklicznych pochodnych benzopiranu o 21 atomach węgla [5]. Do tej pory

udowodniono obecność dwóch podtypów receptorów kannabinoidowych (CB1 i CB2), które należą do grupy receptorów metabotropowych, sprzężonych z białkiem G [6]. W licznych fazach badań są też próby zdefiniowania innych mechanizmów działania kannabinoidów tłumaczących tak wszechstronne ich zastosowanie w lecznictwie. Jednak wszystkie z tych badań wymagają kontynuacji, także w odniesieniu do rozszerzania modeli doświadczalnych. Dotychczasowe badania pozwoliły na określenie budowy receptorów CB, ich lokalizacji oraz zmian w efektach farmakologicznych związanych z selektywnością powinowactwa do nich. Oddziaływanie z receptorem CB1 (zbudowanym z 472 aminokwasów, 7 domen transbłonowych) jest łączone z aktywacją wielokierunkową szlaków metabolicznych. Receptory te są zlokalizowane presynaptycznie na powierzchni neuronów ośrodkowych i obwodowego układu nerwowego, tkance tłuszczowej, przewodzie pokarmowym, tkance tłuszczowej mięśniach, sercu, płucach, wątrobie, nerkach, jądrach, jajnikach i prostaty [7-8]. Receptor CB2 jest zbliżony w swojej budowie do receptora CB1 (zbudowany z 360 aminokwasów i 7 domen transbłonowych). Receptory te są zlokalizowane na komórkach hemopoetycznych, keratocytach, układzie immunologicznym, komórkach NK oraz w śledzionie i migdałkach [9-10]. Nie odnotowano obecności receptorów CB2 w ośrodkowym układzie nerwowym. Pobudzenie receptorów CB2 prowadzi do zmniejszenia odczuwania bólu i łagodzenia stanów zapalnych.



Rycina 1. Kannabinoidy najczęściej występujące w *Cannabis sativa* L.
Figure 1. The most popular cannabinoids in *Cannabis sativa* L.

Związki wykazujące powinowactwo do receptorów CB (1 i 2) można zakwalifikować w grupach: i) naturalne kannabinoidy obecne w ekstraktach z *Cannabis sativa* L. (np. Δ^8 -tetrahydrokannabinol, kannabidiol), ii) syntetyczne kannabinoidy, związki, które przyczyniły się do odkrycia receptorów CB, iii) związki kannabinopodobne o budowie chemicznej zapewniającej odpowiednie powinowactwo do receptorów CB (np. aminoalkilindole) oraz iv) endokannabinoidy, które są syntetyzowane w organizmach ssaków (np. anandamid – kojarzony z „efektem biegacza”). Do tej pory zidentyfikowano ok. 70 związków o budowie kannabinoidów występujących w surowcach roślinnych. Do najważniejszych związków z tej grupy należy zaliczyć: kannabinol, kannabidiol (CBD) - niewykazujące działania psychoaktywnego oraz Δ^8 -tetrahydrokannabinol (THC) i Δ^9 -tetrahydrokannabinol (rycyna 1).

Stan aktualny stosowania związków kannabinoidowych jako aktywnych substancji leczniczych

W świetle istniejących podziałów związków wykazujących powinowactwo do receptorów kannabinoidowych i w efekcie indukowania określonych efektów farmakologicznych do leczenia wprowadzono leki zawierające kannabinoidy roślinne i syntetyczne. Preparatem zawierającym mieszaninę kannabinoidów naturalnych jest Sativex (GW Pharmaceuticals). Mieszanina THC i CBD jest podawana w postaci aerozolu drogą doustną i jest przeznaczona do leczenia bólu neurogennego u pacjentów onkologicznych oraz redukcja skurczów obecnych u pacjentów z stwardnieniem rozsianym (MS) [11]. Od pierwszej rejestracji Sativexu (UK, 2010 rok) rozszerzano możliwość jego stosowania w kolejnych krajach, włączając Polskę. Kolejny z leków – Dronabinol/Marinol (Unimed Pharmaceuticals) zawiera syntetyczny THC. Wskazaniami do jego zastosowania są nudności i wymioty u pacjentów onkologicznych, stymulowanie apetytu u pacjentów z AIDS oraz zmniejszanie bólu neurogennego u pacjentów z MS. Pierwsza rejestracja preparatu miała miejsce w USA w 1992 roku [12]. W roku 1985, FDA dopuściło do leczenia pierwszy raz Nabilone/Cesamet (Valeant Pharmaceuticals International), który był przeznaczony do zapobiegania nudnościom i wymiotom u pacjentów onkologicznych. Preparatowi przypisuje się możliwość zmniejszania bólu u tych pacjentów [13].

