

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra rostlinné výroby



Pěstování konopí (*Cannabis sativa* L.,
Cannabis indica L.) a využití jeho biologicky
aktivních látek v medicíně

Bakalářská práce

Autor práce: Zdeňka Kahánková

Vedoucí práce: prof. Ing. Karel Hamouz, CSc.

© 2016 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Pěstování konopí (*Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* L.) a využití jeho biologicky aktivních látek v medicíně" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 17. 4. 2016

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce panu prof. Ing. Karlu Hamouzovi, CSc. a své konzultantce paní Ing. Anežce Janatové za vstřícný přístup a cenné rady při konzultacích. Chtěla bych poděkovat i svým rodičům za trpělivost a podporu při studiu.

Pěstování konopí (*Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* L.) a využití jeho biologicky aktivních látek v medicíně

Souhrn

Konopí jako léčebný prostředek bylo užíváno od nepaměti. První dokumentovaný nález konopí užitého k léčebným účelům pochází z oblastí Číny a je datován do období 4 000 let př. n. l.

Rostliny konopí obsahují velké množství sekundárních metabolitů, které jsou biologicky aktivní. Mezi tyto látky patří kanabinoidy, enzymy, glykoproteiny, alkoholy, aldehydy, ketony, jednoduché kyseliny, mastné kyseliny, stereoidy, terpeny, fenoly, flavonoidy, vitaminy, pigmenty a další. Největší pozornost upoutal psychoaktivní kanabinoid tetrahydrokanabinol. Obsah této látky v rostlině určuje hranici mezi léčebným konopím a technickým konopím. Za technické konopí jsou považovány pouze ty rostliny, které mají obsah THC do 0,3 %.

Vnější vlivy hrají při pěstování konopí významnou roli v obsahu sekundárních metabolitů v jednotlivých rostlinách během jejich životního cyklu. Je proto nezbytné, aby pěstování konopí pro léčebné účely probíhalo v řízených pěstebních podmínkách. Dodržování standardizovaných podmínek umožňuje splňovat limity nutné pro jeho použití pro dané účely, ať už se jedná o výzkum anebo jeho užití k léčbě.

Velkým přelomem ve výzkumu byl objev kanabinoidních receptorů. Tento poznatek umožnil objasnit účinky kanabinoidů na jednotlivé tkáně. V současné době probíhá intenzivní výzkum syntetických ligandů kanabinoidních receptorů. Fytokanabinoidy, terpeny a další sekundární metabolity konopí vykazují synergistické působení, a proto by tyto látky neměly být zkoumány izolovaně, nýbrž by měly být brány jako celek. Lze předpokládat, že léčba kanabinoidy se stane standardním léčebným opatřením, které pomůže zmírnit průvodní nepříjemné příznaky onemocnění, popř. pacienta i vyléčit.

Klíčová slova: léčebné konopí, pěstování, kanabinoidy, terpeny, endokanabinoidní systém

Cultivation of Cannabis (*Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* L.) and the Use of Its' Biologically Active Substances in Medicine

Summary

Cannabis has been used as a medicine throughout the history. For the first time the therapeutic use of cannabis was documented in China, 4000 B.C.

The cannabis plants contain significant levels of biologically active secondary metabolites, such as cannabinoids, enzymes, glycoproteins, alcohols, aldehydes, ketones, simple acids, fatty acids, steroids, terpenes, phenols, flavonoids, vitamins, pigments, etc. Attention has been focused particularly on the cannabinoid expressing the psychoactive effects – tetrahydrocannabinol (THC). Concentration of this substance in the plant represents the difference between therapeutic and technical cannabis; technical cannabis has 0,3 % of THC and less.

The concentration of the secondary metabolites in the different stages of the life of the plant is strongly influenced by the external factors present during the cultivation. Due to this fact it is necessary to cultivate medical cannabis indoors, under strictly controlled cultivation conditions. Respecting the standardized conditions is key in order to fulfil the limits necessary for its following use in therapy and/or research.

The discovery of the cannabinoid receptors meant a breakthrough as it allowed the scientists to explain the effect of cannabis on specific tissues. An intense research of the synthetic ligands of cannabinoid receptors has been ongoing currently. Phytocannabinoids, terpenes and other secondary metabolites of cannabis express synergistic actions, meaning they should not be examined separately, but rather be considered a complex.

It can be assumed that the cannabinoid therapy will become a golden standard, which will help reduce the symptoms of the disease and even cure the patient.

