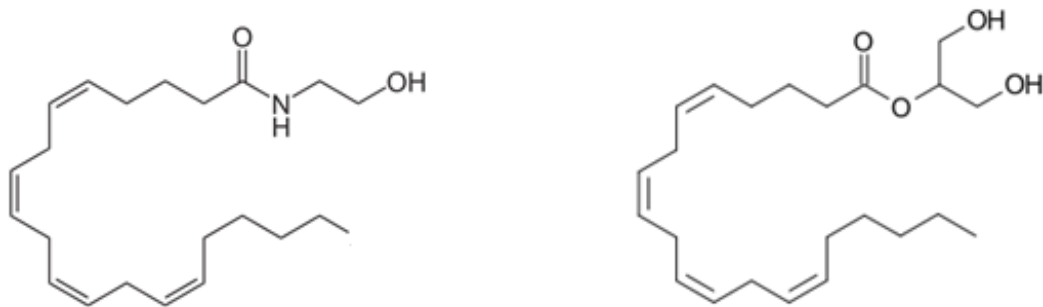


Fytokanabinoidy konopí

Pojem „kanabinoid“ byl původně spojován s psychotropní složkou marihuany tetrahydrokanabinolem (THC), který má velmi silnou afinitu ke kanabinoidním receptorům. Během posledních třech desetiletích se však tento pojem postupně stával nepřesnějším v souvislosti s objevem dalších sloučenin vykazujícím afinitu ke kanabinoidním receptorům, avšak s odlišnou strukturou od THC. V současnosti jsou známy stovky „kanabinoidů“ z různých zdrojů, které lze rozdělit do tří skupin:

endokanabinoidy - endogenně produkované biologické analogy THC,
*fyto*kanabinoidy - biologické analogy THC rostlinného původu a
syntetické kanabinoidy - biologické analogy THC syntetického původu.
Příklady kanabinoidů jednotlivých skupin uvádí obrázek 1.

Obrázek 1 - Strukturní vzorce kanabinoidů
endokanabinoidy

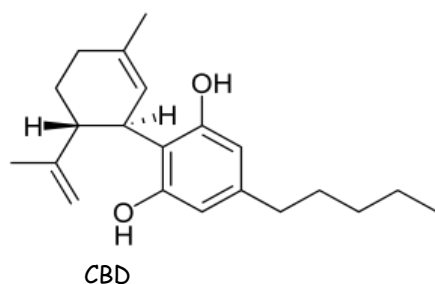


N-arachidonyl ethanolamin (Anandamid, AEA)
AG)

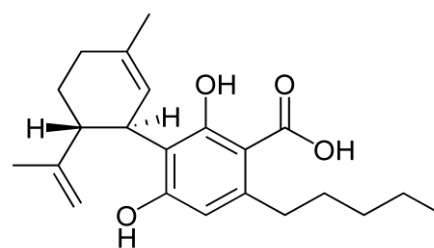
2-arachidonylglycerol (2-

*fyto*kanabinoidy

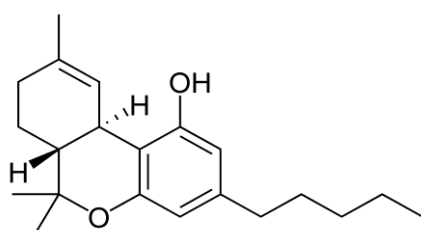
(CBD = kanabidiol; CBDA = kanabidiolová kyselina; THC = Δ^9 -tetrahydrokanabinol;
THCA = Δ^9 -tetrahydrokanabinolová kyselina)



