

Spomin na očeta raziskav konoplje in kanabinoidov

Dušan Nolimal

Dr. Raphael Mechoulam (1930–2023), izraelski profesor in pionir na področju raziskav konoplje, znan tudi kot »oče raziskav kanabinoidov«, je umrl 9. marca 2023 v starosti 92 let. Rodil se je v Sofiji v Bolgariji judovskim staršem. Njegova družina se je pozneje preselila v Izrael, kjer je začel študirati kemijo. Ko je Mechoulam v šestdesetih letih prejšnjega stoletja začel raziskovati konopljo, je ta veljala za nevarno psihoaktivno drogo brez zdravstvenih koristi. Vendar jo je vse svoje akademsko življenje preučeval in postal vodilni strokovnjak in zagovornik rabe konoplje v medicini.

David Meiri, izredni profesor na Izraelskem inštitutu za tehnologijo in Mechoulamov sodelavec, je v spletni izjavi dejal: »To je zelo žalosten dan zame, za znanstveno skupnost in za skupnost raziskovalcev konoplje. Profesor Raphael Mechoulam ali, kot smo ga klicali, Raphi je bil eden največjih znanstvenikov, kar sem jih kdaj srečal, in je bil moj učitelj in mentor v mnogih pogledih. Resnično verjamem, da si je zaslužil Nobelovo nagrado! ... Hvala, Raphi, za vse velike stvari, ki si jih naredil in odkril v svojem življenju, in hvala za vso pomoč in podporo, ki si mi jo dal. Počivaj v miru, moj dragi prijatelj.«

V tem spominu povzemam njegove prispevke k farmakološki in medicinski znanosti, vključno z njegovim prelomnim odkritjem endokanabinoidov, kar je prispevalo k našemu poznavanju endokanabinoidnega sistema (ECS) ter njegovi izolaciji THC-ja (tetrahidrokanabinol) in CBD-ja (kanabidiol) rastlinskega izvora.

Izolacija psihoaktivnega kanabinoida

Mechoulam je navdih za raziskovanje konoplje dobil po preučevanju zgodovine in poglobljenem opazovanju mehanizmov delovanja drugih zdravilnih rastlin. Iz opijskega maka so v začetku 19. stoletja izolirali morfij, sredi 19. stoletja pa iz listov koke kokain. Toda do preloma 20. stoletja je bila iz konoplje ekstrahirana samo ena spojina: kanabinol, nepsihoaktivni metabolit THC-ja.

Sredi dvajsetega stoletja še vedno ni bila poznana večina kemije in farmakologije konoplje, čeprav je bila prva uporaba konoplje kot zdravila zabeležena že približno 2700 pr. n. št. na Kitajskem. Kitajci so jo imenovali tudi »zdravilo, ki jemlje razum« – uporabljali so jo predvsem za lajšanje bolečin, gastrointestinalnih motenj, nespečnosti in pri nevroloških boleznih. V Evropi jo je, zaradi učinkovitosti pri zdravljenju določenih bolezenskih stanj, populariziral irski zdravnik William O'Shaughnessy, ki je v tridesetih letih 19. stoletja izvajal študije na živalih in ljudeh v Indiji. Sredi 19. stoletja in v začetku 20. stoletja je bila konoplja vključena v stotine patentiranih zdravil, vključno s tinkturami, praški in sirupi. Predpisovali so jih kot zdravila za protin, revmo, migreno, kašelj, astmo, »ženske težave«, bolečine, težave s spanjem, epilepsijo ...

To znanje je bilo za mladega raziskovalca velik izziv. Razvil je projekt, ki je mejnik v razkritju nepotrebosti in škodljivosti prepovedi konoplje, in se hkrati čudil dejstvu, da je bila uvedena, še preden je bila rastlina sploh znanstveno raziskana. Ugotovil je, da zakonodaja glede konoplje ni osnovana niti na znanju niti na podatkih o njenem učinkovanju na naše telo.

