

\*Grażyna Silska

# Konopie (*Cannabis* L.) jako źródło kanabinoidów stosowanych w terapii

## Hemp (*Cannabis* L.) as a source of cannabinoids used in therapy

Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich, Poznań  
Dyrektor Instytutu: dr n. ekon. Robert Sobków

---

### SUMMARY

Cannabinoids are a group of naturally occurring compounds in plants, animals and in humans. There is also a group of synthetic cannabinoids, used in medicine. Phytocannabinoids are found mainly in hemp (*Cannabis sativa* L.) in both narcotic and non-narcotic types. Endocannabinoids occur in the bodies of humans and animals while synthetic cannabinoids have been created by humans. The most important endocannabinoids are anandamide and 2-arachidonylglycerol. An important issue is the possibility of using cannabinoids from cannabis (*Cannabis sativa* L. var. *indica* Pers.). Research on the effects of drugs based on cannabinoids or so-called medical marijuana on human body is difficult to interpret because of their multidirectional effects in human body, different test methods, different concentrations of compounds and other causes. Caution should be exercised in the treatment of cannabinoids, because despite promising results in this field, they have been tested mostly in vivo and in vitro, for murine models.

**Keywords:** hemp, *Cannabis*, cannabinoids, marijuana, therapy

---

### STRESZCZENIE

Kanabinoidy to grupa związków występujących naturalnie w roślinach, u zwierząt, człowieka oraz syntetycznych, wykorzystywanych w leczeniu. Fitokanabinoidy występują głównie w konopiach indyjskich (*Cannabis sativa* sp. *indica*) oraz w konopiach siewnych (*Cannabis sativa* L.). Endokanabinoidy występują w organizmach ludzi i zwierząt, a kanabinoidy syntetyczne zostały otrzymane przez człowieka. Do najważniejszych endokanabinoidów zalicza się anandamid oraz 2-arachidonylglicerol. Ważnym zagadnieniem jest możliwość stosowania terapii wykorzystującej kanabinoidy z konopi indyjskich (*Cannabis sativa* var. *indica* Pers.). Badania naukowe na temat wpływu na organizm człowieka leków powstałych na bazie kanabinoidów lub tzw. marihuany medycznej są trudne do interpretacji, ze względu na wielokierunkowość oddziaływania tych związków, odmienną metodykę badań, różne stężenia związków i inne przyczyny. W leczeniu z wykorzystaniem kanabinoidów należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ pomimo obiecujących wyników badań w tym zakresie, w większości zostały one przeprowadzone na modelach zwierzęcych.

**Słowa kluczowe:** konopie, *Cannabis*, kanabinoidy, marihuana, terapia

---

### Wstęp

Konopie siewne (*Cannabis sativa* L., rodzina *Cannabaceae* Endl.) były od dawna wykorzystywane w Polsce jako cenna roślina przemysłowa, dostarczająca włókna oraz nasion, z których tłoczono olej konopny. Nasiona konopi charakteryzują się korzystnym dla zdrowia składem kwasów tłuszczowych, a olej konopny jest bardzo wartościowy pod względem żywieniowym. Tradycja spożywania nasion konopi jest widoczna na Litwie, gdzie podczas ekspedycji w 2011 roku zebrano nasiona kilku odmian miejscowych (lokalnych) tego gatunku (*Cannabis sativa* L.) dla Polskiego Banku Nasion, mieszczącego się w IHAR w Radzikowie koło Warszawy.

Konopie były od dawna wykorzystywane przez człowieka także do celów leczniczych, m.in. jako lek na reumatyzm, zaparcia, malarię, jaskrę, astmę oskrzelową, zaburzenia układu rozrodczego kobiet oraz w celu zwalczania bólów reumatycznych, porodowych i pooperacyjnych, ze względu na zawarte w nich kanabinoidy (1, 2). Kanabinoidy są grupą związków występujących naturalnie w roślinach, głównie w konopiach, jak również w organizmach zwierzęcych oraz związkach syntetycznych o znaczeniu farmakologicznym (2). Kanabinoidy dzielimy na: kanabinoidy pochodzenia roślinnego – fitokanabinoidy, kanabinoidy wytwarzane przez organizm zwierząt i człowieka – endokanabinoidy oraz kanabinoidy syntetyczne.

