

## Mózg i zaburzenia jego funkcjonowania

Tematem przewodnim tegorocznej konferencji popularno-naukowej „Tydzień mózgu 2017” w Krakowie będzie „Mózg i zaburzenia jego funkcjonowania”. Przez 7 dni, w dniach 13–19 marca, uznani polscy neurobiolodzy będą mówić na temat mózgu, nałogów i uzależnień, a także mechanizmów uzależnień badanych u zwierząt, które stanowią modele do badań tych procesów. Ponadto będzie też mowa o altruizmie i metodach funkcjonalnego obrazowania mózgu.

Tegoroczny „Tydzień mózgu” odbywa się pod honorowym patronatem JM Rektora UJ prof. dr hab. med. Wojciecha Nowaka. Patronatem naszą imprezę objęła też Fundacja na Rzecz Zdrowego Mózgu CogniCoalition, która również, oprócz Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Uniwersytetu Jagiellońskiego i Instytutu Farmakologii PAN, jest jednym ze sponsorów. Krakowska impreza popularyzująca wiedzę o mózgu odbywa się w ramach „Światowego tygodnia mózgu” – „Brain Awareness Week”, koordynowanego przez DANA Alliance for Brain Initiatives w Stanach Zjednoczonych, a w Europie przez European DANA Alliance for the Brain (EDAB). W tym samym czasie tydzień wiedzy o mózgu odbywa się w wielu ośrodkach, zarówno w Polsce jak i na świecie. Jego celem jest podniesienie w społeczeństwie świadomości jak można zdrowiej żyć i jak pomaga w tym wiedza na temat mózgu, zaburzeń jego funkcjonowania i chorób. „Tydzień mózgu” jest ponadto okazją do informowania społeczeństwa o badaniach prowadzonych w laboratoriach neurobiologicznych oraz uświadamiania konieczności ich prowadzenia w celu coraz lepszego poznania tego najbardziej skomplikowanego organu u zwierząt i człowieka.

W bieżącym wydaniu „Wszechświata” oprócz programu konferencji opublikowane są artykuły napisane na podobne tematy jak te prezentowane podczas wykładów przez wykładowców tegorocznej konferencji. W tym roku zajęliśmy się bardzo ważnym tematem, jakim są nałogi i uzależnienia, zarówno od substancji chemicznych takich jak nikotyna, alkohol, różnego rodzaju narkotyki, jak również uzależnienia behawioralne – nałogowe zakupy, seksuolizm, pracoholizm i inne kompulsywne zachowania. Które z tych uzależnień należy leczyć, a które nie wymagają takiej interwencji będzie się można dowiedzieć z wykładu dr Bogusława Habrata. Więcej informacji na temat uzależnień, a zwłaszcza ich podłoża neurobiologicznego będzie w czasie wykładu prof. dr hab. Ryszarda Przewłockiego. Obecnie uzależnienie od różnego rodzaju substancji chemicznych jest poważnym problemem medycznym i społecznym. Ponieważ powstawanie uzależnień jest skomplikowanym procesem, najpierw jego mechanizm musi być dokładnie poznany w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych. O takich badaniach opowie dr hab. Katarzyna Radwańska. Niektóre z substancji, uważanych za uzależniające, mogą być wykorzystane w terapii poważnych chorób. O właściwościach leczniczych ok. 100 substancji chemicznych uzyskiwanych z konopi *Cannabis sativa* opowie dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak. Chociaż jest coraz więcej naukowych dowodów o skuteczności działania substancji uzyskiwanych z konopi w leczeniu

astmy, jaskry, padaczki, zaburzeń neurologicznych, chorób autoimmunizacyjnych, nowotworowych, zwalczania bólu, nadal nie ma pełnej zgody na stosowanie marihuany. Wynika to z faktu, że wpływ marihuany nie jest jeszcze dostatecznie zbadany zwłaszcza na poziomie komórkowym. Ponadto istnieją wyniki badań wskazujące, że marihuana zażywana przez kobiety w ciąży wpływa negatywnie na rozwój mózgu płodu. Również zażywanie marihuany przez młode osoby może prowadzić do rozwoju podatności na uzależnienia od opioidów. Z kolei w przypadku wielu chorób oraz jako środek przeciwbólowy stosowanie marihuany jest korzystne i nie prowadzi do uzależnienia. Obecnie jest to gorący temat i miejmy nadzieję, że opracowanie nowych leków na bazie marihuany wyeliminuje jej niepożądane efekty.

Każde zachowanie człowieka i zwierząt można wyjaśnić poprzez procesy zachodzące w mózgu. Altruizm jest zachowaniem, które przynosi korzyść nie tylko osobnikom danej grupy, ale także jednostce, która zachowuje się altruistycznie, aktywując w mózgu tzw. ośrodek nagrody. Dowodzi to, że altruizm poprawia samopoczucie osoby, która takie zachowanie wykazuje. Skoro tak, to jakie zmiany zachodzą w mózgu, gdy takiego altruistycznego zachowania u wielu osób nie obserwuje się, jakie są indywidualne różnice i jak można zmierzyć altruizm u danej osoby? Szeroki odzew społeczny na organizowane różnego rodzaju zbiórki społeczne świadczy, że wiele osób przejawia zachowania altruistyczne. To zachowanie występuje nie tylko u człowieka, ale też u wielu gatunków zwierząt żyjących w grupach społecznych. Wiele altruistycznych zachowań opisano u owadów społecznych. O neurobiologicznym podłożu altruizmu opowie prof. dr hab. Jerzy Vetulani.

Mózg ciągle jest tajemniczym organem, zarówno pod względem fizjologicznym jak i strukturalnym. Obecnie prowadzony jest międzynarodowy projekt poznania dokładnej budowy mózgu i połączeń pomiędzy różnymi jego rejonami zwany badaniem konektomu mózgu. W 2016 w ramach tego projektu poznano ok. 100 różnych nowych struktur mózgowych. Badania te nadal trwają i na pewno wkrótce przyniosą wiele zaskakujących wyników.