Zanimiva je zgodba o tem, kako je mladi Mechoulam prvič pridobil osovraženo, stigmatizirano in prepovedano konopljo za raziskovanje. V intervjujih je novinarjem večkrat razkril, kako je obšel birokracijo pri pridobivanju začetnih vzorcev konoplje za raziskave o tem, kaj dela konopljo psihoaktivno, in pri tem nenamerno kršil zakon. Izkazalo se je, da bi moral dovoljenje za raziskovanje najprej dobiti od ministrstva za zdravje. Ne glede na to so mu uradniki podarili 5 kg libanonskega hašiša. Ker ni imel avtomobila, je kar z javnim avtobusom od policijske postaje do laboratorija v plastični vrečki pripeljal takšno količino prepovedane snovi. Iz tega materiala mu je uspelo leta 1964 sintetizirati THC, kar do takrat še ni uspelo nobenemu znanstveniku. Konoplja, ki so jo v tistem času



Slovenska raziskovalca kanabinoïdov dr. Tanja Bagar (ICANNA) in asist. Željko Perđija (ICANNA) s prof. Raphaelom Mechoulamom v sredini. Konferenca Cann10, Tel Aviv, Izrael, 2017.

povezovali zgolj z narkomani in kriminalci ter jo obsojali kot nevarno »hudičevo zel«, je znanstvenika popejljala na pot boljšega razumevanja človeškega telesa in razkritja biološkega sistem, za katerega se je takrat le domnevalo, da sodeluje pri moduli-ranju vsega, od občutka bolečine do razmnoževanja in apetita.

Z odkritjem THC-ja se je raziskovanje kanabinoïdov razmahnilo po vsem svetu. Vzporedno se je razširila tudi priljubljenost konoplje (»marihuana«) kot rekreacijske droge.

Izolacija in sinteza THC-ja se je izkazala za enega od pomembnejših

»28. avgusta 1964, na dan, ko je Bob Dylan prižgal in Beatlom izročil njihov prvi joint v hotelski sobi v New Yorku, je dr. Raphael Mechoulam zavzeto delal v svojem laboratoriju na Hebrejski univerzi v Jeruzalemu. Mladi izraelski kemik in njegov raziskovalni partner Yechiel Gaoni bosta kmalu postala prva znanstvenika, ki bosta v celoti izolirala in sintetizirala delta-9-tetrahidrokanabinol ali THC, glavno psihoaktivno sestavino konoplje.«

dogodkov v zgodovini psihofarmakologije. Čeprav se takrat tega še ni zavedal, je Mechoulam prižgal počasi gorečo vrstico, ki je sprožila revolucijo v medicinski znanosti. Skupaj s svojimi sodelavci je pozneje izoliral, razjasnil in sintetiziral več drugih kanabinoïdov, vključno s kanabidiolom (CBD), kanabigerolom (CBG), kanabikromenom (CBC) in nekaterimi drugimi kanabinoïdi. Posebej se je terapevtsko izkazala učinkovina CBD, ki ne povzroča omame, ima pa vrsto obetavnih terapevtskih učinkov, kot na primer za zdravljenje epileptičnih napadov, lajšanje kroničnih bolečin in vnetij ter ima lahko koristne učinke proti Parkinsonovi bolezni, Alzheimerjevi bolezni in multipli sklerozi. Deluje tudi antidepresivno, ker ima sposobnost vplivati na možganske receptorje za serotonin, neurotransmitter, ki pomaga uravnati razpoloženje in socialno vedenje. Danes se varno uporablja tudi za lajšanje stresa, anksioznosti in nespečnosti.

Ta odkritja so postavila temelje kemičnim in kliničnim raziskavam s konopljo in pomagala spodbuditi prihodnja odkritja, kot je na primer razjasnitev telesu lastnih (endogenih) kanabinoïdnih receptorjev.

