



Prof. dr. Tamara Lah Turnšek
Nacionalni inštitut za biologijo
ICANNA – Mednarodni inštitut za kanabinoide

KONOPLJA – PREPOVEDANA ZEL ALI OBETAJOČE ZDRAVILO?

Rak – bolezen prihodnjega časa

Napovedi so slabe, saj bo po objavah agencij za raziskave raka v 20–30 letih na našem planetu v povprečju vsak drugi moški in vsaka tretja ženska obolela za rakom. A vendar nas na stotine vsakodnevnih novic o znanstvenih dognanjih zaziblje v iluzijo biotehnološkega napredka in nepredstavljenih medicinskih pristopih, ki temeljijo na poglobljenem odkrivanju človeškega genoma in zakonitostih njegovega delovanja, ki naj postopoma obvladajo zdravljenje vrste bolezni! Nedvomno dejstvo je, da se, zahvaljujoč biomedicinskim znanostim in njihovemu prenosu v klinično prakso, daljša življenjska doba. Ljudje prav zato, a zmotno, pričakujejo tudi čudežno “zdravilo proti raku”, ne vedoč, da univerzalnega zdravila za posebno še nekatere zločeste vrste raka verjetno še dolgo ne bomo “iznašli”! Ne nazadnje tudi zato, ker gre tu za več deset različnih potekov bolezni raznovrstnih celic našega organizma. Drug razlog je gotovo v preveliki lokalni usmerjenosti zdravljenja samih tumorskih celic, bolezen pa že zgodaj v razvoju zajame svoje (mikro)okolje in ves organizem.

Onkologi seveda zdravijo raka tudi sistemsko, s kemoterapijo, a s tem žal uničujejo vse prevelik delež normalnih tkiv, kar se izraža v hudih stranskih učinkih. Temu posvečamo raziskovalci mnogo premalo pozornosti, a dodatno zdravljenje teh učinkov je nujno potrebno, saj prav zaradi kemoterapije po podatkih WHO (<http://www.who.int/topics/cancer/en/>) na splošno umre med 20–30 % rakavih bolnikov. Simptome vrste stranskih učinkov onkologi seveda dodatno zdravijo, a najboljša alternativa temu bi bila znižanje doze ali celo opustitev kemoterapevtika. K temu bi lahko prispevalo tudi dodatno – adjuvantno zdravljenje, ki bi vključevalo dolgoročno, manj agresivno uporabo telesu lastnih in znanih popravljalnih sistemov, ki ne izčrpavajo telesa in ščitijo normalne celice v tumorskem okolju. V nasprotju s kemoterapevtiki, ki po nedavnih objavah celo inducirajo nove mutacije v rakavih matičnih celicah, nam lastni obrambni sistem nudi možnosti okrepitve npr. imunskega sistema ali do sedaj dokaj slabo raziskanih endokanabinoidov. To so snovi, kot so anandamide (AEA), 2-arahidonoilglicerol (2-AG) in drugi, ki jih proizvajajo še posebno možganske celice in ki ob vezavi na celične receptorje dokazano vplivajo na rakave celice in sistemsko tudi na imunski sistem. Eksogeni, rastlinski kanabinoidi nam ponujajo dodatne možnosti naravnega zdravljenja raka, tudi še ne dobro raziskane kombinacije imunoterapije, sklopljene s kanabinoidnim sistemom. Eksokanabinoidi povzročijo vrsto zelo specifičnih učinkov, značilnih za posamezni kanabinoid in naravo posameznih tako normalnih kot tumorskih celic. V tumorjih so kanabinoidni receptorji močnejše izraženi na njihovi površini, kanabinoidi pa z vezavo nanje v končni fazi povzročijo programirano celično smrt (apoptozo) preko procesa avtofagije, ko se

celice najprej same začno razgrajevati. Kanabinoide, kot vemo, proizvajajo tudi rastline, kot so določene vrste konoplje, skupno jih imenujemo »medicinska konoplja« oziroma kanabis ali splošno marihuana. Ta izraz je udomačen predvsem v Ameriki, kjer se je ime "Mary Jane" ali "MJ", ki naj bi izhajalo iz španske različice Maria & Huan, v žargonu prijelo za rekreacijsko konopljo.