Podczas wykładów i z artykułów opublikowanych w bieżącym wydaniu „Wszechświata” można się będzie także dowiedzieć o najnowszych osiągnięciach w badaniach mózgu. Ta dziedzina nauki, od lat 90. ubiegłego stulecia, nadal dynamicznie się rozwija. W badaniach mózgu i jego zaburzeń bardzo ważnym narzędziem jest funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI) i tomografia pozytronowa (PET). Są to metody przyżyciowego obrazowania mózgu, o których będzie można dowiedzieć się z wykładu dr hab. Mariusza Stasiołka. Na pewno dużym zainteresowaniem będzie się cieszyć wykład dr hab. Zuzanny Setkowicz, na temat diety w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, które wraz z wydłużaniem się życia w społeczeństwach zachodnich stają się coraz większym problemem zdrowotnym.

Zapraszam do uczestniczenia w kolejnym „Tygodniu mózgu” przygotowanym i zorganizowanym przez Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika w ramach „Światowego tygodnia mózgu”, przy współudziale Uniwersytetu Jagiellońskiego i Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie.

Prof. dr hab. Elżbieta Pyza  
Prezes ZG PTP im. Kopernika

## ZIOŁO, KTÓRE LECZY

Jakub Mlost, Magdalena Kostrzewa, Katarzyna Starowicz (Kraków)



### Streszczenie

Początki stosowania *Cannabis sativa* w celach leczniczych sięga kilka tysięcy lat wstecz. Konopie były stosowane m.in. w leczeniu ran, oparzeń, wrzodów oraz bólu. Pomimo długiej historii zastosowań medycznych, dopiero początki lat 60 XX wieku przyniosły wiedzę na temat terapeutycznego składnika, czyli substancji zawartej w *Cannabis sativa* –  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolu ( $\Delta^9$ -THC). Odkrycie izraelskiego naukowca, profesora Raphaela Mechoulama zapoczątkowało szereg badań naukowych, które zaowocowały odkryciem i dokładnym opisaniem układu endokannabinoidowego. Szerokie rozpowszechnienie receptorów kanabinoidowych w ludzkim organizmie ze szczególnym uwzględnieniem układu nerwowego sprawia, iż układ ten odgrywa ważną rolę w modulowaniu wielu procesów fizjologicznych. W ostatnich latach podkreśla się przeciwbólowy potencjał kanabinoidów, jednocześnie związki te budzą wiele kontrowersji dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania w klinice. Nowatorskim podejściem terapeutycznym jest możliwość modulacji aktywności endokannabinoidów poprzez regulację ich syntezy i/lub degradacji oraz działanie na kilka celów molekularnych jednocześnie. Pomimo rosnącej ilości badań oraz wiedzy na temat kanabinoidów ich potencjał terapeutyczny jest wciąż niedoceniany.

### Abstract

Medical properties of *Cannabis sativa* plant have been known for centuries. *Cannabis* has been used to treat several conditions including topical wounds, burns, ulcers and pain. Despite a long tradition of medicinal use of *Cannabis*, little was known about their active constituents.  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), the molecule and its specific structure, was discovered in 1964. This monumental research made by Israeli scientist, professor Raphael Mechoulam, brought us closer to discovery of the unique endocannabinoid system. Broad distribution of cannabinoid receptors in human body, especially in the nervous system, makes the endocannabinoid system an important factor in regulation of various physiological functions. Recently analgesic properties of cannabinoids has been emphasized in pain treatment. However, these compounds raise a lot of controversy regarding to clinical safety. Therefore recent research is focused on novel strategies based on indirect activation of endocannabinoid system. This includes regulation of metabolic enzymes involved both in synthesis and degradation of endocannabinoids. Despite the growing amount of cannabinoid research and knowledge, the their therapeutic of the endocannabinoid system potential is still underestimated.

### 1. Wprowadzenie

#### 1.1 Historia medycznego użycia marihuany

Konopie siewne (*Cannabis sativa*) są jednym z pierwszych gatunków roślin uprawianych przez człowieka od ponad 10000 lat [1]. Wyrabiano z nich liny, sznury, a nawet papier. Wykorzystywano je także jako źródło cennego pożywienia. Pierwsze zapiski na temat medycznego wykorzystania konopi pochodzą

ze starożytnych Chin sprzed ok. 4000 lat [31]. Chińczycy stosowali kwiaty konopi w celu uśmierzania bólu, leczenia ran, poparzeń czy wrzodów. Od tamtego okresu konopie były używane w wielu innych kulturach. Starożytni Egipcjanie, Grecy i Asyryjczycy używali marihuany zarówno w celach medycznych, jak również w kultach religijnych. W Indiach stosowana była aby pozbyć się lęków i zmartwień, co odzwierciedla przeciwłękowe



właściwości marihuany opisane wiele lat później. Spośród krajów europejskich Wielka Brytania ma bardzo długą tradycję uprawy konopi przemysłowych. W 1533 roku Henryk VIII wydał dekret nakazujący każdemu rolnikowi siał ćwierć akra konopi na każde 6 hektarów upraw. „Konopny dekret” Henryka VIII powtórzony został dwukrotnie także przez jego córkę Elżbietę I – w latach 1563 i 1593. W 1563 roku królowa obciążała karą w wysokości 5 funtów każdego rolnika z polem o wielkości ponad 60 akrów, który odmówił uprawy konopi. W Wielkiej Brytanii stosowanie konopi zapoczątkowane zostało prawdopodobnie przez Irlandczyka Williama O’Shaughnessya, który przebywając w Indiach (ówczesne kolonie brytyjskie) zaobserwował lecznicze działanie *Cannabis* i opisał je w swoich opracowaniach. Jako pierwszy z powodzeniem zastosował *Cannabis* jako środek znieczulający przy bólach reumatycznych, kolce jelitowej u dzieci oraz bólach tężcowych. Właściwości lecznicze marihuany spowodowały, że od połowy XVIII wieku stała się ona jednym z najbardziej znanych i polecanych leków. Nalewki z konopi były szeroko stosowane do leczenia migreny, pobudliwości układu nerwowego czy chorób układu żołądkowo-jelitowego. Szybko stały się one dostępne w aptekach w postaci leku bez recepty (Ryc. 1). Konopie były używane też przez królową Wiktorię, której lekarz określał je „najbardziej wartościowym lekarstwem poznanym do tej pory” [26].