Endokanabinoidni sistem (EKS)

EKS je zapleten celični signalni sistem, ki so ga leta 1988 odkrili Mechoulamovi sodelavci na Medicinski fakulteti Univerze Saint Louis. Najprej so odkrili receptorje CB1, ki se nahajajo predvsem v možganski skorji, malih možganih in bazalnih ganglijih. To so deli možganov, ki so odgovorni za mišljenje, spomin, užitek, koordinacijo in gibanje. Leta 1992 je sledilo odkritje prvega endokanabinoida, ki so ga poimenovali anandamid, znan tudi kot N-arahidonoiletanolamin (AEA). Ime »anandamid« je vzeto iz sanskrske besede »ananda«, ki pomeni veselje, blaženost, užitek. Anandamid je v možganih prisoten v zelo nizkih koncentracijah. Endokanabinoidi se obnašajo drugače kot drugi neurotransmiterji. Večina neurotransmiterjev se sintetizira in shrani v veziklih. Telo jih pusti čakati, dokler jih ne potrebujemo, ko jih sprosti presinaptični nevron in delujejo postsinaptično. V nasprotju s tem se endokanabinoidi tvorijo na zahtevo, kadar in kjer je to potrebno; sprostito se iz postsinaptičnega nevrona in delujejo presinaptično.

Po Mechoulamu je EKS del »splošne zaščitne mreže telesa, ki deluje v povezavi z imunskim sistemom in različnimi drugimi fiziološkimi sistemi«. »Eden glavnih učinkov endogenih kanabinoidov je uravnavanje sproščanja dopamina, serotonina in drugih nevrotransmitterjev,« je poučeval. Imenoval jih je »glavni regulatorji« in njihovo delovanje primerjal z imunskim sistemom. Opozarjal je, da je EKS zelo kompleksen in uravnava številne procese, vzporedno z drugimi znanimi sistemi, kot so adrenergični, holinergični in dopaminergični sistem. Zanimarjanje potencialne klinične uporabe takega sistema – glede na zelo nizko toksičnost in na splošno benigne stranske učinke kanabinoidov, je bilo po njegovem mnenju nesprijemljivo. Iskati moramo bolj selektivne agoniste/antagoniste, ločevati med želenim kliničnim delovanjem in psihoaktivnostjo ter skrbno spremljati te stranske učinke. Navajal je primer vpliva EKS na uravnavanje apetita. Mišji mladiči z blokiranimi endokanabinoidnimi receptorji se bodo izstradali do smrti. Razvili so zdravilo rimonabant, zaviralec receptorjev CB1, ki je bil v Evropi odobren leta 2006 za zdravljenje debelosti, vendar je bil leta 2008 umaknjen s trga zaradi zelo resnih psihiatričnih stranskih učinkov. Niso upoštevali kompleksnosti EKS. »Če blokirate apetit, lahko hkrati povečate tesnobo,« je razlagal Mechoulam.

Ugotovljeno je bilo, da imajo endokanabinoidi vlogo pri spominu, razpoloženju, apetitu in metabolizmu, spanju, odzivu na bolečino, termoregulaciji in imunosti. EKS naj bi uravnaval tudi razmnoževanje. Mechoulam je menil, da je EKS vpleten v številne fiziološke reakcije in skoraj vse človeške bolezni.

Zakaj smo morali čakati več kot 30 let

Leta 1982 je Mechoulam dejal, da če bi bila konoplja legalna, bi lahko nadomestila deset do dvajset odstot-

kov vseh zdravil. Ker se je večina raziskav kanabinoidov osredotočala na psihoaktivne lastnosti rastline, so bili drugi nepsihoaktivni kanabinoidi večinoma spregledani. Mechoulam je večkrat opozarjal, da je znanje o kanabinoidih in EKS na splošno premalo vpeto v izobraževalne sisteme za zdravnike. Njegova odkritja so predstavljala neposreden izziv znanstveni ortodoksni tudi z razkritjem, da imajo možgani vgrajene mehanizme zaščite in regeneracije, ki lahko popravijo poškodovane živce in možganske celice. Na konferenci o zdravljenju s konopljo v Kaliforniji leta 2019 je takrat 88-letnik napovedal še eno odkritje na temelju konoplje: kanabidiolno kislino (CBDA), primerno za klinično rabo zaradi protivnetnih, protikonvulzivnih in protirakavih lastnosti. To je verjetno le vrh ledene gore terapevtskih potencialov tega kanabinoida v zeleni rastlini. Čas na odru je izkoristil tudi za spodbujanje politike in znanstvene skupnosti, naj podpre več raziskav. Obžaloval je že izgubljen čas zaradi ovir pri raziskovanju terapevtskih potencialov konoplje, posebej CBD-ja, ter izražal sočutje do bolnikov, ki bi jim lahko pomagali, če bi bila konoplja dostopnejša. Spraševal se je, zakaj smo morali čakati več desetletij, ko bi lahko pomagali na tisoče otrokom z epilepsijo, pa jim nismo.