Keywords: medical cannabis cultivation, cannabinoids, terpenes, endocannabinoid systém

Obsah

1 Úvod	7
2 Cíl	8
3 Literární přehled	9
3.1 <i>Cannabis sativa</i>	9
3.1.1 Historie konopí	9
3.1.2 Botanické zařazení a popis rostliny	11
3.1.3 Pěstování <i>Cannabis sativa</i> v právním řádu ČR	15
3.2 Pěstební systémy	16
3.2.1 Outdoor pěstování	17
3.2.2 Indoor pěstování	18
3.3 Biologicky aktivní látky v konopí	22
3.3.1 Kanabinoidy	22
3.3.2 Terpeny	25
3.3.3 Ostatní látky	26
3.4 Léčebné účinky konopí	27
3.4.1 Endokanabinoidní systém	27
3.4.2 Účinky kanabinoidů na tkáň	30
4 Závěr	36
5 Seznam použité literatury	37
6 Přílohy	40
7 Seznam použitých zkratk a symbolů	42
8 Seznam obrázků	44
9 Seznam tabulek	45
10 Seznam příloh	45

1 Úvod

Konopí seté (*Cannabis sativa* L.) má několika tisíciletou historii. Jeho využití je široké. Pro svoje vlastnosti nachází využití v rozmanitých průmyslových odvětvích. Technické konopí je pěstováno nejen jako přadná rostlina pro textilní průmysl, ale je přidáváno jako surovina při výrobě ve stavebním a papírenském průmyslu. Konopná semena jsou používána jako surovina na výrobu konopného oleje a z důvodu optimálního nutričního složení nachází uplatnění i ve výživě lidí a zvířat.

V posledních desetiletích se konopí dostává do popředí především pro svoje obsahové látky a jejich účinky. Tyto sekundární metabolity se staly předmětem výzkumu mnoha vědeckých týmů na celém světě. Očekává se, že odborné studie a výzkum napomohou uvedení preparátů z konopí do léčebné praxe především v oblasti léčby bolesti. Hlavní složkou vzbuzující pozornost nejen odborníků, ale i veřejnosti je rostlinný kanabinoid tetrahydrokanabinol (THC).

Obsah této látky určuje, zda se jedná o konopí pěstované pro technické nebo léčebné účely. Mezníkem určujícím do jaké skupiny daný typ spadá, je obsah THC v množství 0,3 %. Pokud je obsah THC nad 0,3 %, je tento typ řazen mezi konopí pěstované pro léčebné účely.

Při dodržení pěstebních podmínek jsou rostliny *Cannabis sativa* nenáročné na pěstování. Je nutné tyto podmínky dodržet především při pěstování konopí pro léčebné účely, neboť jimi lze ovlivnit množství obsahových látek v rostlině. Výsledný produkt musí splňovat přísná kritéria při testování, aby mohl být prostřednictvím lékáren distribuován ke koncovým uživatelům.

2 Cíl

Na základě studia odborné vědecké literatury vytvořit přehled pěstebních systémů konopí a biologicky aktivních látek v konopí s podrobným popisem jejich chemismu a mechanismů účinků při léčbě indikací, na které by mělo být léčebné konopí v ČR předepisováno.

3 Literární přehled

3.1 *Cannabis sativa*

3.1.1 Historie konopí

Užívání konopí sahá hluboko do historie. Datuje se období až 10 000 let př. n. l. (Miovský et al., 2008). Někteří autoři uvádí její využití jako přadné rostliny do doby před 18 000 lety na území dnešní Moravy (Hanuš, 2012). Geografické průzkumy ukazují, že teplomilné konopí pochází z oblastí stepí Střední Asie, konkrétně Mongolska a Jižní Sibíře. Dále se pak šířilo do oblastí Číny, kdy první dokumentovaný nález konopí užitého jako léčiva se datuje do období až 4 000 let př. n. l. Bylo použito jako anestetikum při chirurgické operaci.

Na základě vědeckého zkoumání archeologického nálezů velkého počtu hliněných hřbitovních figurek z Turpanu v oblasti Sin-ťiang v Číně pocházejících z období 3. až 9. století př. n. l. bylo zjištěno, že konopná vlákna byla využívána pro výrobu dekorativních předmětů (Chen et al., 2014).