Ryc. 1. Zdjęcie przedstawiające preparaty lecznicze zawierające w swoim składzie *Cannabis sativa*, źródło: agroweed.com

## 1.2 Kanabinoidy i układ kanabinoidowy

Kanabinoidy to grupa związków chemicznych o zróżnicowanej budowie, których wspólną cechą jest powinowactwo do receptorów kanabinoidowych. Obejmującą zarówno związki naturalnie występujące w konopiach siewnych (Ryc. 2), jak również ich syntetyczne analogi lub metabolity. *Cannabis sativa* zawiera ponad 420 różnych związków chemicznych, z których najważniejsze to:  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC),  $\Delta^8$ -tetrahydrokanabinol ( $\Delta^8$ -THC), kanabinol (CBN) i kanabidiol (CBD). Najbardziej znanym i rozpowszechnionym składnikiem *Cannabis* jest

$\Delta^9$ -THC, potocznie nazywany THC. To jemu przypisuje się główną rolę w aktywności biologicznej. Został on wyizolowany w 1964 roku w laboratorium Raphaela Mechoulama. Niedługo później ustalono tetradę efektów behawioralnych wywołanych przez kanabinoidy, do których należą: katelepsja, hipotermia, analgeza i spowolnienie ruchowe. Badania te przyczyniły się do opracowania nowych związków o działaniu kanabinomimetycznym. Ponadto pionierskie badania profesora Mechoulama zapoczątkowały szereg badań naukowych przyczyniających się do m.in. do odkrycia receptorów kanabinoidowych  $CB_1$  oraz  $CB_2$ .



Ryc. 2. Kwiatostany *Cannabis sativa*. Zdjęcie z archiwum własnego autorów (J. Mlost).

Kanabinoidy nie ograniczają się jedynie do świata roślinnego i występują również w różnych tkankach zwierzęcych, a szczególnie w tych tworzących układ nerwowy. Ważną grupę stanowią kanabinoidy wytwarzane przez organizmy zwierząt i człowieka, tzw. endokanabinoidy. Anandamid (AEA) i 2-arachidonylo-glicerol (2-AG) to dwa najszerzej badane i najdokładniej opisane endokanabinoidy występujące w żywych organizmach. Endokanabinoidy, w odróżnieniu od klasycznych neuroprzekazników, nie są magazynowane w pęcherzykach synaptycznych, lecz syntetyzowane „na żądanie” pod wpływem depolaryzacji błony [29]. Następnie są wydzielane do przestrzeni międzykomórkowej, gdzie aktywują specyficzne receptory znajdujące się zarówno na komórkach sąsiadujących (parakrynnie), jak i macierzystych (autokrynnie). W naszych organizmach nie tylko powstają endokanabinoidy, ale również istnieje skomplikowany układ endokanabinoidowy, który bierze aktywny udział w kontroli wielu procesów fizjologicznych. Czas działania endokanabinoidów jest krótki, ponieważ są one wychwytywane i szybko rozkładane przez zróżnicowane enzymy kataboliczne [29]. Głównymi enzymami rozkładającymi AEA i 2-AG są odpowiednio hydrolaza amidowa kwasów tłuszczowych

(FAAH) oraz lipaza monoacylglicerynowa (MAGL). Zahamowanie aktywności specyficznych enzymów degradujących wydaje się nową interesującą strategią w terapii wielu chorób. Poprzez zahamowanie rozkładu endokanabinoidów jesteśmy w stanie selektywnie zwiększać ich poziom i aktywność w miejscach, w których są one aktualnie produkowane (np. podczas stanu zapalnego), unikając jednocześnie efektów ubocznych wynikających z aktywacji receptorów kanabinoidowych w całym organizmie, w szczególności tych zlokalizowanych w mózgu.

