

# Znane związki – nowe leki. Kilka słów o medycznym zastosowaniu kanabinoidów.

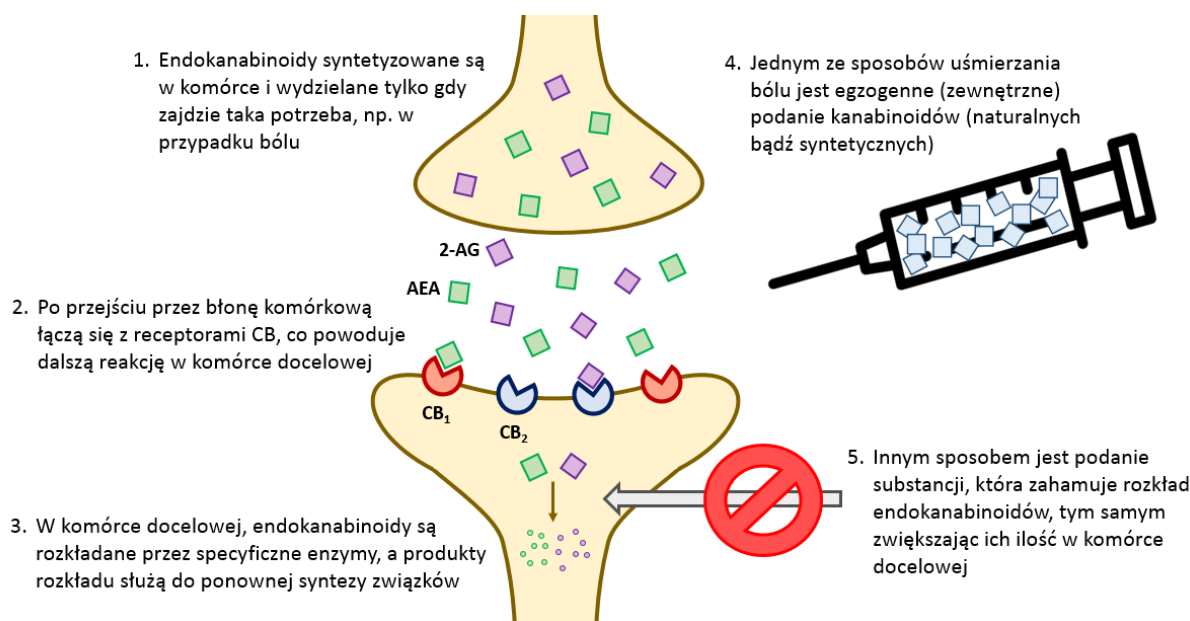
Stosowane od tysięcy lat, choć dokładniej poznane stosunkowo niedawno. Na przemian wychwalane pod niebiosa i krytykowane. Kontrowersyjne. Jedne z niewielu substancji zakazanych, o dostęp do których walczą miliony ludzi. Kanabinoidy. Jak działają i czy rzeczywiście powinniśmy bać się czegoś, co starożytni z powodzeniem stosowali jako środek przeciwbólowy?

Fakt, że w starożytnych farmakopeach (spisach leków) można znaleźć panacea takie jak maści ze zwierzęcych odchodów czy pigułki powlekane złotem, nie przekreśla jeszcze zasadności korzystania z odkryć dokonanych przez dawnych mędrców. Pierwsze wzmianki o medycznym zastosowaniu kanabinoidów sięgają 4000 lat p.n.e., kiedy to chińscy uczeni uśmierzali za ich pomocą ból i wprowadzali w stan anestezji. Od początku znane było również psychotyczne działanie kanabinoidów, stąd też były one używane w obrzędach rytualnych np. w Indiach.

W konopiach siewnych (*Cannabis sativa*) wyodrębnić można ponad 420 różnych związków, z których najbardziej znane to  $\Delta^9$ -THC ( $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinol), CBD (kanabidiol) i CBN (kanabinol). Substancje te, po przedostaniu się do tkanek oddziałują z receptorami kanabinoidowymi, rozsianymi po całym organizmie. Tak, człowiek (jak zresztą i inne zwierzęta) posiada wyspecjalizowany układ, nazywany układem endokanabinoidowym. Jego odkrycie sięga końca XX wieku, kiedy to w 1988 roku zidentyfikowano pierwszy receptor kanabinoidowy – CB<sub>1</sub>, a kilka lat później – receptor CB<sub>2</sub>. Czy oznacza to, że jesteśmy wyposażeni przez naturę w specjalny układ służący do odbierania efektów palenia *Cannabis*? Niekoniecznie. Poza receptorami CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub>, ludzki organizm jest w stanie produkować własne (tzw. endogenne) kanabinoidy, czyli endokanabinoidy. Są to AEA (anandamid) i 2-AG (2-arachidonyloglicerol).

