



# e d i t o r i a l

Lumír Ondřej Hanuš

## Vážení čtenáři,

ohlédneme-li se trochu zpět a začneme listovat historií konopí (*Cannabis sativa* L.), které bylo pro jedny odjakživa lékem, pro druhé průmyslovou plodinou a pro jiné zase drogou, s radostí zjišťujeme, že Palackého univerzita v Olomouci hrála spolu s dalšími univerzitami v naší zemi významnou roli v novodobém výzkumu konopí. Na mysli samozřejmě máme novodobý vědecký výzkum, který na sklonku 19. a do poloviny 20. století byl ještě v plenkách.

S velkým uznáním vzpomínáme na tři významné osobnosti Palackého univerzity, které se o propagaci této univerzity ve světě zasloužili. Profesor Jan Kabelík, nestor českých hygieniků, vždy udivoval rozsahem svých vědomostí. I v pokročilém věku měl nápadů, podle nichž by mohly dělat výzkumy desítky odborníků. On také zahájil systematický průzkum flóry našeho podnebného pásma na obsah látek s antibakteriálním účinkem. Touto cestou pak došli po zpracování více nežli tři tisíc rostlin až ke konopí. Po zjištění antibakteriálních účinků extraktů bylo konopí podrobeno důkladnějšímu výzkumu. Ne nadarmo – vyvolalo v lékařství náležitý zájem. Tato skutečnost

je poučným příkladem, jak účinná léčivá rostlina, známá již od starověku, byla koncem 19. století opuštěna a zapomenuta.

Profesor Zdeněk Krejčí se pustil do dalších výzkumů s nebývalou vervou. Již v roce 1950 obhájil na Masarykově univerzitě v Brně svoji dizertační práci na toto téma, vypracoval ji však na Hygienickém ústavu Lékařské fakulty Palackého univerzity v Olomouci. Antibakteriální účinky konopí mu nedaly spát a zatoužil po jediném – izolovat a identifikovat v konopí látku, která je za ně zodpovědná. Tuto snahu dotáhl do úspěšného konce. Profesora Františka Šantavého snad není třeba nikomu představovat. Skromný a cílevědomý vědec již od počátku své kariéry. Profesor Krejčí se s ním spojil a společně dotáhli izolaci a identifikaci antibakteriálně účinné látky do plného určení její struktury. Kanabidiolová kyselina, jak tuto látku nazvali, byla první kanabinoidní kyselinou vůbec, která kdy byla z konopí izolována. A nespokojil se jen s tím. Sám dokázal určit jako první na světě absolutní konfiguraci  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinolu ( $\Delta^9$ -THC), psychoaktivně účinné látky z konopí (či chcete-li jeho produktů, hašiše a marihuany), která má účinky nejen psychoaktivní, ale i léčivé (antiemetické).



Tři velké osobnosti, které dokázaly dělat velké objevy ve skromných podmínkách. Těžko říci, jak by bývali ovlivnili výzkum ve světě, kdyby ke své práci měli ideální podmínky.

Již v roce 1954 proběhla na Palackého univerzitě v Olomouci vědecká konference, kde všichni tři výše uvedení přednesli své příspěvky. Kromě nich zde Klabusay a Lenfeld referovali o farmakodynamických účincích látek z konopí – analgetickém, antikonvulzivním, místně anestetickém, o toxicitě, místní snášenlivosti a vlivu na krevní tlak. Soldán uvedl léčebné výsledky při aplikaci ve stomatologii (herpes labialis a jiné ústní afekce). Šimek a jeho spolupracovníci použili extrakty v konzervační stomatologii. Hubáček referoval o účinku látek z konopí v otorinolaryngologii. Navrátil se ve svém příspěvku zabýval léčbou chronických středoušních zánětů. Proček přednesl předběžné sdělení o lokálním účinku konopí při léčbě specifických píštělí a nakonec Šírek rozsáhle referoval o významu konopného semence v terapii tuberkulózy. Všechny tyto referáty byly v následujícím roce publikovány v českém jazyce s ruským, anglickým a německým souhrnem, čímž se staly světu dostupnými. Není pochyb o tom, že právě tyto průkopnické práce měly na svoji dobu obrovský význam a ovlivnily pohled na konopí z léčebného hlediska. Vždyť právě po tomto velice plodném „olomouckém“ období začal rozmach výzkumu konopí v celém světě – jak v chemii, tak i v lékařství.