Stejně tak byl popsán nález 2 700 let starého hrobu šamana v oblasti Turpanu. Předměty z pohřebiště byly podrobeny analýzám a pomocí metody PCR (polymerázová řetězová reakce) byl detekován tetrahydrokanabinol (THC) a jeho metabolity ve dvou samostatných nukleotidových polymorfismech. Tyto výsledky vedou k úvaze, že konopí mohlo být užíváno jako farmakologicky účinný prostředek anebo jako psychotropní látka napomáhající procesu věštění (Russo et al., 2008).

Konopí se poté šířilo do Koreje a Japonska (asi 2 000 let př. n. l.). V důsledku válečných tažení a bojů na asijském kontinentu se konopí dostalo Hedvábnou stezkou na Blízký východ a do východní Evropy (Warf, 2014).

Před asi 3 000 lety vládli na Středním Východě Asyřané, po kterých se dochovaly hliněné tabulky z doby 650 let př. n. l. se záznamy jejich lékopisu, ve kterém se dají najít poznámky o konopí.

Z Himalájí bylo konopí přeneseno do Indie, kde pěstování konopí a užívání marihuany zažilo největší rozkvět a tato dlouhá tradice přetrvává dodnes. V indické posvátné knize Atharvaveda je konopí zmiňováno jako jedna z pěti královských rostlin zbavující úzkosti a bránící onemocnění (Warf, 2014).

V Egyptě se dochoval tzv. Ebersův papyrus, ve kterém je zmíněná rostlina pojmenovaná *shm-shm-tu* a dle souvislostí se předpokládá, že by se mohlo jednat o konopí.

Z dochovaných záznamů lze vyčíst, že ve 3. století našeho letopočtu římský císař Aurelián uvalil na egyptské konopí daň (Miovský et al., 2008).

Asijský kočovný kmen Skythů se usadil asi v 8. století př. n. l. ve stepní části Krymu a při Azovském pobřeží (dnešní Ukrajina). Přes řecké kolonie na pobřeží Černého moře měli kontakt na civilizaci starověkých Řeků. Skythy zmiňuje řecký filozof a historik Hérodotos z Halikarnassu, který popisuje konopí, které se pěstuje v zemi skythské. Lze říci, že ve středověku bylo konopí rozšířené po celém světě.

Po objevení Ameriky v roce 1492 bylo dovezeno konopí z Evropy jako přadná rostlina. Spolu s dovozem otroků z Afriky proniká do Ameriky jako látka s účinky na psychiku. Užívání konopí se zvýšilo i tím, že se rozšířila forma jeho užívání kouřením.

Do 20. století jsou písemné zmínky o psychoaktivních účincích konopí minimální. Může to být způsobeno i velkou oblibou piva a vína charakteristickou pro tuto dobu. Je možné, že jejich konzumace nejspíš upozadila užívání konopí (Warf, 2014).

V roce 1899 skupina kolem Thomase Barlova Wooda jako první izolovala kanabinoidní látku, která byla pojmenována jako kanabinol (CBN). Strukturu této látky určil v roce 1932 Robert Sidney Cahn (Hanuš, 2012).

Dne 10. prosince 1954 byla uskutečněna v Olomouci vědecká konference vysokých škol. Zazněly zde přednášky na téma Konopí jako lék a následně byly v příštím roce publikovány v Acta Universitatis Palackianae Olomucensis (Warf, 2014).

V roce 1955 Jan Kabelík, Zdeněk Krejčí a František Šantavý izolovali první kanabinoidní kyselinu, kyselinu kanabidiolovou, která vykazovala aktivitu proti gram pozitivním bakteriím. Ve Fakultní nemocnici v Olomouci byla tinktura z konopí léčebně používána na infekce způsobené virem herpes simplex a varicella zoster. Rovněž našla uplatnění při ošetřování dekubitů u imobilních pacientů (Hanuš, 2012).

Na počátku 20. století bylo konopí považováno za nevýznamné. Konopí začalo nabývat na významu s jeho zaváděním do legislativy, jakožto látky s psychotropním účinkem a následným zpřísněním této legislativy.

V roce 1999 vstupuje v České republice v platnost zákon, který umožňuje stíhání každého, kdo drží jakoukoliv ilegální drogu včetně marihuany, i pro vlastní potřebu. Dle rekodifikace Trestního řádu v roce 2005, se ilegální drogy dělí na dvě skupiny, z nichž jedna představuje konopné látky a druhá pak látky ostatní. Tyto dvě skupiny se liší v postihu za jejich výrobu, distribuci, držení a užívání pro vlastní potřebu (Miovský et al., 2008).