Według innych autorów: kanabinoidy są lipofilowymi związkami oddziałującymi z obecnymi w komórkach osławkami receptorami kanabinoidowymi (3).

W Polsce można uprawiać jedynie konopie siewne (*Cannabis sativa*) po spełnieniu związanych z tym formalności. W ustawodawstwie polskim istnieje natomiast zapis, że ziele konopi innych niż włókniste oraz wyciągi, nalewki farmaceutyczne, a także inne wyciągi z konopi innych niż włókniste oraz żywica konopi innych niż włókniste mogą stanowić surowiec farmaceutyczny, przeznaczony do sporządzania leków recepturowych (4). A zatem w myśl tej ustawy w lecznictwie dopuszczalne jest stosowanie wyłącznie konopi indyjskich (*Cannabis sativa*, var. *indica* Pers.), tj. marihuany.

### Fitokanabinoidy

Konopie siewne można podzielić na trzy fenotypy: narkotyczny, w którym zawartość  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolu jest wyższa niż 0,5%, a kanabidiolu niższa niż 0,5%; pośredni, w którym głównym składnikiem jest CBD, ale THC jest również obecny w różnych stężeniach, oraz włóknisty – z niską zawartością THC (5). Konopie włókniste według prawa polskiego (Ustawa z dnia 29 lipca 2005 roku o przeciwdziałaniu narkomanii – Dz. U. nr 179, poz. 1485) i prawa unijnego to konopie zawierające poniżej 0,2%  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolu (5).

Fitokanabinoidy są związkami z grupy terpenoidów fenolowych. Zalicza się do nich ok. 60 substancji występujących w konopiach indyjskich (6). Do tej pory niewiele z tych związków przebadano pod względem właściwości farmakologicznych. Wśród nich znalazły się  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD).

Potencjał narkotyczny konopi wynika z obecności  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolu (THC) (5, 7). THC jest wykrywalny w moczu do 12 dni po zażyciu ze względu na długotrwałe krążenie jelitowo-wątrobowe jego metabolitów (3). THC oprócz wywołania euforii, wykazuje także właściwości przeciwbólowe, przeciwwymiotne, przeciwzapalne oraz przeciwutleniające (3).

Mańkowska i Grabowska (8) informują, że zawartość substancji narkotycznych jest rezultatem interakcji czynników genetycznych oraz warunków środowiska, a także fazy rozwojowej konopi i części tej rośliny. Zawartość THC w zależności od tych czynników może wahać od 0,001 do 5-10%. Również w poszczególnych częściach rośliny występują znaczne różnice zawartości THC: liście i wiechy zawierają ok. 1%, kwiatostan – ok. 3%, a żywica – ok. 5% THC (5). Stężenia poszczególnych kanabinoidów

w konopiach zależą także od sposobu prowadzenia uprawy (9). W badaniach 17 odmian konopi, pochodzących z Ukrainy, Francji, Rosji, Rumunii, Holandii, Węgier, Finlandii, Włoch, Chin i Polski, najniższą zawartość THC określono w odmianie Juso-11 z Ukrainy (0,005%), a odmiana Finola z Finlandii miała najwyższą zawartość THC (0,155%) i okazała się odmianą o typie narkotycznym (8). W badaniach 6 odmian konopi włóknistych pochodzących z Rosji, Ukrainy i Chin wykazano istotną różnicę w zawartości THC i CBD, jak również to, że zawartość THC ma istotny wpływ na zawartość CBD (5, 10). Opracowano także sposób określania zdolności konopi do przemian związków kanabinoidowych (11).

### Endokanabinoidy i układ endokanabinoidowy

Dotychczas wykryto 5 endokanabinoidów (1). Najdokładniej poznano i opisano anandamid (6, 12) oraz 2-arachidonyloglicerol. Pod względem strukturalnym endokanabinoidy są estrowymi, eterowymi i amidowymi pochodnymi długołańcuchowych nasyconych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, w tym głównie kwasu arachidonowego (2, 13). Z kolei kwas arachidonowy jest jednym z polienowych kwasów tłuszczowych, który powstaje z kwasu linolowego w wyniku wydłużania i desaturacji łańcucha węglowego (14). Kwas arachidonowy jest drugim co do ilości długołańcuchowym kwasem tłuszczowym w mózgu, gdzie wchodzi w skład fosfolipidów błon komórek nerwowych, przez co ma istotne znaczenie dla ich czynności i prawidłowego funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (15).