Nekatere od zgoraj omenjenih sistemov seveda danes onkologi že uporabljajo, da podaljšujejo čas preživetja in kvaliteto življenja rakavih bolnikov. S tem se maligna obolenja delno spreminjajo iz smrtonosnih v obvladljiva kronična obolenja, a četudi standardno zdravljenje uspe agresivno obolenje omiliti v obvladljivo, onkologi lahko le redko trdijo, da je bolnik popolnoma ozdravljen. Ali nam to obljublja kanabinoidi, je veliko vprašanje, na katerega žal zaradi premalo znanja in temeljnih raziskav še ne moremo odgovoriti. Že prebiranje hitro naraščajočega števila objav pa mi vliva upanje, da je vredno tudi v Sloveniji vložiti v te raziskave vse napore in javna sredstva, saj imamo za sedaj še dovolj človeških in drugih kapacitet za doseganje vrhunskih dosežkov v tako aktualnih raziskavah, kot je vpliv konoplje na potek rakavih bolezni – še preden se jih polasti multinacionalni monopol!

Mary Jane našega časa

Med vsemi aktualnimi dodatnimi biološkimi in naravnimi učinkovinami, ki se uporabljajo v adjuvantnem zdravljenju, zavzema konoplja poseben položaj, ki je zaradi psihoaktivnih učinkovanj le enega od kanabinoidov rastlinskega izvora – tetrahidrokanabinola (THC) – zelo spolitiziran. Nekateri častijo marihuano kot *panaceo*, ki odpravi vse težave, za druge je spet zavajajoče, prepovedano mamilo. Resnica je nekje med obema skrajnostma, zdravniki pa se vedno bolj zavedajo zdravilnih učinkov teh spojin, saj rastlina močno omili bolečine in slabosti, ki so posledica učinkov kemoterapije, ter poveča apetit rakavih bolnikov (anoreksija), saj vemo, da je prehrana pomemben dejavnik v tem bolezenskem stanju, v katerem med zelo zmotno prištevamo stradanje. **Odprto torej ostaja sedaj vedno boljše dokazljivo dejstvo, da kanabinoidi zavirajo rast in invazivnost tumorskih celic in v živalskih poskusih sistemsko napredovanje raka. Lahko si torej predstavljamo dileme zdravnika onkologa, ki prepovedanih drog pač ne more predpisovati kar tako, na drugi strani pa ga zavezuje prisega, da bo lajšal trpljenje po svojih najboljših sposobnostih in vesti.**

Zastavljamo si torej vprašanje, **ali je konoplja res tako nevarna droga** – v tisočletni zgodovini namreč nikoli ni bila tako zelo ožigosana kot v zadnjem stoletju. Izdelki iz konoplje imajo bogato kulturno-zgodovinsko ozadje na vseh celinah in po kitajskih zapisih dinastije Han so bili znani že celo nekaj tisočletij pred našim štetjem. Konopljini pripravki so se uporabljali v različnih obredih kot zdravilna zelišča in seveda – glede na psihološke učinke – tudi za sproščanje, kar danes imenujemo uporaba za rekreacijski namen. Sredi prejšnjega stoletja pa so marihuani nalepili etiketo: DROGA. Vrsta občutij, razpoloženj in situacij nas vodi, da segamo po drogah, po opojnem dimu marihuane – zaradi veselja, žalosti, obupa ali pa zaradi čistega kulinaričnega užitka, o čemer priča vrsta konopljinih proizvodov na trgu. Prav enako seveda velja za alkohol, kjer pa so prohibicijsko etiketiranje že pred desetletji opustili! A vendar sta oba – tako marihuana kot alkohol – v večjih količinah enako škodljiva in vodita v enako stopnjo zasvojenosti, pri čemer alkohol po dolgotrajni uporabi in registriranih škodljivih zdravstvenih in družbenih posledicah nedvomno prednjači! »Alkohol – rak slovenske družbe« lahko preberemo v novembrski številki Delove priloge ONA. A slogan »alkohol ubija«, ki smo ga v času martinovanja še kako pogosto slišali, težko uporabimo za konopljo, ki večinoma ne povzroča takega agresivnega vedenja, zato so vsi argumenti za označevanje konoplje kot nevarne droge slabo prepričljivi.

Res pa je, da je kljub odkritju prvega kanabinoidnega receptorja (cannabiinoid CB1) v možganih leta 1988 naše razumevanje sistemskih učinkov kanabinoidnih spojin še danes presenetljivo nepopolno. Spoznanje, da so ti receptorji pri človeku specifično razporejeni preko živčnih celic (predvsem CB1) in celic imunskih tkiv (predvsem CB2) in še več, da je kanabinoidni sistem evolucijsko ohranjen od rastlin in primitivnih živalskih organizmov do človeka, nam daje misliti o širšem pomenu kanabinoidov v ekosistemu. Še danes pa nam ni do potankosti poznan molekularni mehanizem tega evolucijsko

ohranjenega signalnega sistema, ki spreminja vedenje ob srečanju s cvetovi konoplje – od čebel do človeka! Te, maščobnim molekulam podobne spojine imajo namreč nevromodulacijske učinke, ki pri človeku blažijo bolečine, pospešujejo tek ter vplivajo na razpoloženje in spomin – nedvomno pa ga imajo tudi čebele! Tako razširjen pogled na kanabinoidne proizvode, ki modulirajo to vrsto celičnih funkcij, je daleč od splošno razširjene dogme o konoplji kot nevarni drogi. A žal ostaja v zakonodajah vrste držav, dosledno seveda tudi v Sloveniji, *Cannabis Sativa* kriminalizirana rastlina.