Mechoulam je že v osemdesetih letih skupaj s sodelavci iz Braziliije in od drugod objavljajal ugotovitve, da konoplja učinkovito zdravi epilepsijo, kot je bilo navedeno že v medicinski literaturi iz 19. stoletja. Vendar objave niso spodbudile večje klinične raziskave in da bi lahko razvili ustrezna zdravila. Več kot 30 let se v medicini ni zgodilo nič, dokler niso nekateri starši v ZDA in drugod po svetu sami ugotovili, da rastline, ki vsebujejo velike količine CBD-ja, učinkovito pomagajo pri epilepsiji njihovih otrok. Šele zaradi pritiskov staršev je bilo odobreno raziskovanje in danes imajo otroci z epilepsijo odobreno zdravilo pod imenom Epidiolex.

Znanstvenik

Svojo življenjsko zgodbo je Mechoulam delil v srčnem dokumentarnem filmu Znanstvenik (The Scientist) iz leta 2015, v katerem spremljamo njegovo življenje od otroštva med holokavstom v Bolgariji in izselitve v Izrael do kariere izjemnega znanstvenika, ki proučuje eno najbolj zdravilnih, toda stigmatiziranih in napačno razumljenih rastlin na svetu. Režiser Zach Klein se je srečal s profesorjem Mechoulamom, ko je iskal pomoč za svojo mater, ki je zbolela za rakom prsi in imela zaradi kemoterapije hude stranske učinke, ki jih je blažila s konopljo.

Leta 2017 je Mechoulam pomagal ustanoviti multidisciplinarni center Hebrejske univerze za raziskovanje kanabinoidov. Sprožil je znanstveno sodelovanje med raziskovalci po vsem svetu. V centru so delali drug ob drugem judje, muslimani, kristjani, Izraelci, Arabci ter drugi, povezani z znanostjo in pod vodstvom karizmatičnega voditelja. Bil je oster predavatelj in kritik »vojne proti konoplji« ter zagovornik rabe konoplje v medicini. Z raziskovanjem in inovacijami je nadaljeval vse do smrti.

Nemogoče je povzeti vse Mechoulamove prispevke. Raziskoval je tudi vlogo kanabinoidov pri zdravljenju shizofrenije in posttraumatske stresne motnje (PTSM), pa tudi vlogo EKS pri povezovanju med dojenčkom in materjo. Prejel je številne znanstvene nagrade in bil predlagan za Nobelovo nagrado. Številni znanstveniki menijo, da sta odkritje EKS in posledična uporaba kanabinoidov v medicini enakovredna odkritju DNK. Kljub tem pohvalam je Mechoulamovo ime premalo znano zunaj skupine raziskovalcev konoplje in kanabinoidov.

Mechoulam je konopljo nekoč poimenoval »zanemarjena farmakološka zakladnica«. Pomagal je blažiti napačne predstave in ideološko osovraženo »hudičeve zeli« ter utrl pot drugim znanstvenikom, da izkoriščajo njen zaklad za medicinsko uporabo in ga delijo po svetu. Njegova

odkritja in prepričanje, da konoplja odpira vrata v nova spoznanja o delovanju človeških možganov in telesa, pomenijo možnost razvoja širokega nabora novih zdravil za človeštvo in so vodila k renesansi konoplje v medicini. Njegovo delo je navdihnilo in še vedno navdihuje generacijo uspešnih raziskovalcev konoplje in kanabinoidov. Kot takega se ga ne bomo spominjali samo po njegovih pionirskih prispevkih k

raziskavam konoplje, temveč tudi po njegovem daljnosežnem vplivu na znanstveno skupnost in širše na našo globalno družbo.