W fazach zaawansowanych badań klinicznych znajdują się ponadto: i) kwas ajulemikowy (Indevus Pharmaceuticals), który jest analogiem THC o silniejszym działaniu w odniesieniu do znoszenia skurczów i bólu towarzyszącemu pacjentom z MS, ii) deksanabinol (Solvay Pharmaceuticals) wykazujący działanie neuroprotektoryjne względem mózgu, iii) kannabinol (Pharmos), syntetyczny związek o powinowactwie do receptorów CB2, któremu przypisuje się działanie przeciwzapalne, zmniejszające chroniczny ból i możliwość kontroli mięśni gładkich pęcherza iv) HU 308 (Pharmos), syntetyczny kannabinoid, któremu przypisuje się działanie obniżające ciśnienie krwi tętniczej i działanie przeciwzapalne, v) HU 331 (Cayman Chemical), syntetycznych kannabinoid o powinowactwie do receptorów CD 1 i 2 oraz innych mechanizmach działania, któremu przypisuje się potencjalne działanie w kontroli masy ciała, apetytu, neuroochronym działaniu przeciw bólowi i zapaleniom, vi) rimonabant (Sanofi Aventis) syntetyczny kannabinoid, któremu przypisuje się możliwość redukcji apetytu, a który został wycofany z lecznictwa (2006 rok) z powodu doniesień o działaniach niepożądanych z grupy psychiatrycznych oraz vii) taranabant (Merck) – syntetyczny kannabinoid blokujący receptory CB1 w mózgu, i w efekcie powodujący zmniejszanie apetytu [14].

Perspektywy stosowania związków kannabinoidowych jako aktywnych substancji leczniczych

Aktualne doniesienia naukowe wskazują na najbardziej zaawansowane badania traktujące o możliwość wykorzystania farmakologicznej aktywności kannabinoidów w obszarze leczenia takich chorób/objawów jak: anoreksja, wymioty, neurogeny ból, choroby zapalne, stwardnienie rozsiane, choroby degeneracyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba Parkinsona, Huntingtona, Tourette's oraz Alzheimer), padaczka, jaskra, schizofrenia, wybrane choroby układu krążenia i nowotwory, otyłość oraz niektóre choroby metaboliczne. Działanie kannabinoidów w leczeniu otyłości, anoreksji i hamowaniu wymiotów jest łączone z antagonistycznym oddziaływaniem kannabinoidów z receptorem CB1, któremu przypisuje się udział w możliwości kontrolowania działania ośrodka sytości w podwzgórzu, regulacji metabolizmu i w konsekwencji kontroli masy ciała [15-16]. Kannabinoidy mają pozytywny efekt w hamowaniu wymiotów indukowanych cytostatykami [17].