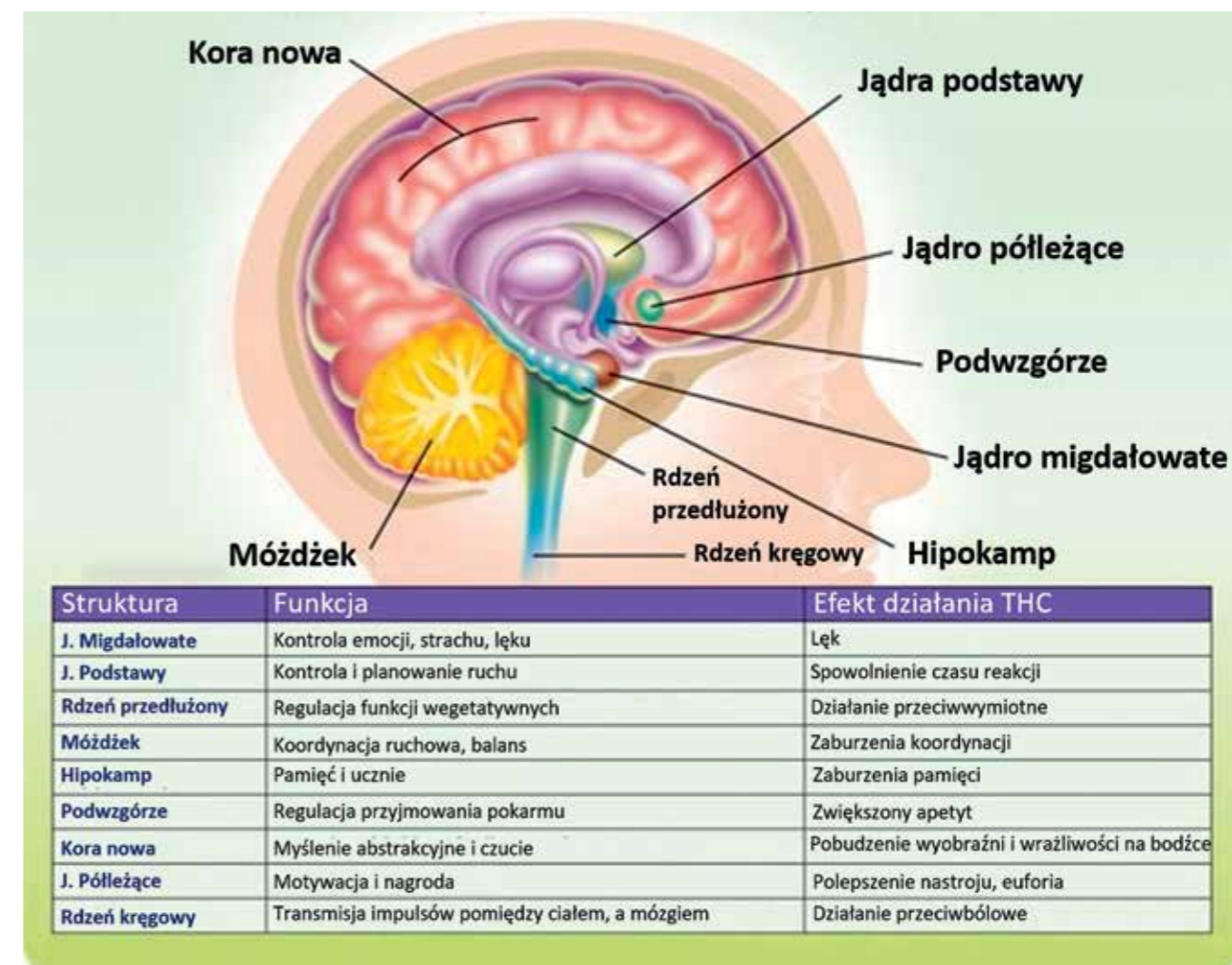
## 1.3 Receptory kanabinoidowe

Kanabinoidy działają poprzez aktywację specyficznych receptorów błonowych związanych z białkiem G i są zlokalizowane na wewnętrznej (cytozolowej) powierzchni błony. Dotychczas zostały scharakteryzowane dwa typy receptorów kanabinoidowych:  $CB_1$  oraz  $CB_2$ . Ich aktywacja najczęściej prowadzi do hiperpolaryzacji neuronu i zahamowa-

nia wydzielania neuroprzekazników. Za pośrednictwem białek G receptory dla kanabinoidów regulują wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP i wpływają na funkcje kanałów jonowych. Receptory  $CB_1$  znajdują się w wielu strukturach mózgu, m.in. w hipokampie, jądrach podstawy, jądrze migdałowatym, korze nowej i podwzgórzu. Ich rozmieszczenie odzwierciedla działanie marihuany, bowiem część z wymienionych struktur odpowiada m.in. za funkcje poznawcze, pamięć, motywację czy też uzależnienie (Ryc. 3). Receptory  $CB_2$ , w odróżnieniu do  $CB_1$ , ulegają ekspresji przede wszystkim w tkankach związanych z układem odpornościowym. W układzie nerwowym występują głównie na komórkach glejowych, ale ostatnie badania potwierdzają ich obecność również w ośrodkowym i autonomicznym układzie nerwowym [30].

## 1.4 Farmakologia fitokanabinoidów

Rośliny od zawsze były cennym źródłem substancji leczniczych dla człowieka. *Cannabis sativa*



Ryc. 3. Rozmieszczenie receptorów kanabinoidowych w mózgu wraz z pokazaniem funkcji wynikających z ich aktywacji. Zaadoptowano z <http://headsip.scholastic.com/students/the-science-of-marijuana>



dostarczyły nam prawie 100 różnych substancji aktywnych. Kanabinoidami występującymi w największym stężeniu w kwiatostanach *Cannabis sativa* są THC i CBD, odpowiednio w stężeniu ok. 10% i 1% suchej masy [3]. THC wykazuje działanie przeciwwymiotne, stymulujące apetyt, rozluźniające mięśnie, a także przeciwbólne i przeciwzapalne. W odróżnieniu od powszechnie stosowanych leków przeciwbólowych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), THC jest skutecznym lekiem w terapii bólu neuropatycznego niewywołującym efektów niepożądanych ze strony układu pokarmowego [19].

Kolejną istotną substancją aktywną w konopiach indyjskich jest CBD. Najnowsze badania pokazują, iż CBD może hamować działanie agonistów receptora  $CB_1$  jako jego negatywny allosteryczny modulator. Wiążąc się z receptorem w innym miejscu niż substancja endogenna nie powoduje aktywacji receptora  $CB_1$ , lecz moduluje jego odpowiedź poprzez osłabienie działania endogennego liganda. Wynik ten jest zgodny z funkcjonalnymi badaniami, które pokazują, że CBD jest w stanie osłabiać wiele efektów niepożądanych wywoływanych przez THC, takich jak zaburzenia pamięci, urojenia czy lęk [7].

Szereg innych składników konopi również wykazuje aktywność farmakologiczną. Wśród nich są związki terpenowe, które odpowiadają za zapach konopi. Jednym z takich związków jest  $\beta$ -kariofilen. Jest on pierwszym poznanym kanabinoidem występującym powszechnie w naszej diecie. Oprócz konopi występuje on w dużych ilościach w takich roślinach jak bazylija (*Ocimum basilicum* L.), chmiel (*Humulus* L.), cynamon (*Cinnamomum verum*), pieprz czarny (*Piper nigrum*), goździki czy oregano (*Origanum vulgare*). Wykazano, że  $\beta$ -kariofilen jest agonistą receptorów  $CB_2$ , wykazując w różnych modelach bólu właściwości analgetyczne, neuroprotektoryjne w modelu choroby Parkinsona [23] oraz przeciwnowotworowe w hodowlach komórkowych [8]. Ponadto związek ten nie wywołuje efektów odurzających.

Na uwagę zasługuje fakt, iż związki szeroko rozpowszechnione w świecie roślinnym, a niebędące kanabinoidami, posiadają zdolność oddziaływania z tym układem, np. poprzez hamowanie enzymów degradujących endokanabinoidy. Do grupy tych związków należą m. in. flawonoidy, takie jak biochanina-A, występująca w soi lub kemferol powszechny w wielu roślinach, takich jak jabłka, winogrona czy pomidory. Również korzeń rośliny Maca posiada szereg związków aktywnych nazywanych macamidami, które potrafią bezpośrednio hamować FAAH i wychwyty AEA [10]. Z kolei Pieprz czarny (*Piper*

*nigrum*), powszechnie używany jako przyprawa, wydaje się aktualnie najbogatszym źródłem dziennego spożycia kanabinoidów w naszej diecie. Oprócz wspomnianego wcześniej  $\beta$ -kariofilenu, pieprz zawiera także alkaloid guinezynę, który hamuje wychwyty AEA, a jego podanie dootrzewnowe jest w stanie wywołać pełną tetradę behawioralnych efektów kanabinoidów u myszy [21].