Výzkum konopí zastihl Lumíra Hanuš ještě jako studenta posledního ročníku Přírodovědecké fakulty Palackého univerzity. Štěstím bylo, že se v roce 1971 setkal s profesorem Krejčím. V té době pracovali především na izolaci a identifikaci obsahových látek konopí a jeho produktů, hašiše a marihuany. I když byly občas produkty konopí na naší hranici zadrženy, nepředstavovaly tenkrát u naší populace žádný problém. Hanuš tehdy konopí pěstoval pro výzkumné účely na dvou pozemcích. Tehdejší

mládež nedokázala poznat, o jakou rostlinu jde, a tak se s žádnými problémy nesetkal. V roce 1978 - 1979 byl Hanuš pozván na Farmaceutickou fakultu Mississippské univerzity a mohl tak navázat na úspěšné vědce z Palackého univerzity. Věnoval se izolaci, identifikaci a kvantitativnímu stanovení některých látek. V necelých dalších deseti letech byla chemie konopí prakticky uzavřena a bylo na farmakologických, aby mohli jednotlivé izolované látky prozkoumat. Tento výzkum vlastně probíhá až do dnešní doby.

Bylo zřejmé, že s rozmachem přístrojové techniky a vědeckých znalostí půjde výzkum konopí rychle kupředu. A šel! Obrovským zlomem ve výzkumu a jeho možnostech bylo zjištění kanabinoidního receptoru v mozku, na který se váže psychoaktivní látka z konopí (ta je mimochodem i cenným lékem). To bylo v roce 1988. Náhoda chtěla tomu, že o rok později se nám otevřely západní hranice a jeden z předních světových vědců na konopí, profesor Raphael Mechoulam z Hebrejské univerzity v Jeruzalémě, pozval Hanuše k ročnímu pobytu. Chtěl, aby se pokusil z mozku izolovat látku, která se váže na kanabinoidní receptor. Když po roce intenzivní práce byl tým stále na začátku, začali zvažovat, zda pokračovat dále. Hanuš tehdy požádal ještě o další rok pobytu, což se oběma stranám vyplatilo. Dne 24. března 1992 se mu konečně podařilo tuto látku z mozku izolovat a nazvali ji anandamid. Takový výzkum není výzkumem jediného pracovníka. Každý do něj vloží svůj um, své odborné pole. Části takové mozaiky se složí dohromady a výsledek je na světě. Je skvělé, že se podařilo navázat na práci vědců z Palackého univerzity a šířit její dobré jméno ve světě dál.

Objev anandamidu, který byl publikován koncem roku 1992 v Science, byl vlastně jakýmsi startovním můstkem k dalším výsledkům. Velká citovanost této práce (k 7. únoru 2005 celkem 1464krát) i množství prací zabývajících

cích se anandamidem (k témuž datu celkem 1685 publikovaných prací) naznačily, že jsme se vydali správným směrem. Hanuš tak v Jeruzalémě pokračoval v úspěšně započatém výzkumu. Postupně vědecký tým nalezl v mozku další čtyři endogenní kanabinoidy (homo- $\gamma$ -linolenoyletanolamid, 7,10,13,16-docosatetraenoylethanolamid, 2-arachidonoyl glycerol a noladin éter).