Dowiedziano ich wyższą efektywność przeciwymiotną niż antagonistów dopaminergicznych (np. chlorprometazyny), porównanie z antagonistami 5-HT₃ nie było dotychczas raportowane [18]. Inne badania kliniczne dowodzą, że kannabinoidy modulują odczuwanie bólu poprzez hamowanie transmisji neuronalnej na wybranych ścieżkach bólu [19]. Dla mieszaniny THC i CBD odnotowano możliwość blokowania wydzielania serotoniny z płytek osocza mające miejsce w atakach migreny [20]. W leczeniu bólu neurogenego lepszy efekt odnotowano dla mieszaniny THC i CBD niż dla samego THC [21]. Zastosowana mieszanina była dobrze tolerowana i efektywna także w redukowaniu trudności z zasypianiem [22]. Badania kliniczne dowiodły natomiast możliwości stosowania pochodnych kannabinoidów w łagodzeniu bólu towarzyszącego stwardnieniu rozsianemu (SM). Natomiast nie wykazano bezpośredniego wpływu kannabinoidów na możliwość modyfikacji czynników etiologicznych oraz przebiegu samych zmian autoimmunologicznych związanych z SM [23]. Potencjał kannabinoidów w leczeniu choroby Parkinsona jest łączony z neuroochronnym ich działaniem przeciw 6-hydroksydopaminie, co potwierdzono w efekcie badań *in vitro* oraz *in vivo* [24]. Zarówno antagonistom, jak i agonistom receptorów CB przypisuje się wpływ na zmianę objawów parkinsonizmu takich jak: lewodopa – indukowaną dyskinezę oraz redukcję dystonii. Znaczenie kannabinoidów w leczeniu choroby Huntingtona jest łączona z agonistycznym działaniem związków kannabinoidopochodnych na receptory CB1 prowadząc do zmniejszenia nadruchliwości [25]. U pacjentów z syndromem Tourette'a odnotowano po podaniu THC redukcję tików bez powodowania ostrych i długoterminowych poznawczych deficytów [26]. Udowodnione przeciwdrgawkowe działania CBD oraz czterech innych związków o podobnej budowie zdefiniowano w 1975 roku [27]. Dowiedziano ich ochronne działanie przeciwdrgawkowe w odniesieniu do siły i liczby ataków. W oparciu o wyniki badań szczególnie cenne wydaje się być stosowanie CBD w leczeniu lekoopornej padaczki u dzieci [28]. Zastosowanie kannabinoidów w chorobie dwubiegunowej powodowało u pacjentów ograniczenie epizodów depresji i manii prześladowczych [29]. Natomiast, zastosowanie THC w leczeniu schizofrenii jest kontrowersyjnie, podczas gdy w przypadku CBD udowodniono antypsychotyczne działania przy wysokim bezpieczeństwie stosowania. W odniesieniu do aktywności fizjologicznej oskrzeli zostało

udowodnione działanie rozkurczowe i przeciwzapalne w przypadku podawania THC. Zaobserwowano szczególnie szybkie i korzystne działanie THC po połączeniu z salbutamolem. Brak działań niepożądanych po zastosowaniu THC, charakterystycznych dla terapii tego schorzenia sympatykomimetykami może sugerować inny mechanizm działania THC [30-31]. W obrębie układu krążenia, THC zwiększa aktywność układu sympatycznego i redukuje aktywność parasympatyczną w efekcie prowadząc do samoczynnej tachykardii i zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi [32]. Dla zmniejszenia wewnątrzgałkowego ciśnienia w oku (w przypadku jaskry) odnotowano aktywność dla THC i CBN, natomiast w przypadku CBD nie obserwowano aktywności [33]. W 1970 roku pierwszy raz doniesiono o właściwościach antyproliferacyjnych kannabinoidów. Ich supresyjne działanie było najczęściej badane względem linii nowotworowych: czerniaka, piersi, trzustki, prostaty oraz białaczki. Dla przeprowadzanych eksperymentów *in vivo* udowodniano inne mechanizmy działania kannabinoidów [34-36].

Podsumowanie

Możliwość zastosowania związków kannabinoidowych jako aktywnych substancji leczniczych jest obiecującym rozwiązaniem dla leczenia wielu chorób, w przypadku których, aktualnie nie dysponujemy wystarczająco efektywnymi terapeutkami. Jako najważniejsze argumenty sprzyjające rozwojowi opracowania leków bazujących na konopnych surowcach roślinnych należy wskazać: wieloletnie, skuteczne stosowanie tych wyciągów w medycynie ludowej, aktualny stan chemii analitycznej i preparatywnej pozwalający na pozyskiwanie wybranych związków z surowca roślinnego *Cannabis sativa L.* oraz kontrolę zawartości poszczególnych kannabinoidów w surowcach roślinnych. Progres w badaniach nad oceną powinowactwa do określonych podtypów receptorów CB jest istotny z punktu widzenia badań nad zmniejszeniem objawów niepożądanych w trakcie potencjalnej farmakoterapii kannabinoidami.

Podziękowania/Acknowledgments

Prezentowana praca uzyskała wsparcie finansowe z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (umowa nr INNOMED/I/11/NCBR/2014) ze środków Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka w ramach Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Judyta Cielecka-Piontek