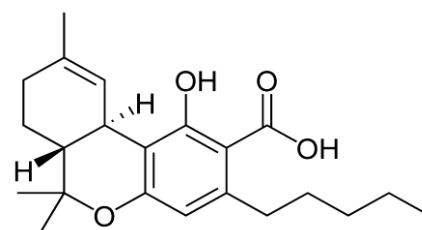
CBD



CBDA

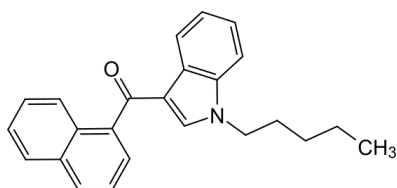


THC

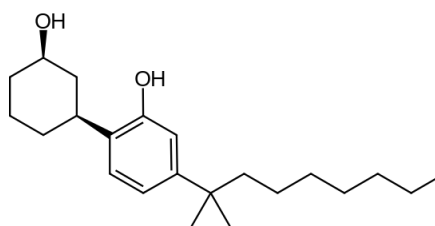


THCA

syntetické kanabinoidy



1-pentyl-3-(1-naftyl) indol (JWH-018)



kanabicyklohexanol (CCH)

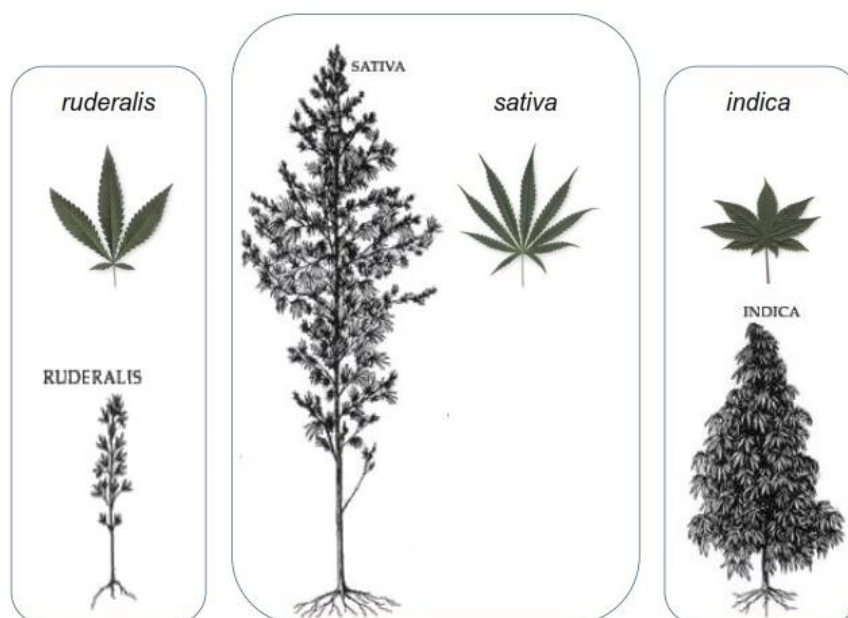
Fytokanabinoidy, typické látky pro konopí, jsou sekundární rostlinné metabolity s charakteristickou specifickou strukturou, která je významná z pohledu biologické aktivity. Ve výzkumu těchto látek zanechali viditelnou stopu čeští vědci. V padesátých a šedesátých letech se intenzivně zabývali touto problematikou profesori z Palackého univerzity (prof. Krejčí, prof. Kabelík a prof. Šantavý), kteří dosáhli významných úspěchů. Tito vědci izolovali kanabinoidy a popsali jejich antimikrobiální účinky již v roce 1955. V roce 1964 prof. Šantavý popsal kompletní strukturu THC. Bohužel ji však publikoval v universitních listech *Acta Universitatis Palackianae*, takže výsledky nebyly dostupné širší vědecké komunitě, zejména zahraniční. Na výzkum výše jmenovaných profesorů navázal počátkem sedmdesátých let dr. Hanuš (student prof. Krejčího), taktéž z Palackého univerzity, který se věnoval izolaci a metodám stanovení kanabinoidů. V následujících 10 letech byla chemie konopí prakticky uzavřena. Zlom ve výzkumu nastal v roce 1988, kdy byl objeven endokanabinoidní systém. Nejprve byl identifikován receptor CB1 v centrální nervové soustavě a o pět let později pak další receptor CB2 na imunitních buňkách. Endokanabinoidní receptory jsou postupně nalézány na řadě dalších míst lidského organismu (kromě nervového a imunitní také v kardiovaskulárním, gastrointestinálním či močovém systému) což ukazuje, že důležitost endokanabinoidního systému je pro správné fungování organismu velmi významná.