Wiele badań wykazuje, że poziom AEA i 2-AG wzrasta podczas odczuwania bólu (szczególnie długotrwałego). To sposób, w który nasz organizm stara się zmniejszyć nieprzyjemne doznanie. Z kolei podanie cierpiącemu człowiekowi (lub zwierzęciu) kanabinoidów przynosi ulgę. Ponieważ każda substancja w organizmie musi zostać po pewnym czasie rozłożona, innym sposobem na zwiększenie ilości endokanabinoidów w tkankach jest zahamowanie enzymów odpowiedzialnych za proces ich degradacji.

Działanie endokanabinoidów podsumowuje poniższy rysunek:



Dlaczego więc kanabinoidy nie są powszechnie stosowane, a wokół medycznej marihuany toczy się nieustanny spór? Otóż kanabinoidy roślinne (tzw. fitokanabinoidy) zawierają spore dawki  $\Delta^9$ -THC – substancji, która odpowiada za ich psychotyczne działanie (m.in. euforię, senność, zaburzenia odczuwania przestrzeni). Łączy się ona w największym stopniu z receptorami CB<sub>1</sub>, które zlokalizowane są głównie w ośrodkowym układzie nerwowym (w przeciwieństwie do receptorów CB<sub>2</sub>, które to znajdują się w większości w tkankach obwodowych), stąd też  $\Delta^9$ -THC oddziałuje na mózg i wywołuje wspomniane wcześniej niepożądane objawy poznawcze. Wszelkie preparaty zawierające w swoim składzie znaczną ilość  $\Delta^9$ -THC nie znajdą więc zastosowania w medycynie. Aktualnie, medyczne zastosowanie kanabinoidów zawęża się do CBD, który nie wywołuje niepożądanych efektów ze strony układu nerwowego. W 2018 roku w USA został dopuszczony do obrotu lek o nazwie Epidiolex, zawierający w składzie olej CBD, z powodzeniem stosowany do leczenia padaczki lekoopornej u dzieci.

Obecnie laboratoria na całym świecie prześcigają się w syntezie nowych związków, które naśladując działanie fito- lub endokanabinoidów będą miały działanie uśmierzające ból. W Zakładzie Neurochemii IF PAN zajmujemy się badaniem substancji, które mogą mieć działanie przeciwbólowe. Pracujemy na zwierzęcym i komórkowym modelu zwyrodnienia stawów (osteoartrozy) – choroby dotykającej ok. 40% osób powyżej 60 roku życia. W niedawnych badaniach wykazaliśmy, że podanie choremu zwierzęciu związku, będącego agonistą receptora CB<sub>2</sub> (agonista to substancja, która po przyłączeniu do receptora wywołuje efekt w komórce – działa więc na takiej samej zasadzie jak endokanabinoidy) spowodowało znaczące zmniejszenie odczuwania bólu u badanych zwierząt. Co więcej, związek ten z racji tego, że łączy się głównie z receptorem CB<sub>2</sub> (a nie CB<sub>1</sub>), nie wywołuje niepożądanych efektów psychotycznych. W badaniach *in vitro* (hodowlach komórkowych) wykazaliśmy, że obniża on poziom ekspresji genów dla czynników zapalnych (stan zapalny towarzyszy chorobie zwyrodnieniowej już od wczesnych jej stadiów). Oznacza to, że choroba rozwija się wolniej. Posiada więc pewien potencjał terapeutyczny, jednak wymaga wciąż wielu badań, zanim

będzie mógł zostać podany człowiekowi (proces zarejestrowania nowego leku może trwać nawet kilkanaście lat!).

Czy zatem powinniśmy bać się stosowania kanabinoidów? Na pewno nie. Niewątpliwie posiadają one właściwości analgetyczne, ale jak wiadomo - to dawka czyni truciznę. Wszystko jest kwestią odpowiedniego zbadania substancji i ustalenia składu preparatu. Dlatego też badania naukowe prowadzone w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja PAN są niezbędne i dają nadzieję skuteczniejszą terapię bólu w przyszłości.

#### Bibliografia:

- [1] Pisanti, S.; Bifulco, M. Medical Cannabis: A Plurimillennial History of an Evergreen. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234, 8342–8351.
- [2] Pertwee, R. Cannabinoids. *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 168, 2005.
- [3] Woodhams, S.G.; Chapman, V.; Finn, D.P.; Hohmann, A.G.; Neugebauer, V. The Cannabinoid System and Pain. *Neuropharmacology*, 2017, 124, 105–120.
- [4] Kwok, C.K. Epidemiology of Osteoarthritis. In: *The Epidemiology of Aging*; Springer Netherlands, 2012; pp. 523–536.