Resici na ljubo je treba povedati, da uporaba kanabisa ni čisto brez tveganja in prav gotovo širjenje medicinske konoplje v domače lekarne kot zdravilo za vse – od glavobola do uspavalnega napitka – nikakor ni umestno. Vsebina preparatov, ki se nekontrolirano širijo na črnem, sivem pa tudi dovoljenem trgu, nikakor ni enotna in večinoma ne kemijsko poznana. Četudi je včasih opremljena z »analizami«, te pogosto niso certificirane (strokovno potrjene), še manj pa jih laični uporabniki razumejo.

Nedvomno je, da vsebuje dim konopljinih zvitkov veliko rakotvornih snovi in več študij je tudi potrdilo rakotvornost kajenja marihuane, a večina teh študij temelji na uporabi tako imenovanega »jointa«, ki pomeni dobresedno zmes – konoplje in tobaka. Kajenje obojega zaradi sežiga rastlin na pribl. 700 °C, ki kemijsko modificira organske sestavine rastlin tako, da postanejo mutagene oz. karcinogene, poškoduje genski material naših celic, še posebej pljuč, kar velja tudi za sam tobak, zato trditve o karcinogenosti konopljinih sestavin niso verodostojne.

Nadalje, psihoaktivni učinki zdravila, kot sta omamljenost in spremenjena reaktivnost, so še posebej nevarni ob vožnji, upravljanju strojev itd. in v teh primerih pomenijo večje tveganje za soljudi. Svarila pred omamo pa so seveda nesmiselna in neprimerna pri bolnikih s kronično končno boleznijo ali hudimi bolečinami, ki uporabljajo konopljo za obvladovanje simptomov – kar je zanje najpomembnejše.

Nacionalni inštitut za zlorabo drog v ZDA (in podobna ustanova pri nas) jasno (in natančno) navaja nekatere glavne ovire za širitev medicinske oskrbe marihuane, kot so: "da rastlina vsebuje številne kemikalije z neznanimi zdravstvenimi učinki« ali pa da »spodbuja kajenje, ki dodatno prispeva k morebitnim škodljivim učinkom konoplje«, in omenja »nevarnosti kognitivne prizadetosti – omejevanje zavedanja«. Prav vsaki od teh navedb lahko ugovarjamo, saj je dovoljeno uživanje mnogih prehranskih dodatkov, če ne tudi same hrane rastlinskega izvora z »neznanimi, ne dovolj proučenimi učinki«, na vsakem vogalu je dovoljeno kajenje tobaka, čigar prepoved kajenja le še povečuje njegovo priljubljenosti, in nazadnje: kognitivna prizadetost pri uporabi konoplje se pojavi le ob večjih vsebnostih le ene same komponente te rastline – THC-ja, ki se lahko z vzrejo (križanjem) skoraj popolnoma odstrani oz. ga mnogi naravni križanci skorajda ne vsebujejo. Lahko pa THC seveda uživamo – podobno kot vrhunske sorte vina – z velikim veseljem!

Kanabinoidi v paliativni oskrbi bolnikov z rakom

Dejansko raziskave vedno bolj kažejo, da naj bi bil CBD (kanabidol) terapevtsko skorajda najbolj aktivna komponenta konopljinega izvlečka. CBD predstavlja do 40 % ekstrakta rastline in v nasprotju s THC ni psihotropen. Študije so pokazale, da uporabniki CBD varno in dobro prenašajo tudi pri relativno velikih odmerkih, čeprav okvare jeter pri daljši uporabi niso izključene. Kar nekaj zgodnjih raziskav je tudi ugotovilo primerljive učinke pri uporabi medicinske konoplje proti slabosti in bruhanju s kemoterapijo zdravljenih rakavih bolnikov z uporabo z znanimi spojinami, ki delujejo na dopaminske receptorje. Preparat, imenovan nabixsimol, vsebuje ekvivalentne vsebine THC in CBD v mešanici (prodaja se kot »Sativex«) in je registriran v več kot 24 državah za zdravljenje multiple skleroze, za blaženje bolečin, povezanih z rakom, pri nas v Sloveniji pa njegova uporaba v nobenem od primerov ni dovoljena. Nedavne študije so pokazale, da je prav dodajanje kanabinoidov bolnikom z napredovanim rakom močno omililo bolečine, kar je omogočilo znatno znižanje odmerka opioidov, ki jih je v teh primerih dovoljeno uporabiti. Da kanabinoidi lahko povečajo sintezo endogenih opioidov oz. da delujejo