Díky známé charakterizaci fytokanabinoidů a jejich exogenním podáváním byl učiněn objev endogenního kanabinoidu nazvaného *anandamid*. Členem týmu, který anandamid objevil, byl dr. Hanuš, který v té době pobýval u prof. Mechoulama na Hebrejské univerzitě v Jeruzalémě. Objev publikovali v roce 1992 v časopisu *Science* a do dnešních dnů byl tento zlomový článek celkem 3 500krát citován. Doposud bylo identifikováno několik dalších endokanabinoidů a byly syntetizovány látky s účinkem mnohonásobně vyšším v porovnání s fytokanabinoidy.

Konopí je využíváno od nepaměti, neboť poskytovalo člověku široké spektrum svých rozmanitých vlastností. V dnešní době je konopí jedna z nejdiskutovanějších polních plodin ve světě. V Čechách se pěstovalo po staletí, ale v druhé polovině padesátých let 20. století bylo pěstování konopí zcela zrušeno. V souvislosti s objevem endokanabinoidních receptorů se o kanabinoidy zvyšuje zájem, zvláště v medicíně, kosmetice či potravinářství, a konopí se vrací zpět na pole. Rostlina konopí (*Cannabis*) je rod jednoletých dvouděložných bylin z čeledi konopovitých (*Cannabaceae*). Mimořádně do této čeledi patří chmel otáčivý (*Humulus Lupulus*), který na rozdíl od konopí neobsahuje kanabinoidy. Konopí se dělí na tři základní druhy, a to konopí seté

(*Cannabis sativa*), konopí indické (*Cannabis indica*) a konopí rumištní (*Cannabis ruderalis*). Jednotlivé druhy konopí se liší vzhledem rostliny a obsahem dvou nejdůležitějších kanabinoidů, jak dokumentují obrázek 2 a údaje v tabulce 1.

Obrázek 2 - Rostliny a listy druhů konopí (<http://canntelligence.com/cannabis-and-phytocannabinoids/>)



Tabulka 1 - Průměrný obsah (rozmezí) CBD a THC v konopí (Hillig, 2004)

Druh konopí	g/100 g sušiny		
	CBD ¹	THC ²	THC/CBD
<i>Canabis indica</i>	2,0 (0-11,0)	5,0 (0,1 - 15,0)	> 1
<i>Canabis sativa</i>	4,0 (0,1 - 14,0)	0,8 (0,1 - 1,2)	< 1
<i>Canabis ruderalis</i>	3,0 (1,0 - 5,0)	0,2 (0,1 - 0,3)	< 1

Konopí obsahuje stovky různých látek, ze kterých nejznámějšími a také nejvýznamnějšími jsou fytoKANABINOIDY. Tyto sloučeniny jsou specifické pro rostlinu konopí a nevyskytují se v jiných rostlinách. Společně s fytoKANABINOIDY se v konopí vyskytují TERPENY, které mají samy o sobě léčebný účinek, a navíc zesilují účinky fytoKANABINOIDŮ. Jednou z hlavních charakteristik konopí je specifická vůně, kterou mají na svědomí právě terpeny a nikoliv fytoKANABINOIDY. Ty jsou bez zápachu.