V roce 2010 byl pořádán v Poslanecké sněmovně Parlamentu České republiky seminář o konopí. Na tomto semináři vystoupil jako hlavní host profesor Hebrejské univerzity v Jeruzalémě Lumír Ondřej Hanuš. Popsal legislativní podmínky pěstování, preskripcí a užívání medicínálního konopí v Izraeli (Kršiak, 2012).

Dne 15. prosince 2015 byl v Praze otevřen Mezinárodní institut pro konopí a kanabinoidy (International Cannabis and Cannabinoids Institute-ICCI). Na výzkumech prováděných ICCI se bude podílet i světově uznávaný odborník na problematiku konopí profesor Lumír Ondřej Hanuš z Hebrejské univerzity v Jeruzalémě a dále i vědečtí pracovníci z Univerzity Karlovy (CUNI), z Českého vysokého učení technického v Praze (ČVUT), z Masarykova onkologického ústavu (MOÚ), z Vysoké školy chemicko-technologické v Praze (VŠCHT), z Masarykovy univerzity (MUNI), z Univerzity Palackého v Olomouci (UPOL) a v neposlední řadě i z České zemědělské univerzity v Praze (ČZU).

3.1.2 Botanické zařazení a popis rostliny

Konopí seté a chmel otáčivý se řadí do čeledi *Cannabaceae* (konopovité). Konopí seté (*Cannabis sativa* L.) bylo poprvé odborně popsáno v roce 1737 švédským botanikem Carlem Linné. Téměř o půl století později byl v roce 1785 popsán Jeanem Baptistou de Lamarckem ve východní Indii další druh konopí-*Cannabis indica* L. V roce 1924 objevil ruský botanik D. E. Janischewsky třetí druh konopí, který pojmenoval jako *Cannabis ruderalis* (Miovský et al., 2008). K dalším druhům někteří autoři řadí i *Cannabis chinensis*, které je ale spíše považováno za odrůdu indického konopí (Holland et al., 2014). V současné době se ve výzkumu identifikují rostliny konopí jako druh *Cannabis sativa* L., které se diferencují na kmeny „čistá sativa“, „převážně sativa“, „hybrid sativa/indica“, „převážně indica“, „čistá indica“ a „ruderalní hybrid“. Kmeny indica jsou spíše rané kmeny a sklizeň lze provádět po 100 dnech od výsevu, zatímco kmeny sativa jsou spíše pozdní a jejich sklizeň nastává v průměru o 30 dní později (Casano et al., 2011).

Konopí je rychle rostoucí, jednoletá, dvoudomá kvetoucí bylina (Holland et al., 2014). Samčí rostliny jsou spíše vyšší a štíhlejší v porovnání se samičími rostlinami. Stonkem je vzpřímená lodyha, jejíž výška je značně závislá na druhu, odrůdě a pěstebních podmínkách. Rozmezí délky stonku je značné, pohybuje se od 20 centimetrů až do 6 metrů, nicméně výška většiny rostlin se pohybuje v rozmezí od 1 do 3 metrů (Bovens et al., 2009). Konopí má rovný, kulovitý kořen s postranními vlásečnicovými kořínky, které se významně podílejí na výživě a vývoji rostliny. Rozvoj kořenového systému je ovlivněn nejen hloubkou a hustotou výsadby, ale i kvalitou půdy

a hladinou spodní vody. Pokud je tato hladina nízká, může kořen sahat i do více jak 2metrové hloubky naproti tomu při vysoké hladině spodní vody dorůstá pouze 40 cm (Miovský, 2008). Dobře rozvinutý kořenový systém může plnit i protierozní funkci.