sinergično z opiodi, so nedvoumno dokazali tudi v kliničnih študijah z večjim številom bolnikov, in dejstvo je, da je celotna poraba opioidov v paliativne namene po mednarodnih poročanjih v svetu znatno upadla. Študije na živalih sicer kažejo na potencialno odvisnost od kanabinoidov, vendar precej bolj omejeno, kot to lahko vidimo pri benzodiazepinih, opiatih ali nikotinu, in tudi z mnogo blažjimi odtegnitvenimi simptomi.

Presenetljivi učinki na živalih in celicah

Raziskave o modeliranju raka dojke na živalih (miših) so pokazale, da lahko kanabinoidi zmanjšajo invazivnost in širjenje zasevkov rakavih celic dojke na več načinov. Te študije kažejo, da so lahko kanabinoidi v večini podtipov raka dojke koristni, zaradi česar bi bilo več kliničnih študij zelo dobrodošlih, saj so stranski učinki v primerjavi s kemoterapijo zanemarljivi. Še posebej so zanimive številne živalske študije na glioblastomih, kjer so relativno visoke doze določenih kanabinoidov znatno znižale volumen tumorjev za 50 % do 95 % ali celo vodile do popolne remisije, še posebej v kombinaciji obsevanja in temozolamida. Kombinirano zdravljenje s THC s CBD je imelo dodaten sinergičen učinek na zmanjšanje velikosti tumorja.

Pri rakavih celicah prostate je izmerjena večja koncentracija kanabinoidnih receptorjev v primerjavi z normalnimi celicami prostate, kar nudi možnosti zdravljenja tudi te vrste karcinoma.

Poskusi so pokazali, da se je rakavim celicam, ki so jim dodajali agoniste kanabinoidnega receptorja, rast močno upočasnila oz. se je povečal delež odmrlih celic. Kanabinoidi delujejo tudi tako, da preprečujejo nadaljnji pritek krvi v tumor. Kot kažejo študije na ponavljajočih se možganskih tumorjih (na glioblastomih), ki je eden najbolj agresivnih med vsemi raki, lahko kanabinoidi celo povečajo vnos citotoksičnih zdravil v rakave celice, torej bi za isti učinek lahko uporabili nižje, za telo manj škodljive količine teh zdravil. Če povzamemo, raziskave nedvoumno kažejo, da tretiranje rakavih celic v kulturi *in vitro* ter v živalskih modelih s kanabinoidi povzroča smrt rakavih celic v primerjavi s kontrolnimi pogoji oz. z normalnimi celicami. Vendar pa zaradi pomanjkanja kliničnih študij še ni mogoče nedvoumno sklepati, ali lahko kanabinoidna terapija podaljša pričakovano preživetje bolnikov z rakom, tako da je optimizem preuranjen. Prav tako moramo biti tudi kritični, ko sodimo o poročanju posameznikov v medijih in spletu, da je npr. olje iz kanabisa pripomoglo k ozdravljenju raka. Čeprav se v resnici olja in kreme s konopljo res že dokaj pogosto uporabljajo za morebitno ustavitev raka kože ali pa se konopljne pilule uporabljajo pri različnih oblikah raka, nimamo podatkov o resnično kontroliranem sledenju učinka pripravkov točno določene sestave ali čistih komponent konoplje. Mnogi posamezniki, ki trdijo, da jih je ozdravilo konopljno olje, so najverjetneje hkrati prejeli konvencionalno zdravljenje. Zato pa seveda potrebujemo objektivno kontrolirano preskušanje natančno definiranih proizvodov konoplje kot dodatnega zdravljenja ob kontrolni skupini, ki enakega prejema brez konoplje. S tem bi doprinesli k merjenju sinergije med standardnimi pristopi in konopljo pri zdravljenju raka.

S sprostitvijo omejujoče zakonodaje v Kanadi in nekaterih državah ZDA lahko upravičeno pričakujemo postopno dekriminizacijo marihuane tudi v drugih državah sveta in njeno pospešeno uporabo v medicini ter nedvoumno tudi hiter porast kliničnih raziskav v onkologiji. Z več kot 85 kanabinoidi, ki so prisotni v številnih vrstah konoplje, nam raziskovalnih možnosti in nedvoumno presenetljivih odkritij v bodoče ne bo primanjkovalo.