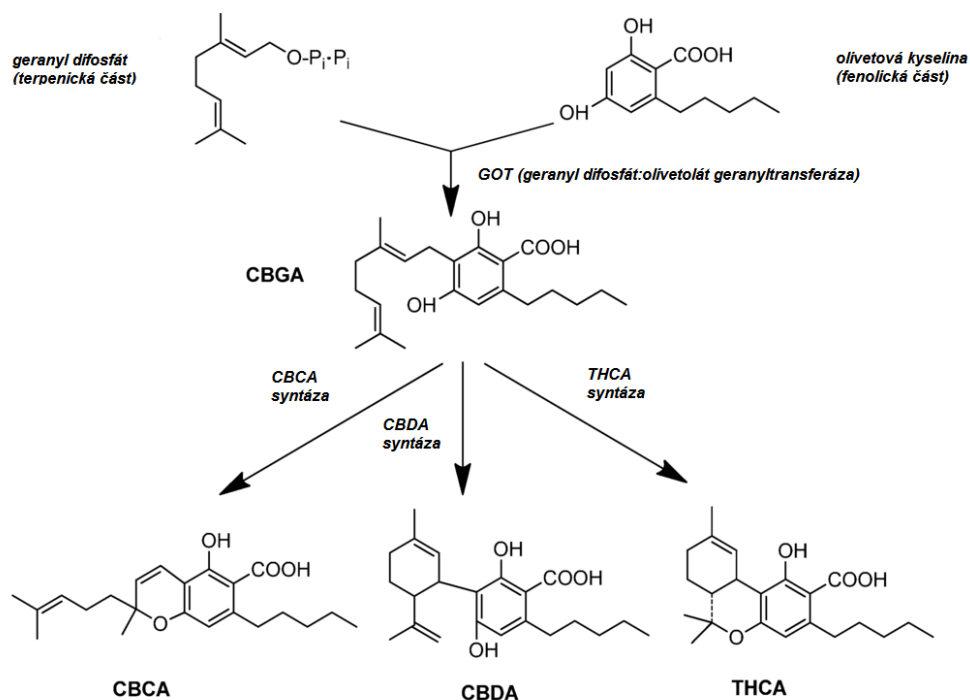
Jak již bylo uvedeno výše, fytoKANABINOIDY patří mezi sekundární metabolity, tj. látky, které nejsou nezbytné pro základní životní funkce organismu. Jejich funkce spočívá zejména v chemické ochraně proti predátorům či nemocem. Pro tyto vlastnosti jsou často využívány ve farmaceutickém, kosmetickém, potravinářském či zemědělském průmyslu. Biosyntéza fytoKANABINOIDŮ probíhá podle schématu

¹ obsah CBD+CBDA

² obsah THC + THCA

uvedeném na obrázku 3. Kyselina kanabigerolová (CBGA), která vzniká reakcí olivetolové kyseliny s geranyl difosfátem, se považuje za výchozí látku při biosyntéze ostatních kanabinoidů, kterých existuje několik typů.

Obrázek 3 - Biosyntéza fytokanabinoidů (CBGA = kanabigerolová kyselina; CBCA = kanabichromenová kyselina)