Objev periferního kanabinoidního receptoru vlivl vzhledem k problémům, které dělají zákonodárci s konopím, novou nadějí pro léčebné využití konopí, jeho obsahových látek a jejich derivátů. Na celém světě se rozběhl výzkum na plné obrátky. My jsme připravovali deriváty jak kanabinoidních látek, tak i endokanabinoidů. Podařilo se nám objevit specifického agonistu pro periferní kanabinoidní receptor, nazvaný HU-308. Zjistili jsme neuroprotektivní účinek endokanabinoidu (2-AG) při zranění mozku. Všechna naše snaha směřuje k léčebnému využití konopí. Obrovské množství publikací na toto téma po celém světě dnes bezesporu jasně potvrzuje, že konopí je významná léčivá rostlina. Výsledky výzkumu lze využít v praktické léčbě – rakoviny, AIDS, glaukomu, roztroušené sklerózy, epilepsie, dystonie, Huntingtonovy choroby, Parkinsonovy choroby, Tourettova syndromu, Alzheimerovy nemoci, reumatoidní artritidy, významné jsou analgetické, neuroprotektivní či antibakteriální účinky konopí.

Je zjevné, že léčebný význam konopí byl dostatečně vědecky prokázán a zvolna se jeho použití v řadě zemí začíná uvolňovat. Bylo by smutnou skutečností, kdyby v zemi, jejíž vědci přispěli podstatnou měrou k celosvětovému výzkumu a z velké míry jej vlastně iniciovali, nebyl pro léčebné využití konopí vytvořen přijatelný a adekvátní legislativní rámec. Nelze přitom samozřejmě opomíjet rizika, která jsou spojena s nekontrolovaným užíváním konopí mimo rámec medicíny. Bylo by však současně fatální chy-

bou brzdit či jakkoli omezovat rozvoj medicínského, v současnosti již také klinického výzkumu léčebného využití látek v konopí a zejména pak látek připravených synteticky a vysoce selektivních jen k určitým kanabinoidním receptorům, které pro mnoho nemocných představují velikou nadějí.

V současnosti je tradice výzkumu konopných drog na Palackého univerzitě dále rozvíjena. Podařilo se realizovat první výzkumné studie zaměřené na psychosociální charakteristiky dnešních uživatelů konopných drog a postupně se tak při tamní Katedře psychologie Filozofické fakulty formuje malý výzkumný tým věnující se systematicky výzkumu užívání a uživatelů konopných drog. Porozumět tomu, co a jak vede dnešní mladé lidi k užívání konopných drog a porozumět vzorcům rizikového chování ve vztahu k užívání těchto látek je klíčové pro další rozvoj efektivních preventivních opatření. Současně s tím se tento typ výzkumů stává stále významnějším z klinického hlediska, neboť se bohužel stále častěji setkáváme také s negativními důsledky nárůstu oblíbenosti této skupiny látek. Opomenout v tomto kontextu nelze ani skutečnost, že otázka vlivu užívání konopných drog na člověka není otázkou uzavřenou a že moderní klinický výzkum má před sebou ještě mnoho nelehkých úkolů.

Výzkumnému týmu se podařilo provést detailní zmapování rozsahu užívání konopných drog v ČR, které je prováděno prostřednictvím mezioborově pojatých studií. Díky tomu dnes máme velmi dobrou znalost o vzorcích užívání, drogovém černém trhu, rozsahu užívání v různých věkových a sociálních skupinách atd. Prvních úspěchů se podařilo dosáhnout také v klinickém výzkumu. Prostřednictvím kvalitativní analýzy fenomenologické deskripce intoxikace byla doplněna diagnostická vodítka. Výzkumně byla otevřena otázka existence a diagnostiky tzv. amotivačního syndromu



uživatelů konopných drog. V současnosti se výzkumný tým zaměřuje především na oblast výzkumu vlivu konopí na kognitivní funkce a vztah mezi rizikovým chováním a osobnostními charakteristikami uživatelů.