Alkamidy obecne w roślinach z rodziny Jeżówki (*Echinacea* spp.), ziołach tradycyjnie stosowanych w leczeniu przeziębienia, również wykazują zdolność do aktywacji receptorów  $CB_2$ , modulacji receptorów  $CB_1$  oraz hamowania enzymu FAAH i wychwyty AEA [4, 14]. Ekstrakt z *Echinacea angustifolia* (Ryc. 4) powoduje obniżenie poziomu cytokin prozapalnych IL-6, TNF $\alpha$  i IL-8 we krwi pacjentów [6], a także działa przeciwłękowo [11]. To czy rośliny te wywołują istotne efekty kliniczne u ludzi wymaga dalszych i dokładniejszych badań. Praca wyłącznie z użyciem wyizolowanych i oczyszczonych substancji (które same w sobie wykazują słabe działanie)



Ryc. 4. Jeżówka (*Echinacea* spp.), stosowana często w leczeniu przeziębienia, zawiera alkamidy, które również wykazują zdolność do aktywacji receptorów  $CB_2$ , modulacji receptorów  $CB_1$  oraz hamowania enzymu FAAH i wychwyty AEA. Zdjęcie z archiwum własnego autorów (J. Mlost).

często uniemożliwia zaobserwowanie efektów, które są wywoływane przez mieszaninę związków działających synergistycznie poprzez różne cele molekularne. Z drugiej strony, skomplikowany i zróżnicowany skład chemiczny roślin utrudnia formułowanie trafnych wniosków z eksperymentów przeprowadzanych na ekstraktach. Z tego powodu w badaniach farmakologicznych konieczne jest stosowanie wysoce specyficznych substancji, aby móc określić dokładny mechanizm molekularny oraz jego rolę. Takie badania pozwalają nam poznać mechanizmy tłumaczące działanie na organizm leków czy wcześniej już wspomnianych ziół. W dalszej części artykułu chciałibyśmy zwięźle przybliżyć wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych opisujących rolę układu

endokanabinoidowego w transmisji bólu, ze szczególnym uwzględnieniem roli enzymów biorących udział w rozkładzie endokanabinoidów. Omówiona zostanie również rola obwodowych receptorów  $CB_2$ , których aktywacja nie wiąże się z działaniem psychoaktywnym kanabinoidów.

## 2. Zastosowania konopi w leczeniu bólu

### 2.1 Rola receptorów kanabinoidowych w szlakach transmisji bólu

Układ endokanabinoidowy znacząco reguluje proces przekazywania informacji nocycyptywnej. Gęstsze rozmieszczenie receptorów  $CB_1$  jest widoczne w okolicach układu nerwowego odpowiedzialnych za przewodzenie i modulację bólu. Receptory kanabinoidowe rozmieszczone są na wszystkich poziomach transmisji bólowej, począwszy od obecności w skórze, przez obwodowe neurony czuciowe, zwłoczki korzeni grzbietowych (*ang. dorsal root ganglion, DRG*), rdzeń kręgowy, aż do ponadrdzeniowy struktur modulujących ból: wzgórze (*ang. thalamus, TH*) i jądra okołokonarowego (*ang. parabrachial nucleus, PBN*). Wymienione struktury przekazują informacje z rdzenia kręgowego do mózgu - do istoty szarej okolicy wodociągowej (*ang. periaqueductal gray, PAG*) i do brzuszno-dogłowej części rdzenia przedłużonego (*ang. rostral ventromedial medulla, RVM*). Receptory kanabinoidowe znajdują się również w jądrze migdałowatym (*ang. amygdala, AMY*) i korze (*ang. cerebral cortex*), które są ponadrdzeniowymi miejscami odbierającymi bodźce nocycyptywne [28]. Aktywacja receptorów  $CB_1$  prowadzi do hamowania pobudliwości neuronalnej, a zatem hamowania przewodnictwa bodźców bólowych [22]. Ich stymulacja w DRG hamuje uwalnianie działającej probólowo substancji P i peptydu związanego z genem kalcytoniny, CGRP (*ang.  $\alpha$ -calcitonin gene related peptide, CGRP*) [25]. W rdzeniu kręgowym działanie przeciwbólne kannabinoidów jest wynikiem pobudzenia przez te związki receptorów pre- i postsynaptycznych  $CB_1$ , zlokalizowanych na neuronach rogów tylnych. Nardzeniowe podanie kanabinoidów wywołuje efekty przeciwbólne (antynocycycję) oraz powoduje zahamowanie pronocycycycywności neuronów w rdzeniu kręgowym [13].

Strategicznym miejscem modyfikacji bólu jest śródmózgowie i rdzeń przedłużony. Układ połączeń PAG-RVM jest uznawany za główne miejsce działania substancji przeciwbólowych. Obecność dwóch populacji komórek: OFF i ON w RVM powoduje, że wpływ tego układu na odczuwanie bólu jest dwójaki. Komórki OFF są odpowiedzialne za hamowanie

przewodzenia bólu w rdzeniu kręgowym, natomiast komórki ON za nasilanie. Wykazano, że kanabinoidy nasilają aktywność komórek OFF oraz hamują aktywność komórek ON [20]. W mechanizm ten zaangażowane jest presynaptyczne hamowanie wydzielania GABA [32], co odblokowuje neurony pobudzające (głównie glutaminergiczne) i inicjuje antynocycycycję w wyniku aktywacji hamujących dróg zstępujących. Ponadto wykazano, że elektryczna stymulacja PAG wywołuje efekty przeciwbólne, które są zależne od receptorów kanabinoidowych oraz są związane z uwalnianiem AEA [33]. Podanie bezpośrednio do PAG inhibitorów rozkładu endokanabinoidów także powoduje działanie przeciwbólne skorelowane z aktywnością komórek OFF w RVM. Kanabinoidy są więc ważnymi mediatorami funkcji przeciwbólowych w zstępujących szlakach modyfikujących ból.