Układ endokanabinoidowy składa się z receptorów kanabinoidowych, ich endogennych ligandów (endokanabinoidów), układu enzymów syntetyzujących i degradujących oraz białek transportujących i uwalniających endokanabinoidy (6). Układ kanabinoidowy najwcześniej zidentyfikowano u szczurów (16). Kozakowski i Zgliczyński (16) donoszą, że układ endokanabinoidowy obejmuje receptory CB1 i CB2 obecne w mózgu oraz narządach obwodowych, ich naturalne ligandy (endokanabinoidy), takie jak anandamina i 2-arachidonyloglicerol (2), oraz enzymy związane z ich syntezą, wychwytem i degradacją (16). Jest to bardzo skomplikowany układ, ze względu na: mnogość i wielofunkcyjność aktywnych związków, różnorodność receptorów, pobudzenie których daje często przeciwstawną odpowiedź, a także to, że receptory są umiejscowione w różnych strukturach. Układ endokanabinoidowy pełni istotną rolę w regulacji wielu procesów fizjologicznych i patologicznych. Procesami

fizjologicznymi, w których układ endokannabinoidowy pośredniczy, są: immunomodulacja, uczenie się, odczuwanie bólu oraz stany zapalne (3). Ze względu na rozmieszczenie receptorów kanabinoidowych, kanabinoidy wpływają szczególnie na centralny układ nerwowy oraz układ immunologiczny (3). Powstające w wyniku metabolizmu endokannabinoidów metabolity są biologicznie aktywnymi związkami, o udowodnionym wpływie na płytki krwi i naczynia krwionośne (6).

Wykazano, że zaburzenie homeostazy w systemie endokannabinoidowym może powodować progresję wielu stanów patologicznych dotyczących układu krążenia (zawał mięśnia sercowego, miażdżyca, niewydolność mięśnia sercowego), ośrodkowego układu nerwowego (choroba Parkinsona, Huntingtona, Alzheimer, stwardnienie zanikowe boczne, stwardnienie rozsiane, schizofrenia, depresja), wątroby (zapalenie wątroby, marskość, zwłóknienie, tłuszczenie), chorób autoimmunologicznych (reumatoidalne zapalenie stawów), nowotworów (skóry, płuc), nerek (nefropatia), trzustki (stan zapalny), tkanki tłuszczowej (insulinooporność, otyłość), kości (osteoporoza), oka (zapalenie błony naczyniowej), systemu rozrodczego (zapalenie błony śluzowej macicy), dróg oddechowych (astma alergiczna) oraz skóry (alergiczne zapalenie skóry) (2).

Biernacki i Skrzydlewska (2) podają, że nadreaktywność systemu endokannabinoidowego, w tym oddziaływanie pomiędzy endokannabinoidami i receptorami, może prowadzić do zahamowania zmian patologicznych, takich jak: niewydolność układu sercowo-naczyniowego, miażdżyca, zmiany neurodegeneracyjne, wstrząs kardiogeny lub marskość wątroby.

Kanabinoidy wpływają także na homeostazę rozumianą jako przebiegające równolegle reakcje pro- i przeciwzakrzepowe, w których biorą udział ściany naczyń, białka osocza (układ krzepnięcia i fibrynolizy), płytki krwi oraz inne elementy morfotyczne krwi, takie jak monocyty, erytrocyty i leukocyty. Istnieją dowody na zależność między kanabinoidami a izolowanymi elementami homeostazy, jednak nie wyjaśniono jeszcze kierunku działania tych związków podczas tworzenia się zakrzepu. Ostatnie badania wskazują, że pobudzenie receptorów CB2 może zmniejszać liczbę i wielkość blaszek miażdżycowych (16).