Síla stonku se pohybuje v rozmezí od 3 mm do 60 mm. Podle typu konopí může být stoněk v horní části čtyřhranný až šestihranný, přičemž jsou hrany směrem k vrcholu zvýrazněny. Počet internodií se pohybuje mezi 7 až 15. Před nakvétáním jsou stonky samčích rostlin delší, štíhlejší a světlejší a lze je tak odlišit od samičích rostlin. Stoněk je složen z lýka, dřeva a dřeně. Na povrchu stonku se nalézá epidermis krytá kutikulou, která chrání rostlinu před nepříznivými vnějšími vlivy. Základ lýkové části tvoří parenchym a kolenchym. Parenchym je umístěn nejen pod pokožkou, ale i v hlubších vrstvách, kde tvoří parenchym sekundárního původu. Kolenchym patří mezi mechanická pletiva a jeho funkcí je zvýšit pevnost a pružnost stonků, což lze pozorovat především v mladých rostlinách a vrcholových stoncích, kde se vyskytuje nejvíce. Sklerenchym je také řazen mezi mechanická pletiva. Neobsahuje mezibuněčné prostory a tvoří sklerenchymatické pochvy cévních svazků. Chrání rostlinu před zlomením, přetrhnutím či býložravci a tvoří bariéru před některými patogeny. Kambium tvoří dělivé pletivo mezi lýkovou a dřevní částí stonku, která se označuje jako pazdeří. Směrem k povrchu tvoří sekundární lýko a směrem do středu pak sekundární dřevo. Zdřevnatělý parenchym zaujímá 1/2 až 2/3 objemu stonku a tím tvoří jeho hlavní část. Stonková dřeň ve slabých pramenech proniká až ke kambiu a je málo vyvinutá. To představuje výhodu při zpracování na vlákno, neboť se nachází vně stonku.

Listy jsou dlanitě členité kopinatého tvaru s pilovitými okraji. Jsou 3 až 13četné (Miovský et al., 2008), někteří autoři uvádí, že u rostliny v plném růstu jsou listy obvykle 9četné (Adams, 2012). Děložní listy jsou jednoduché a podlouhlé. Brzy po vzejití opadávají a tvoří první kolénko (Miovský et al., 2008). Olistění není příliš husté a denní světlo proniká až k zemi. Při dozrávání dochází odspodu k žloutnutí a opadu listů.



Obrázek 1: Žláznaté trichomy rostliny *Cannabis sativa*

Žláznaté trichomy jsou výčnělky tvořené epidermálními buňkami. Je to váček pokrytý kutikulou. Uvnitř váčku dochází k hromadění sekretu, který obsahuje látky vyznačující se širokou chemickou rozmanitostí a pro své terapeutické vlastnosti mohou najít uplatnění v medicíně i lidovém léčitelství. Žláznaté trichomy jsou složeny z hlavičky a stopky. U konopných rostlin lze rozlišit 3 druhy těchto trichomů. Nejmenší z nich jsou bulbózní trichomy. V jejich subkutikulárním prostoru se hromadí pryskyřice. Dalším typem trichomů jsou kulovité přirostlé trichomy. Vylučují kanabinoidy a další sekundární metabolity jako jsou lipidy, vosky, fenypropanoidy, flavonoidy, metylketony a terpenoidy (Champagne et Boutry, 2016). Nejhojnějším typem žláznatých trichomů u konopí jsou kulovité stopkaté, které se nalézají zejména v květenstvích samičích rostlin. Hlavičku tvoří řada sekrečních buněk obklopujících sekreční dutinu. Zde je produkována a skladována většina kanabinoidů. Žláznaté trichomy zcela chybí na kořenech a semenech, proto tyto orgány neobsahují kanabinoidy (Onofri et al., 2015). Trichomy chrání rostlinu před přehřátím, nadměrnou radiací a konzumací býložravci. Tvoří fyzickou překážku a znesnadňují uchycení a pohyb hmyzu a larev (Champagne et Boutry, 2016). Po narušení kutikulové vrstvy se obsah vylévá na povrch (Leggett, 2006). Žláznaté trichomy jsou hlavním orgánem biosyntézy kanabinoidů. Sekretovaná pryskyřice je amorfni polotuhá látka obsahující různě vysoké množství THC.

Rozmezí tohoto obsahu je velmi široké, pohybuje se od téměř nulových hodnot až k 15 % obsahu THC v outdoorových pěstebních systémech (Peč et Dušek, 2009), přičemž při způsobu pěstování indoorovou formou může tato pryskyřice dosahovat až k 30 %. Trichomy se mohou stát objektem zájmu genetického inženýrství s cílem vyšlechtit chemotypy se zvýšenou sekrecí sekundárních metabolitů (Champagne et Boutry, 2016).

Většina druhů konopí jsou dvoudomé, což značí existenci samčích a samičích rostlin. Vrcholky samičího květenství se nazývají marihuana a produkovaná pryskyřice je označována jako hašiš (Hanuš, 2012). Sušené květenství obsahuje 3 až 10 % THC (Peč et Dušek, 2009). Samičí květy se nachází v horní části rostliny, kde tvoří olistěné hrozny při bázi každého listu (Fišar, 2006). Tyto květy mají semeník s vysutým vajíčkem a dvěma bliznami. Pokud se pylové zrno uchyťí na blizně, dochází k oplodnění.