### 2.2 Rola endogennych kanabinoidów i ich enzymów katabolizujących

Brak obszernej gamy kanabinoidów dostępnych w postaci leków wynika z kilku faktów. Szereg z tych związków wykazuje działania niepożądane, jak np. odurzenie, zaburzenia funkcji lokomotorycznych, zmiany postrzegania, osłabienie koncentracji, euforie, a więc efekty których substancje terapeutyczne powinny być pozbawione. Innym powodem jest fakt, iż układ endokanabinoidowy został poznany stosunkowo niedawno. Badania mające na celu wyjaśnienie funkcjonowania tego układu, a także jego interakcji z innymi systemami, przechodzą obecnie bardzo dynamiczny rozwój. Wśród nowych leków upatruje się związki działające nie bezpośrednio na receptory kanabinoidowe, lecz takie, które będą miały za zadanie hamować enzymy zaangażowane w rozkład endogennych kanabinoidów. Obecnie badana jest duża pula związków, których działanie polega głównie na zahamowaniu aktywności wspomnianych już enzymów FAAH oraz MAGL. Szczególną zaletą tych inhibitorów jest brak efektów ubocznych charakterystycznych dla egzogennych kanabinoidów. Ciekawe wydaje się być również dualistyczne podejście terapeutyczne – tj. jeden związek, który dzieli działanie hamujące enzym odpowiedzialny za degradację endokanabinoidów (np. FAAH) z aktywacją receptora z innego systemu (np. TRPV1, będącego receptorem dla endowanoloidów). Takie podejście terapeutyczne ma na celu jednoczesną aktywację dwóch systemów odpowiedzialnych za hamowanie reakcji bólowej [27].

Jak już wspomniano wcześniej, nadrzędną rolę w mechanizmie hamowania bólu w drogach zstępujących pełni PAG w śródmózgowiu oraz brzuszno-

-dogłowa część rdzenia przedłużonego (RVM). Zaobserwowano, że podskórne podanie chemicznego środka drażniącego wywołuje wzrost poziomu AEA w PAG, a następnie elektryczna stymulacja PAG powoduje efekt przeciwbólowy z jednoczesnym wydzielaniem endokannabinoidów. Co więcej, zaobserwowane zjawiska były niezależne od aktywacji receptorów opioidowych [33]. Wykazano też, że stres uruchamia endogenne mechanizmy antynocycetywne, również polegające na wzroście poziomu AEA. W tym przypadku zaobserwowano, że lokalne podanie do PAG inhibitorów rozkładu endokannabinoidów (zarówno FAAH i MAGL) wzmacnia efekt przeciwbólowy stresu [12].

Działanie układu endokannabinoidowego reguluje i modyfikuje odczuwanie bólu w naszym organizmie i vice versa. Możemy obserwować zmiany w układzie endokannabinoidowym pod wpływem patologicznych zmian związanych z transmisją bólową, np. w wyniku bólu przewlekłego. Uszkodzenie nerwu kulszowego u zwierząt powoduje wzrost poziomu endokannabinoidów w rdzeniu kręgowym, jądrach szwu w rdzeniu przedłużonym oraz układzie PAG-RVM [24]. Dodatkowo w przypadku uszkodzenia nerwu kulszowego dochodzi do zwiększenia ilości CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> w rdzeniu kręgowym [15], a badania naszej grupy wykazały również wzrost ekspresji enzymów rozkładających AEA w rdzeniu kręgowym i DRG [18].

Pomimo udowodnionego działania przeciwbólowego inhibitorów FAAH w modelach zwierzęcych, ich zastosowanie kliniczne nie przyniosło dotychczas zadowalających wyników. Jedną z przyczyn może być zdolność innych enzymów, takich jak cyklooksygenaza 2 (COX-2), lipooksygenazy (LOX12 lub LOX15) oraz cytochrom p450, do rozkładu AEA. W wyniku tych reakcji powstają biologicznie aktywne metabolity, które m.in. mogą stymulować procesy zapalne i transmisję bólu. Innym powodem może być zdolność AEA do aktywacji receptorów TRPV1, których aktywacja, poza szczególnymi warunkami, nasila ból.

Przytoczone wyniki badań obrazują jak bardzo złożone i skomplikowane jest działanie układów biologicznych. Wydaje się, że powinniśmy zrewolucjonizować klasyczne podejście współczesnej farmakologii. Aktualny stan wiedzy sugeruje wyższą skuteczność związków wpływających na więcej niż jeden cel biologiczny, które mogą wykazywać korzystniejszy profil działania, większą skuteczność terapeutyczną oraz mniej działań niepożądanych. Ma to niewątpliwie wpływ na możliwość stosowania niższych dawek w porównaniu ze związkami selektywnymi wobec jednego punktu uchwytu. Najnowsze badania

naszej grupy z użyciem związków AA-5HT oraz OMDM-198, będących jednocześnie inhibitorem FAAH i antagonistą TRPV1 pokazują, że wywołują one silniejszy efekt przeciwbólowy w porównaniu do związków działających na pojedynczy cel molekularny [17]. Takie wyniki badań być może zwrócą znowu uwagę koncernów farmaceutycznych na substancje o złożonym mechanizmie działania (i ich mieszaniny), często występujące w naturalnej formie wykształconej na drodze ewolucji w ciągu wielu tysięcy lat.

### 2.3 CBD: Mniej znany kanabinoid

Według najnowszej wiedzy marihuana zawiera około 85 kanabinoidów, więc fakt, że opinia publiczna zna tylko jeden z nich: THC, wydaje się być ograniczeniem. CBD jest jak rodzeństwo dla THC, czasem efekty ich działania to współpraca, a czasem sobie przeciwdziałają. Ta mieszanina kanabinoidów: THC z CBD posiada wysoki potencjał terapeutyczny, a na szczególną uwagę zasługują właściwości przeciwbólowe oraz przeciwdrgawkowe CBD. W Polsce jedynym dopuszczonym do użytku preparatem na bazie kanabinoidów jest Sativex. Lek ten jest wskazanym do leczenia spastyczności w SM. Natomiast preparaty takie jak Bediol czy Bedrocan za zgodą Ministerstwa Zdrowia mogą zostać importowane przy wskazaniu padaczki lekoopornej lub giejaka wielopostaciowego. W USA, Wielkiej Brytanii, Kanadzie i kilku innych krajach Sativex ma wiele innych wskazań klinicznych, nieograniczających się do leczenia dolegliwości związanych ze stwardnieniem rozsianym (SM). Sativex jest preparatem wykazującym skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego [19]. Sativex nie dość, że jest nietoksyczny, to bardzo dobrze tolerowany oraz wykazuje istotną z punktu widzenia klinicznego dawkozależność. Pozwala to na precyzyjne dobieranie dawki leku dla pacjenta w zależności od stopnia odczuwanego bólu. Dodatkowo Sativex nie wykazuje poważnych efektów ubocznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego [27]. Szereg badań wykazuje również skuteczność tego leku u pacjentów cierpiących na zaawansowaną postać nowotworu, u których wytworzyła się już niewrażliwość na stosowane przeciwbólowo opioidy [16]. Jest on również dedykowany do przeciwdziałania nudnościom i brakowi apetytu towarzyszącym chemioterapii nowotworów. Najnowsze wyniki badań wykazują, że inny lek zawierający wystandaryzowaną dawkę oczyszczonego CBD, Epidolex, skutecznie łagodzi napady związane z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) – rzadką i ciężką postacią dziecięcej padaczki lekoopornej [19]. Stosunkowo łatwa

pozyskiwalność CBD ze źródeł naturalnych, wielotorowe działanie terapeutyczne jednocześnie bardzo dobrą tolerancją, ponadto wydajna przyswajalność oraz niskatoksyczność i wyjątkowo mała liczba efektów niepożądanych predestynuje go jako obiecujący preparat w wielu terapiach.