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

ul. Grunwaldzka 6; 60-780 Poznań

☎ (+48 61) 854-66-49

✉ jpiontek@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Thakur, G, Duclaus R, Makriyannis A. Natural cannabinoids: templates for drug discovery. *Life Sci.* 2005;778(5):454-66.
2. Schlesinger S. Untersuchung der Cannabis sativa. *Repertorium für die Pharmacie.* 1840:190-208.
3. Decourtive E. Note sur le haschisch. *CR hebdomadaire des Seances. Acad Sci.* 1848;26:509-10.
4. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1964;86:1646-7.
5. Harvey D. Metabolism of the cannabinoids. *Rev Biochem Toxicol.* 1984;6:221-365.
6. Glass M, Felder C. Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptor augments cAMP accumulation in striatal neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *J Neurosci.* 1997;17:5327-33.
7. Devane W, Hanus L, Breuer A, Pertwee R, Stevenson L, Griffin G. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Scien.* 1992;258:1946-9.
8. Pertwee R. Evidence for the presence of CB1 cannabinoid receptor on peripheral neurons and for the existence of neuronal non-CB1 cannabinoid receptor. *Life Sci.* 1999;65:597-605.
9. Munro S, Thomas K, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365:61-5.
10. Griffin G, Fernando S, Ross R, McKay N, Ashford M, Shire D. Evidence for the presence of CB2-like cannabinoid receptors on peripheral nerve terminals. *Eur J Pharmacol.* 1997;339:53-61.
11. <http://sativex.co.uk/healthcare-professionals/specialist-prescribers/what-is-sativex/>
12. <https://www.drugs.com/pro/dronabinol.html>
13. <https://www.drugs.com/pro/cesamet.html>
14. Pharmaceutical drug based on cannabis – medical marijuana – proCon.org.
15. Beal J, Olson R, Lefkowitz L. Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage.* 1997;14:7-14.
16. Patel P, Pathak R. Rimonabant in obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2007;369:553-4.
17. Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sci.* 1995;56:2097-101.
18. Tramer M, Carroll D, Campbell F, Reynolds D, Moore R, McQuay H. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ.* 2001;323:16-21.
19. Liang Y, Huang C, Hsu K. Therapeutic potential of cannabinoids in trigeminal neuralgia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2004;3:507-14.
20. Volfe Z, Dvilansky A, Nathan I. Cannabinoids block release of serotonin from plates induced by plasma from migraine patients. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1985;8:243-6.
21. Russo E, Guy G. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006;66:234-46.
22. Rog D, Nurmikko T, Friede T, Young C. Randomized, controlled trial of cannabis for chronic pain: results from 34 M of 1 studies. *Anaesthesia.* 2004;59:812-9.
23. Svendsen K, Jensen T, Bach F. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2004;329:2772-4.
24. Lastres-Becker I, Molina-Holgado F, Ramos J, Mechoulam R, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2005;19:96-107.
25. Lastres-Becker L, De Miguel R, De Petrocellis L, Makriyannis A, Di Marzo V, Fernandez-Ruiz J. Compounds acting at the endocannabinoid and/or endovanilloid system reduce hyperkinesia in a rat model of Huntington's disease. *J Neurochem.* 2003;84:1097-109.

26. Muller-Vahl K, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich H, Schneider U. Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:384-8.
27. Carlini E, Mechoulam R, Lander N. Anticonvulsant activity of four oxygenated cannabidiol derivatives. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1975;12:1-15.
28. Consroe P, Martin A, Singh V. Antiepileptic potential of cannabidiol analogs. *J Clin Pharmacol*. 1981;21:428S-36S. Ashton C, Moore P, Gallagher P, Young A. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *J Psychoactive Drugs*. 1998;30:171-7.
29. Abboud R, Sanders H. Effect of oral administration of delta-tetrahydrocannabinol on airway mechanics in normal and asthmatic subjects. *Chest*. 1976;70:480-5.
30. Williams S, Hartley J, Graham J. Bronchodilator effect of delta-tetrahydrocannabinol administered by aerosol of asthmatic patients. *Thorax*. 1976;31:720-3.
31. Benowitz n, Jones R. Cardiovascular effects of prolonged delta-9-tetrahydrocannabinol ingestion. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;18:287-97.
32. Elsohly M, Harland E, Benigni D, Waller C. Cannabinoids in glaucoma: a primary screening procedure. *J Clin Pharmacol*. 1981;3:841-50.
33. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation and palliation. *Lancet Oncol*. 2005;6:35-42.
34. Kogan N. Cannabinoids and cancer. *Mini Rev Med Chem*. 2005;5:941-52.
35. Bifulco M, Laezza C, Gazerro P, Pentimalli F. Endocannabinoids as emerging suppressors of angiogenesis and tumor invasion (review). *Oncol Rep*. 2007;17:813-6.