Samčí rostlina má květenství rozmístěna téměř po celé rostlině a vyrůstají na dlouhých stopkách z úžlabí listů. V době plného kvetení se květy otvírají a vypustí velmi lehký pyl, který je roznášen větrem až do vzdálenosti až 12 km a je schopný oplodnění 14 až 15 dnů po dozrání (Mioviský et al., 2008). Samčí rostliny kvetou o 7 až 10 dní dříve než samičí rostliny téhož druhu.

Plodem je vejčitá jednosemenná nažka. Rozměry semen jsou odlišné pro různé typy a odrůdy konopí. Od semen rostlin chmele (*Humulus lupulus* či *Humulus japonicus*) pocházejících ze stejné čeledě se dají snadno odlišit podle charakteristického mramorování (Bovens et al., 2009).

Z praxe jsou známy i oboupohlavní rostliny se samčími i samičími květy. Jedná se o hermafroditismus. Může být podmíněn geneticky anebo vlivem stresu, který působí rostlině zevní faktory při pěstování. Rostliny s nejednoznačným pohlavím se objevují více při tzv. indoor pěstování (Adams, 2012). Přirození hermafrodité jsou obvykle sterilní (Bovens et al., 2009), nicméně lze tuto změnu přisuzovat snaze rostliny zajistit si opylení i přes nepříznivé podmínky (Leggett, 2006). V současné době není výjimečný ani uměle navozený stav neplodnosti tzv. feminizace semen, která jsou ošetřena pomocí látek hormonální povahy anebo thiosíranem stříbrným (Casano et al., 2011)

Dalším typem jsou tzv. sinsemilla rostliny. Tento název je převzatý ze španělštiny a jeho význam je "bezsemenný". Jedná se o kultivační techniku, která zajišťuje, že všechny samčí rostliny jsou včas odstraněny, aby nemohlo dojít k oplodnění a tudíž v samičích rostlinách nedochází k tvorbě semen. Tímto dochází ke zvýšení výnosnosti a odpadá vybírání semen z konečného produktu (Adams, 2012). Tento způsob pěstování se praktikuje již od 70. let 20. století (Fišar, 2006).

Životní cyklus rostliny konopí se skládá ze dvou důležitých fází: fáze růstu a fáze kvetení. Fáze růstu začíná klíčením, kdy optimální podmínky jsou: teplota kolem 25 °C, relativní vlhkost 50 až 80 %, doba osvětlení 18 hodin. První se po otevření semene objeví klíček jako základ budoucího kořene, na opačné straně pak rostou děložní lístky (kotyledony) a rostlina začíná produkovat chlorofyl. Po kotyledonech se objeví první pár listů mající zatím jen po jednom lístku. Postupně se počet lístků zvyšuje. Listy dospělých rostlin jsou převážně 9četné, ale mohou být i vícečetné. Ve stadiu pětičetných listů je už kořenový systém dobře vyvinutý, což napomáhá dalšímu rychlému rozvoji rostliny. V této vegetativní fázi rychle přibývají listová patra a postranní větve rostou do délky, to následně zvyšuje nároky rostliny na dusík. Změnou světelné periody v poměru 12 hodin světla a 12 hodin tmy iniciujeme fázi kvetení. Během prvních dvou týdnů tohoto období se zrychlí růst, vzdálenosti mezi patry se zkracují, zatímco rostlina zdvojn- až ztrojnásobí svou velikost, mající před změnou fotoperiody. Během několika týdnů se tento růst zpomalí a objeví se květy. V této fázi začíná být rostlina náročná na fosfor a draslík. Rostlina přestává růst a začíná se objevovat charakteristický zápach pryskyřice, jejíž obsah se postupně zvyšuje. Květy se zvětšují a rostlina začíná dozrávat. Pestíky pomalu začínají hnědnout a zvyšuje se počet žlutých listů. Ve fázi, kdy jsou všechny pestíky hnědé, stonek zesiluje a dochází k opadu listů. Rostlina poté pomalu odumírá (Adams, 2012). Sklizeň průmyslového konopí na vlákno by měla probíhat na konci kvetení samičích rostlin, ještě před tvorbou semen (Bovens et al., 2009).