### 3. Podsumowanie

Naukowcy i lekarze wciąż spierają się o skuteczność medycznego użycia marihuany. Rośnie liczba doniesień o pozytywnych wynikach w leczeniu: astmy (wzrost przepustowości dróg oddechowych), jaskry (obniżenie ciśnienia śródgałkowego), padaczki (zwłaszcza lekoopornej u dzieci), autoimmunologicznych chorób jelita grubego (w tym choroby Leśniowskiego-Crohna), a także zaburzeń neurologicznych (spastyczność, drgawki), m.in. w stwardnieniu rozsianym i stwardnieniu zanikowym bocznym. Mimo dobrze udokumentowanej skuteczności kanabinoidów w zwalczaniu bólu przewlekłego (przy jednoczesnie mniejszych skutkach ubocznych niż morfina czy inne opioidy), leczenie nimi jest wciąż mało dostępne. Lekarze, obawiając się konsekwencji prawnych, nie mogą lub boją się leczyć swoich pacjentów kanabinoidami.

Oblikowane w 1980 roku wyniki badań pierwszych prób klinicznych wykazały, że CBD może być stosowany jako skuteczny lek przeciwpadaczkowy. Ponadto wykazano pozytywny wpływ CBD na wzmocnienie innych, dotychczas stosowanych w klinice leków przeciwpadaczkowych [5]. Mimo tak obiecujących przesłanek, dalsze badania nie czekały się rychłej kontynuacji, a nadzieje pacjentów cierpiących na padaczkę zostały ostudzone. Kolejne entuzjastyczne wyniki otrzymano 1995 roku, wykazując istotny potencjał terapeutyczny  $\Delta^8$ -THC. W badaniach prowadzonych nieprzerwanie ponad 8 miesięcy na grupie dzieci wieku 3–13 lat z nowotworami hematologicznymi, zaobserwowano znaczące złagodzenie skutków ubocznych chemioterapii, np. wymiotów i nudności [2]. Celem medycyny jest – o czym często zapominamy – nie tylko leczenie, ale także ulga

w cierpieniu. Niestety również te badania nie przyczyniły się do podniesienia jakości życia pacjentów onkologicznych. Badania z zastosowaniem jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR), prowadzone przez zespół hiszpańskich naukowców, wykazały skuteczność stosowania kanabinoidów u pacjentów ze złośliwymi nowotworami mózgu. Grupa dr. Manuela Guzmana przeprowadziła pierwsze badanie kliniczne oceniające przeciwnowotworowe działanie THC u pacjentów, którzy nie zareagowali na standardowe metody leczenia. W 2006 roku opublikowano wyniki badań wskazujące, że leczenie przy zastosowaniu THC wiąże się ze znacznie zmniejszoną proliferacją komórek nowotworowych u każdego z badanych pacjentów [9]. Niestety, podobnie jak w przytoczonych powyżej przypadkach, wyniki tych obiecujących badań nie doczekały się kontynuacji, a pacjenci cierpiący na raka mózgu dostępu do nowoczesnych metod leczenia.

Każdego roku na konferencji Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Kanabinoidami (ang. *International Cannabinoid Research Society*, ICRS) naukowcy z całego świata prezentują najnowsze wyniki badań, które wskazują drogę w kierunku nowych strategii leczenia m.in. epilepsji, nowotworów, chorób neurodegeneracyjnych oraz bólu. Badania układu endokannabinoidowego są obecnie bardzo istotne ze względu na mnogość potencjalnych zastosowań terapeutycznych. Rosnąca liczba doniesień z badań podstawowych oraz mniejszych prób klinicznych dowodzi słuszności stosowania kanabinoidów w leczeniu wielu schorzeń. Należy mieć nadzieję, że większy stan wiedzy przekona większe grono lekarzy oraz polityków do korzyści terapeutycznych związków zawartych w *Cannabis sativa*. Tym samym umożliwi to potrzebującym pacjentom lepszy dostęp do nowoczesnych i skutecznych metod leczenia.

Podziękowania: Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr 2014/13/B/NZ7/02311 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

### Bibliografia:

1. Abel E. L. (1980). Cannabis in the ancient world. In *Marihuana* (pp. 3–35). Springer US.
2. Abrahamov A, Abrahamov A, & Mechoulam R. (1995). An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sciences*, 56(23–24), 2097–2102.
3. Bruci Z, Papoutsis I, Athanaselis S, et al. (2012). First systematic evaluation of the potency of Cannabis sativa plants grown in Albania. *Forensic science international*, 222(1), 40–46.