Viri

1. Gaoni Y., Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1964;86:1646–1647.
2. Lee M. A. *Smoke Signals: A social History of Marijuana- Medical, Recreational and Scientific.* New York City Scribner, 2012.
3. *The Scientist*. Dokumentarni film, 2015.

Dosegljivo na <https://www.youtube.com/watch?v=5BGS5JzLlvs>

4. Mechoulam R. Cannabinoid chemistry. In: Mechoulam R, ed. *Marijuana.* New York, NY; London, UK: Academic Press. 1973:1–99.
5. Mechoulam R., Hanus L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem Phys Lipids.* 2000;108:1–13.
6. Mechoulam R. Conversation with Raphael Mechoulam. *Addiction*, 2007 102(6):887–93.

Prim. mag. Dušan Nolimal, dr. med., specialist javnega zdravja, Ljubljana

Koroški doctor *medicinae universae* dr. Boštjan Erat (1891–1956)

Obdobja v njegovem življenju

Franc Verovnik

Domoznanski oddelek Koroške osrednje knjižnice dr. Franca Sušnika (KOK) na Ravnah na Koroškem hrani del dragocene zapuščine dr. Boštjana Erata, ki so ga knjižnici darovali njegovi sorodniki. Nekateri starejši občani in občanke ravenske občine se še dobro spominjajo tega nekoč zelo priljubljenega zdravnika. Deloval je v času med obema svetovnjima vojnama in po drugi vojni, ko je bilo poleg njega na Koroškem le malo zdravnikov: v Črni na Koroškem v bolnišnici zdravnik kirurg dr. Adolf Ramšak (1897–1968) in njegova žena Marija, roj. Štuhec (1902–1986), na Prevaljah zdravnik in zobozdravnik dr. Davorin Flis (1895–1963), v Dravogradu pa dr. Joško Erat (1893–1961).

Pred prvo svetovno vojno in med njo

Rodil se je kot Sebastian Errath, po prvi svetovni vojni je postal Bo-

štjan Erath, še kasneje Erat. Rojen je bil 15. januarja 1891 v vasi Ukve (nemško Uggovitz) v Kanalski dolini, ki je tedaj spadala pod Koroško. Danes je kraj v Italiji in se imenuje Uggovitz. Starša, oče Philipp Errath in mati Johanna, roj. Kolleritsch (Kolerič), sta se po njegovem rojstvu preselila v Trst, kjer se je oče zaposlil na železnici. Tam sta se rodila še sin Johann (1898) in hčerka Maria (1900). V Trstu je Boštjan končal ljudsko šolo in nato osem let obiskoval c.-kr. gimnazijo (K. k. Gymnasium), na kateri je maturiral junija 1909. O maturi je 29. junija 1909 poročal tržaški časopis *Edinost*, glasilo političnega društva »Edinost« za Primorsko. Navedeno je, da je na državni gimnaziji napravilo zrelostni izpit šest Slovencev, med njimi tudi Boštjan Errath z dobrim uspehom. Objava je dokaz, da je bil slovenske narodnosti – kljub neslovenskemu priimku.



3. novembra 1909 je bil vpisan kot redni slušatelj na Medinski fakulteti v Gradcu (Medizinische Fakultät der K. k. Karl Franzens Universität Graz). Študij medicine in šestletno bivanje v Gradcu je opisal v članku *Moj letošnji dopust v Avstriji*. Kot sin železničarja je moral živeti zelo skromno. 18. decembra 1914 je promoviral in postal *doctor medicinae universae* (Doktor der gesamten Heilkunde). Po doktoratu je dobil službo asistenta na zavodu za eksperimentalno patologijo. V članku navaja, da se je »sredi kultur bacilov, belih mišk, kuncev in slično kar srečnega počutil«. To mirno življenje pa mu je skalila prva svetovna vojna. Bil je vpoklican v saniteto in se znašel v neki opazovalni bolnišnici