3.1.3 Pěstování *Cannabis sativa* v právním řádu České republiky

Dne 30. ledna 2013 vstoupil v České republice v platnost zákon č. 50/2013 Sb., kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a zákon č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon č. 50/2013 Sb.“). Následně byla vydána vyhláška č. 21/2013 Sb., kterou se stanovují podmínky pro předepisování, přípravu, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití.

K prvním pacientům v České republice se konopí dostává v prosinci 2014 a v říjnu 2015 dochází ke změně prováděcího předpisu na vyhlášku č. 236/2015 Sb., o stanovení podmínek pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití, která nabývá účinnosti dne 17. října

2015. Maximální měsíční limit se zvýšil z 30 na 180 gramů. Bylo zrušeno omezení formy podání a byl rozšířen seznam indikací pro preskripci léčebného konopí. Lékař musí na receptu uvést, zda se jedná o *Cannabis sativa* L. či *Cannabis indica* L., procentuální obsah THC a procentuální obsah CBD (kanabidiol) (SAKL, 2016).

Pěstování konopí setého pro léčebné použití v České republice upravuje zákon č. 50/2013 Sb. Konopí s obsahem THC vyšším než 0,3 % v České republice může pěstovat pouze držitel licence udělené Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL). Jejím udělení předchází výběrové řízení. Držitel této licence pro pěstování konopí pro léčebné použití musí mít i povolení k zacházení s návykovými látkami, které vydává Ministerstvo zdravotnictví.

Držitel licence je povinen zajistit pěstování a zpracování v krytých prostorách vhodných pro tento účel. Prostory, kde probíhá pěstování, sklizeň a zpracování, musí zabezpečit před zneužitím. Je nutné tuto veškerou činnost řádně zaprotokolovat a tyto protokoly o činnosti a další příslušnou dokumentaci poskytnout pověřeným pracovníkům SÚKL při kontrole, která musí být umožněna i bez předchozího ohlášení. Dále pak je držitel licence povinen zajistit uchovávání veškerého rostlinného odpadu v souladu se zákonem (SAKL, 2015).

Pěstování rostlin konopí setého s obsahem THC vyšším než 0,3 % pro vlastní potřebu je vždy protiprávní a postižitelné. Pokud se jedná o pěstování rostlin pro vlastní potřebu „v malém množství“, může být v přestupkovém řízení uložena pokuta až do 15 000 Kč (Jelínek et al., 2016). V tomto případě je hranice pro „malé množství“ 5 kusů rostlin. Při překročení tohoto počtu rostlin se tato skutečnost neřeší při přestupkovém řízení, ale výše trestu se odvíjí od velikosti rozsahu spáchaného činu. Trestem může být odnětí svobody až na pět let, peněžitý trest nebo propadnutí věci nebo jiné majetkové hodnoty.

Při organizovaném protizákonném pěstování konopí, dochází velmi často k ilegálním odběrům elektrické energie, protože indoorové pěstování je velmi náročné na její spotřebu.

Odhaduje se, že v České republice je 200 až 400 tisíc rekreačních uživatelů konopných drog. Tato skupina uživatelů může představovat riziko vzniku klinických komplikací při léčbě např. z důvodu vzniku závislosti (Mioviský et al., 2012).

3.2 Pěstební systémy

Úspěšnost pěstování konopí je ovlivněna několika faktory. Rostlina pochází ze sušších oblastí. Byla vyslovena hypotéza, že sucho může mít pozitivní vliv na zvýšení léčebného potenciálu rostliny a snižuje riziko onemocnění houbovými chorobami. Rostlina nemá ráda přemokření, neboť dochází ke hnití kořenů. Jílovité půdy a půdy s vysokou hladinou spodní

vody jsou proto nevyhovující. Písčité zeminy rychle vysychají, proto je nutná dobrá zvlaha. Nejlepší podmínky zajišťují hlinité zeminy, které nezadržují vodu. Různí autoři uvádějí lehce odlišné hodnoty optimálního pH půdy, nicméně lze říct, že pH půdy pro pěstování rostlin konopí se nachází mezi hodnotami 6 až 7. Průmyslové konopí lze pěstovat i na půdách s pH 7,8. Rostliny konopí preferují půdy bohaté na dusík, který potřebují nejvíce v růstové fázi. Ve fázi kvetení se potřeba dusíku snižuje a naopak stoupá potřeba fosforu a draslíku. Konopným rostlinám vyhovují teploty vzduchu v rozmezí 14 až 27 °C, jsou ale schopny krátkodobě snést i teploty okolo bodu mrazu. Relativní vlhkost vzduchu by se měla pohybovat mezi 50 až 80 %, ale v období kvetení by neměla přesáhnout 60 %. Vyšší relativní vlhkost vzduchu zvyšuje riziko napadení plísněmi.