4. Chicca, A., Raduner, S, Pellati, F, et al. (2009). Synergistic immunopharmacological effects of N-alkylamides in *Echinacea purpurea* herbal extracts. *International immunopharmacology*, 9(7), 850–858.
5. Cunha, J, Carlini EA, Pereira AE, et al. (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 21(3), 175–185.
6. Dall'Acqua S, Perissutti B, Grabnar I, et al. (2015). Pharmacokinetics and immunomodulatory effect of lipophilic *Echinacea* extract formulated in softgel capsules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 97, 8–14.
7. Englund A, Morrison PD, Nottage J, et al. (2013). Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *Journal of psychopharmacology*, 27(1), 19–27.
8. Fidyk K, Fiedorowicz A, Strzdała L, Szumny A. (2016).  $\beta$ -caryophyllene and  $\beta$ -caryophyllene oxide—natural compounds of anticancer and analgesic properties. *Cancer Medicine*.
9. Guzman M, Duarte MJ, Blazquez C, et al. (2006). A pilot clinical study of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British journal of cancer*, 95(2), 197–203.
10. Hajdu Z, Nicolussi S, Rau M, et al. (2014). Identification of endocannabinoid system-modulating N-alkylamides from *Heliopsis helianthoides* var. *scabra* and *Lepidium meyenii*. *Journal of natural products*, 77(7), 1663–1669.
11. Haller J, Freund TF, Pelczar KG, et al. (2013). The anxiolytic potential and psychotropic side effects of an *echinacea* preparation in laboratory animals and healthy volunteers. *Phytotherapy Research*, 27(1), 54–61.
12. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, et al. (2005). An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*, 435(7045), 1108–1112.
13. Hohmann AG, Tsou K, Walker JM. (1998). Cannabinoid modulation of wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat by spinally administered WIN55, 212-2. *Neuroscience letters*, 257(3), 119–122.
14. Hohmann J, Rédei D, Forgo P, et al. (2011). Alkamides and a neolignan from *Echinacea purpurea* roots and the interaction of alkamides with G-protein-coupled cannabinoid receptors. *Phytochemistry*, 72(14), 1848–1853.
15. Ikeda H, Ikegami M, Kai M, Ohsawa M, Kamei J. (2013). Activation of spinal cannabinoid CB 2 receptors inhibits neuropathic pain in streptozotocin-induced diabetic mice. *Neuroscience*, 250, 446–454.
16. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al. (2010). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of pain and symptom management*, 39(2), 167–179.
17. Malek N, Kostrzewa M, Makuch W, et al. (2016). The multiplicity of spinal AA-5-HT anti-nociceptive action in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacological research*, 111, 251–263.
18. Malek N, Kucharczyk M, Starowicz K. (2014). Alterations in the anandamide metabolism in the development of neuropathic pain. *BioMed research international*, 2014.
19. McCormick M. (2017). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: The National Academies Press
20. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. (1998). An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature*, 395(6700), 381–383.
21. Nicolussi S, Viveros-Paredes JM, Gachet MS, et al. (2014). Guineensine is a novel inhibitor of endocannabinoid uptake showing cannabimimetic behavioral effects in BALB/c mice. *Pharmacological research*, 80, 52–65.
22. Nowak JZ, Zawilska JB. (2004). *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*. Wydawnictwo Naukowe PWN.
23. Ojha S, Javed H, Azimullah S, Haque ME (2016).  $\beta$ -Caryophyllene, a phytocannabinoid attenuates oxidative stress, neuroinflammation, glial activation, and salvages dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson disease. *Molecular and cellular biochemistry*, 418(1–2), 59–70.
24. Petrosino S, Palazzo E, de Novellis V, et al. (2007). Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology*, 52(2), 415–422.
25. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, de Fonseca FR. (2000). The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21(6), 218–224.

26. Robson P. (2001). Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *The British Journal of Psychiatry*, 178(2), 107–115.
27. Starowicz K, Di Marzo V. (2013). Non-psychotropic analgesic drugs from the endocannabinoid system: “magic bullet” or “multiple-target” strategies?. *European journal of pharmacology*, 716(1), 41–53.
28. Starowicz K, Malek N, Przewlocka B. (2013). Cannabinoid receptors and pain. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*, 2(3), 121–132.
29. Sugiura T. (2008). Biosynthesis of anandamide and 2-arachidonoylglycerol. In *Cannabinoids and the Brain* (pp. 15–30). Springer US.
30. Sviženská I, Dubový P, Šulcová A. (2008). Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures—a short review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(4), 501–511.
31. Touw, M. (1981). The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *Journal of psychoactive drugs*, 13(1), 23–34.
32. Vaughan CW, McGregor IS, Christie MJ. (1999). Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. *British journal of pharmacology*, 127(4), 935–940.
33. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sañudo-Peña MC. (1999). Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(21), 12198–12203.

Jakub Mlost, Magdalena Kostrzewa, Katarzyna Starowicz – Instytut Farmakologii PAN, Zakład Farmakologii Bólu, Pracownia Patofizjologii Bólu, Kraków. Dr hab. Katarzyna Starowicz. Email: starow@if-pan.krakow.pl

## JAK BARDZO MOŻEMY PODGLĄDAĆ SWÓJ MÓZG I PO CO TO ROBIĆ?

Mariusz Stasiolek (Łódź)



### Streszczenie

To, co ukryte, budzi naszą ciekawość. W przypadku mózgu, dość szczelnie zamkniętego w czaszce, zainteresowanie podsyca mnogość jego funkcji. Mózg kieruje naszym ciałem, ale to nie wszystko - sprawia, że czujemy, myślimy, mamy wspomnienia. Jednak to wyrafinowane centrum dowodzenia jest również obiektem wielu problemów zdrowotnych. W takich sytuacjach na arenie pojawić się muszą lekarze, a wśród nich neurologi i neurochirurdzy, których orężem, oprócz szerokiej wiedzy i młoteczka neurologicznego lub skalpela, są badania obrazowe. Sposobów podglądania mózgu jest wiele i coraz więcej – możemy skorzystać z tomografii komputerowej, która w przeciągu kilkunastu sekund pokaże nam wnętrze czaszki. Jeśli potrzebujemy bardziej szczegółowych obrazów i mamy więcej czasu możemy posłużyć się rezonansem magnetycznym. Technika ta pozwala ocenić nie tylko strukturę mózgu, ale również jego czynność (dzięki funkcjonalnemu rezonansowi magnetycznemu) czy też szlaki połączeń pomiędzy poszczególnymi jego obszarami (dzięki traktografii), a nawet skład biochemiczny (dzięki spektroskopii). Toczące się w mózgu procesy, nawet na poziomie molekularnym, możemy również analizować na podstawie wyników badań radioizotopowych (np. PET – pozytonowej tomografii emisyjnej). Wachlarz możliwości ciągle rośnie, a wraz z nim nadzieja na poznanie kolejnych tajemnic ludzkiego mózgu i wykorzystanie tej wiedzy dla dobra człowieka.

Artykuł ten jest ilustrowanym przeglądem wybranych technik diagnostycznych, z jakich korzystamy na co dzień w praktyce klinicznej. W świecie, w którym medycyna coraz intensywniej wkracza w życie przeciętnego człowieka, podstawowa wiedza na ich temat może rozwiać wiele wątpliwości i przygotować do położenia się na ruchomym łóżku wjeżdżającym do środka tuby tomografu czy rezonansu magnetycznego.