Tkaczyk i wsp. (17) zwracają uwagę na stosowanie produktów z konopi przy łagodzeniu zaburzeń autoimmunologicznych, a mianowicie: w stwardnieniu rozsianym, reumatoidalnym zapaleniu stawów i nieswoistym zapaleniu jelit. Istotną rolę przypisuje się również kanabinoidom w rozprzestrzenianiu komórek nowotworowych (5, 17). Fizjologiczną rolą endokannabinoidów jest także ich udział w regulacji bilansu energetycznego (16).

Związki te zwiększają przyswajanie pokarmów, pobudzają adipogenezę i zmniejszają wydatek energetyczny w mięśniach, sprzyjając rozwojowi otyłości. Przypuszcza się, że działanie pobudzające łaknienie związane jest z obecnością licznych receptorów CB2 w odpowiednich strukturach podwzgórza (16).

### Leki zawierające kanabinoidy

Wieloletnie badania fitokannabinoidów doprowadziły do poznania lipidowej struktury związków, a także zidentyfikowania, a następnie sklonowania punktów uchwytu ich molekularnego działania w organizmie (6). Dzięki temu na rynek farmaceutyczny wprowadzono substancje zawierające  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC) lub jego syntetyczne analogi (6). Obecnie na światowym rynku farmaceutycznym znajduje się kilka leków, agonistów receptorów kanabinoidowych (6). Sativex ( $\Delta^9$ -THC z kanabidiolem) dostępny jest w 11 krajach, od 2012 roku także w Polsce, Cesamet (Nabilon) – w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Meksyku oraz Marinol – w Stanach Zjednoczonych, Holandii i Niemczech. Cesamet i Marinol są stosowane w nudnościach i wymiotach spowodowanych chemioterapią (6).

### Możliwości stosowania kanabinoidów w leczeniu

Dane uzyskane w badaniach przedklinicznych wskazują, że preparaty oparte na kanabinoidach mogą znaleźć wiele zastosowań terapeutycznych, m.in. w przypadku chorób neurodegeneracyjnych, drgawek, zwalczaniu różnych rodzajów bólu, stymulowaniu apetytu czy przeciwdziałaniu nudnościom i wymiotom (3). Szabla i Kędziarska (1) przedstawiły przegląd badań przedklinicznych i klinicznych przeprowadzonych z użyciem najbardziej aktywnych kanabinoidów (1).

Śledziński i wsp. (3) opisują mechanizm działania przeciwnowotworowego, jednocześnie podkreślając, że nie jest on w pełni wyjaśniony ze względu na niezwykłą złożoność oraz to, że wszystkie dotychczasowe badania dotyczące przeciwnowotworowych właściwości kanabinoidów były badaniami przedklinicznymi, a więc prowadzonymi w hodowlach *in vitro* lub na modelach zwierzęcych. Pierwsze badania dotyczące przeciwnowotworowego działania kanabinoidów pochodzą z lat 70. W rezultacie badań *in vitro* oraz *in vivo* ustalono, że THC hamuje wzrost komórek nowotworu gruczolaka oraz nowotworu płuc, a także zwiększa długość życia zwierząt. Ci sami autorzy (3) informują, że istnieją także doniesienia o stymulowaniu rozwoju nowotworów przez kanabinoidy.

## Podsumowanie

Wpływ kanabinoidów na przebieg procesów fizjologicznych nie jest jeszcze szczegółowo zbadany. Potrzebne są dalsze badania naukowe na temat możliwości stosowania leków zawierających konopie indyjskie. Wyniki już przeprowadzonych badań sprawiają trudności interpretacyjne, między innymi z powodu różnic w metodyce, przy czym badania eksperymentalne i kliniczne dokumentują powiązania kanabinoidów z procesami homeostazy. Trudności w dobraniu odpowiedniej dawki leku mogą wynikać także z tego, że wykazano zmiany stężeń endokannabinoidów w stanach patologicznych (6).

Ze względu na to, że wykryty stosunkowo niedawno układ endokannabinoidowy wpływa na wiele procesów fizjologicznych, należy zwrócić szczególną uwagę na prawidłowe odżywianie, aby nie dopuścić do zachwiania homeostazy organizmu. Biorąc pod uwagę fakt,

że pod względem strukturalnym endokannabinoidy są estrowymi, eterowymi i amidowymi pochodnymi długołańcuchowych zarówno nasyconych, jak i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, w tym głównie kwasu arachidonowego (2, 13), ważne jest dostarczanie w diecie wysokiej jakości tłuszczów.