Ani brněnská Masarykova univerzita nezůstala zmíněné výzkumné tradici nic dlužná, a tak je při tamním Farmakologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity systematicky rozvíjen biologický výzkum, který byl iniciován zejména objevem endokannabinoidů anandamidu a noladinu a brzkým laskavým poskytnutím jejich vzorků jeruzalémskou laboratoří. V Brně je však kanabinoidní výzkum orientován především na ověřování farmakologických mechanismů, které jsou předpokládaným zdrojem oněch méně příznivých vlivů kanabinoidů, tj. účasti při vzniku závislosti ať již na vlastní kanabinoid, či senzitivaci kanabinoidy k účinkům jiných látek vyvolávajících závislost (např. metamfetamin, morfin). Využívány jsou behaviorální zvířecí modely umožňující sledování změn sociálního a lokomočně-pátracího chování, změny příjmu drog při nabídnuté možnosti samoaplikace a vliv na imunologickou funkci fagocytární aktivity leukocytů u hlodavců. Výsledky ukázaly, že různé kanabinoidy s výraznou afinitou k CB1 receptoru vyvolávají inhibici agresivity u agresivních myší, zatímco u zvířat plachých působí agresogenně. Premedikace opakovaným podáním agonisty kanabinoidních receptorů CB1 metanandamidem vyvolala u myší zkříženou senzitivaci k behaviorálním účinkům metamfetaminu zcela obdobnou jako při premedikaci metamfetaminem. Efekt byl prokázán jak v modelu „open field“, kde se senzitivace projevila zvýšením lokomotorické aktivity, tak v modelu agonistického chování, kde senzitivace prohlubovala antiagresivní účinky metamfetaminu. Naopak antagonist CB1 receptorů AM 251 rozvoj senzitivace k metamfetaminu signifikantně potlačoval. Tyto výsledky potvrdily funkční interakci mezi endokana-

binoidním systémem a metamfetaminovými mozkovými mechanismy, což podporuje hypotézu, že by užívání kanabinoidů mohlo zvyšovat neurochemickou vulnerabilitu k užívání jiných drog. Kromě toho byl u myší premedikovaných metamfetaminem a antagonistou kanabinoidních receptorů AM 251 zaznamenán signifikantně nižší přírůstek hmotnosti. Navíc korelují výsledky s klinickými zkušenostmi zvýšeného apetitu při působení kanabinoidních agonistů, a tak svědčí pro účast endokannabinoidního systému v regulaci příjmu potravy. Zároveň naznačují, že antagonisté CB1 receptorů mohou být potenciálními anorektiky. Při vlivu smíšených agonistů kanabinoidních receptorů CB1/CB2 na fagocytární aktivitu leukocytů byl opakovaně prokázán bifázický účinek, stimulační v nízkých a inhibiční ve vyšších dávkách. Členkám farmakologického týmu byla udělena Cena Britské asociace pro psychofarmakologii za nejlepší preklinickou práci publikovanou v „Journal of Psychopharmacology“ v roce 2002: „Vinklerová J., Nováková J., Šulcová A. Inhibition of methamphetamine self-administration in rats by cannabinoid receptor antagonist AM 251. J. Psychopharmacol. 2002, 16(2), 139-143“. Práce rovněž potvrdila, že endokannabinoidní systém má v neurochemických procesech „systému odměny“ v mozku důležitou roli.

Nově vznikající obor adiktologie při 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze svým pojetím mezioborového přístupu, v němž se vzájemně propojují poznatky různých vědních oborů, tak může představovat velmi slibný impuls pro další budoucí rozvoj českého výzkumu a zejména jeho prosazení na mezinárodním poli.

**V Jeruzalémě, Brně a Praze 6. září 2004***Lumír Ondřej Hanuš*

Department of Medicinal Chemistry and  
Natural Products  
School of Pharmacy, Faculty of Medicine  
Hebrew University, Ein Kerem  
Jerusalem 91120,  
Israel

*Alexandra Šulcová*

Farmakologický ústav Lékařské fakulty  
Masarykova univerzita  
Joštova 12, 662 43 Brno  
Česká republika

*Michal Miovský*

Psychologický ústav Akademie věd ČR  
Husova 4, 110 00 Praha 1  
Česká republika