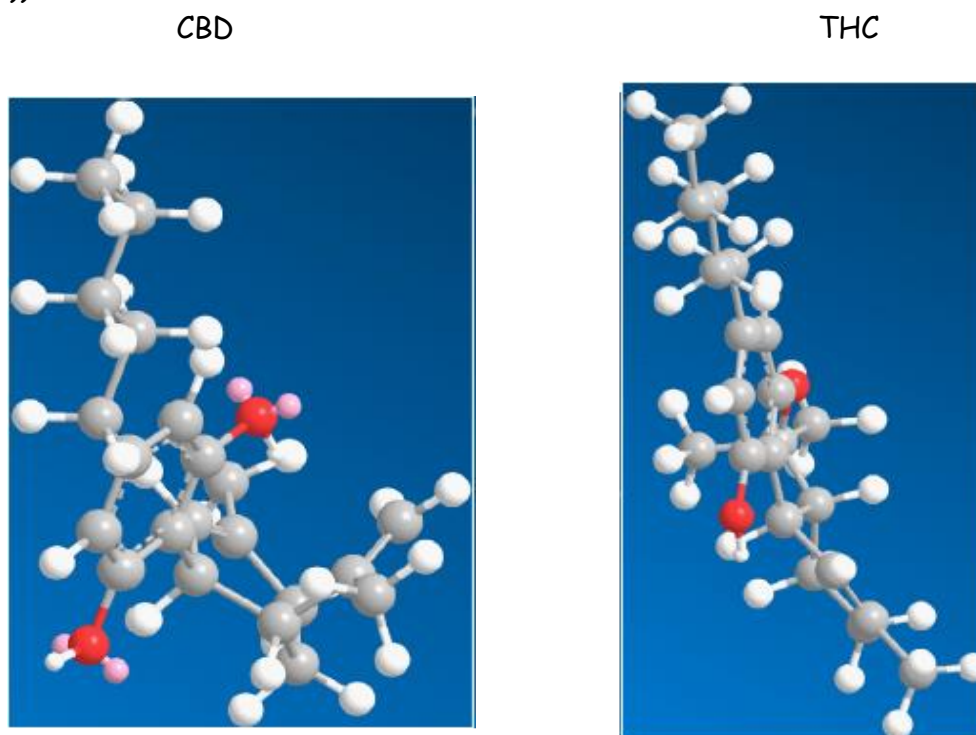
Dekarboxylací³ CBDA nebo THCA vznikají CBD a THC, které jsou nejvýznamnějšími a nejvíce studovanými fytokanabinoidy konopí. Přestože má CBD a THC velmi podobnou chemickou strukturu (obrázek 1), jejich prostorová struktura se liší významně, jak dokumentuje obrázek 4. Zatímco THC má prakticky planární strukturu, prostorová struktura CBD je tvořena dvěma kruhy, které jsou vůči sobě pootočený o 90 °. Důsledkem toho je, že CBD neaktivuje kanabinoidní receptor CB1, zatímco THC ano, THC má psychoaktivní účinky, CBD nikoliv. Oxidační produkt THC, kanabinol (CBC) má asi 10-krát nižší psychoaktivní účinek než THC. Nepsychotropními fytokanabinoidy jsou CBG či CBC a karboxylové kyseliny všech výše uvedených kanabinoidů.

Podobně jako u řady různých rostlin, je synergické působení obsahových látek popsáno i u konopí. Například aplikace samotného THC způsobuje významně vyšší riziko rozvoje psychóz na rozdíl od aplikace THC společně s CBD, kdy je toto riziko významně sníženo. Podobně jako CBD působí i terpeny přítomné v konopí. Kanabidiol nemá psychoaktivní účinky, avšak má řadu jiných, zejména protizánětlivých. I v tomto případě se jeho protizánětlivý účinek zesiluje, aplikuje-li se CBD společně s THC. Synergický efekt způsobují i další složky konopí. Je známo, že pro vyvolání stejného terapeutického účinku CBD je nutné použít jeho vyšší dávku,

³ přístup světla nebo zvýšená teplota

aplikuje-li se v čistém stavu na rozdíl od toho, je-li podáván ve formě konopného extraktu.

Obrázek 4 - Prostorová struktura CBD a THC (převzato z publikace Burstein (2015))



Účinné látky v konopí fytokanabinoidy už nejsou využívány pouze pro narkotika, ale mají velký terapeutický potenciál v medicíně. Proto jsou v současnosti v popředí zájmu vědců i lékařů.

Použitá literatura a doporučená pro další čtení

1. Hanuš, L. O.: Editorial, *Adiktologie* 4, 457-461 (2004).
2. Hillig, K. W. and Mahlberg, P. G.: A chemotaxonomic Analysis of cannabinoid variation in *Cannabis* (Cannabaceae), *American Journal of Botany* 91(6) 966-975 (2004).
3. Fišar, Z.: Fytokanabinoidy, *Chem.Listy* 100, 233-242 (2006).
4. Gertsch, J., Pertwee, R. G. and Di Marzo, V.: Phytocannabinoids beyond the *Cannabis* plant - do they exist?, *Br. J. Pharmacol.* 160, 523-529 (2010).
5. Peč, J.: Konopí aneb THC, CBD, CB₁, CB₂ atp., *Praktické lékárenství* 9(3) 131-134 (2013)
6. Burstein, S.: Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 23 1377-1385 (2015).
7. Hanuš, L. O., Meyer, S. M., Munoz, E., Tagliatela-Scafati, O. and Appendino G.: Phytocannabinoids: a unified critical inventory, *Nat. Prod. Rep.* 33, 1357-1392 (2016)