Lecnicze właściwości marihuany w medycynie można potencjalnie wykorzystać do leczenia choroby Parkinsona, cukrzycy, nowotworów, jaskry, AIDS, astmy, padaczki, choroby Alzheimerera, miażdżycy i stwardnienia rozsianego (6).

Na podstawie dotychczasowych badań można stwierdzić, że zastosowanie medyczne marihuany wymaga ścisłego nadzoru medycznego oraz stosowania preparatów o szczegółowo określonym składzie, w celu uzyskania maksymalnego efektu terapeutycznego, przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia efektów ubocznych oraz uniknięcia potencjalnie szkodliwych interakcji z innymi lekami (3).

## Piśmiennictwo

1. Szabla M, Kędzierska E. Medyczna marihuana. [W:] Kropiwick K (red.). Rośliny – przegląd wybranych zagadnień. Tygiel, Lublin 2016; 270-302.
2. Biernacki M, Skrzydlewska E. Metabolizm endokannabinoidów. *Post Hig Med Dośw* 2016; 70:830-43.
3. Śledziński P, Nowak A, Zeyland J i wsp. Kanabinoidy w medycynie – przegląd zagadnienia. [W:] Kropiwick K (red.). Rośliny – przegląd wybranych zagadnień. Tygiel, Lublin 2016; 253-69.
4. <http://isap.sejm.gov.pl/>.
5. Mańkowska G, Luwańska A, Wielgus K i wsp. Ocena zawartości kanabinoidów wybranych odmian konopi. *Biul Inst Hod Rośl* 2015; 277:89-96.
6. Zakrzewska A, Grędziński T, Kisiel W i wsp. Kanabinoidy a hemostaza. *Post Hig Med Dośw* 2016; 70:760-74.
7. Mackie F. From active ingredients to the discovery of the targets: the cannabinoid receptors. *Chem Biodivers* 2007; 4:1693-706.
8. Mańkowska G, Grabowska L. Genetic resources of *Cannabis sativa* at the Institute of Natural Fibres and Medicinal Plants. *Herba Pol* 2009; 55(3):178-84.
9. Mechoulam R, Hanus L. Inne rodzaje kanabinoidów. [W:] Castle D (red.). Marihuana i obłęd. MediPage, Warszawa 2013; 22-8.
10. Wielgus K, Przewoźna J, Mańkowska G i wsp. Polimorfizm genu syntazy THCA w zasobach genowych konopi siewnych – *Cannabis sativa* L. zgromadzonych w Instytucie Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich. *Zesz Probl Post Nauk Roln* 2010; 555:457-64.
11. Kojoma M, Seki H, Yoshida S i wsp. DNA polymorphisms in the tetrahydrocannabinolic acid (THCA) synthase gene in “drug-type” and “fibre-type” *Cannabis sativa* L. *Forensic Sci Int* 2006; 159:132-40.
12. Devane WA, Hanus L, Breuer A i wsp. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258:1946-9.
13. Di Marzo V, Melck D, Bisogno T i wsp. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998; 21:521-8.
14. Rudzińska M, Wąsowicz E. Niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe. [W:] Czapski J, Górecka D (red.). Żywność prozdrowotna – składniki i technologia. Wyd Uniw Przyrodn, Poznań 2015; 219-34.
15. Walczewska A, Stępień T, Bewicz-Binkowska D i wsp. Rola kwasu dokozaheksaenowego w czynności komórek nerwowych. *Post Hig Med Dośw* 2011; 65:314-27.
16. Kozakowski J, Zgliczyński W. Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie otyłości. *Post Nauk Med* 2008; (3):198-202.
17. Tkaczyk M, Florek E, Piekoszewski W. Marihuana i kanabinoidy jako leki. *Przeegl Lek* 2012; 10:1095-7.

## Konflikt interesów

### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

otrzymano/received: 28.09.2017

zaakceptowano/accepted: 10.10.2017

Adres/address:

\*mgr inż. Grażyna Silska

Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich

ul. Wojska Polskiego 71B, 60-630 Poznań

tel.: +48 (61) 845-58-38

e-mail: grazyna.silaska@iwnirz.pl