Významným zevním faktorem, důležitým pro kvalitní růst konopí, je světlo a světelný cyklus (fotoperioda). Střídání světla a tmy a jejich vzájemný poměr je klíčový pro kvetení rostlin. Více než 15 hodin světla denně stimuluje růst rostliny, pokud se doba světla a tmy vyrovná, rostlina začne kvést (Adams, 2012).

Rozlišujeme dva základní systémy pěstování konopí. Jedná se o outdoor pěstování, což je nejstarší a nejrozšířenější technika pěstování, kdy jsou rostliny pěstovány ve volné půdě. Naproti tomu indoorový pěstební systém představuje náročnější způsob pěstování nejen z hlediska vstupních nákladů, ale i nároků na čas a péči. Ovšem jeho nespornou výhodou je regulace vnějších vlivů působících na rostlinu. Tímto je možné ovlivnit obsah biologicky aktivních látek v konopí i celkový výnos sklizně.

3.2.1 Outdoor pěstování

Jak již bylo zmíněno, tento způsob označuje pěstování ve volné půdě za účasti přirozeného slunečního světla. V klimatických podmínkách severní polokoule se výsev uskutečňuje většinou od března až do května a sklizeň probíhá od září do listopadu. Vhodnější je pěstovat rostliny z řízků než ze semen, protože hrozí špatné vzcházení v důsledku počasí anebo poškození hmyzem. V klimatických podmínkách České republiky se nedoporučuje vysazovat rostliny do volné půdy před 15. květnem z důvodu výskytu nočních nízkých teplot kolem bodu mrazu. Během roku se stihne většinou jen jedna sklizeň, blíže k rovníku lze zvládnout i 2 sklizně z jednoho pozemku (Leggett, 2006).

Na pěstování konopí outdoorovým způsobem se čím dál více podílí domácí pěstování. Drobní pěstitelé se snaží, aby jejich rostliny konopí zůstaly co nejvíce utajeny, a proto je někdy maskují jinými vzrůstnými druhy rostlin např. kukuřicí. Výhodou outdoor pěstování je nízká

nákladovost, menší nároky na čas při péči o rostliny, nevýhodou je pak nejistota sklizně, neboť nelze předvídat vývoj klimatických podmínek během vegetačního období.

Ze zahraničí jsou známy případy nelegálního pěstování konopí na veřejných pozemcích národních parků. V roce 2003 bylo v národním parku v Kentucky nalezeno a zničeno více než 200 tisíc rostlin a více než 400 tisíc rostlin v národních parcích Kalifornie. Pěstování na veřejných půdách se neomezuje jen na Spojené státy americké, ale podobné případy byly zaznamenány v Kanadě, Kolumbii a dalších částech světa. Největším ilegálním producentem konopí anebo produktů z něj je oblast Ketama v Maroku (Leggett, 2006).

3.2.2 Indoor pěstování

Indoor pěstování probíhá v uzavřené pěstírně. K výhodám tohoto způsobu pěstování se řadí zvýšení počtu sklizní během roku. Těch může být až šest ročně. Tím, že lze ovlivnit zevní faktory působící na růst a vývoj rostliny, lze pěstování konopí maximálně zefektivnit a dosáhnout tak lepšího výnosu.

Vhodné podmínky pro indoorové pěstování

Velmi důležitým faktorem pro pěstování je světlo, které se podílí na procesu fotosyntézy. Přirozené denní světlo nahrazujeme umělým tzv. kultivačním osvětlením. Světlo je viditelné záření o vlnových délkách 390 až 790 nm. Viditelné záření v oblasti vlnových délek 400 až 700 nm se označuje jako fotosynteticky aktivní záření (FAR).

Rostlina konopí se řadí mezi fakultativně krátkodenní druhy a potřebuje různé barvy světelného spektra v různých růstových fázích. Modré a červené spektrum vlnových délek rostlina využívá k fotosyntéze. Modrá barva ovlivňuje fototropismus a produkci růstových hormonů, má účinek i na morfogenetické procesy jako je tvorba květních orgánů. Červená složka světelného spektra je důležitá při kvetení rostlin. Intenzita světla má vliv na rychlost růstu, objem a kvalitu úrody. Je doporučováno nejméně 30 000 lm/m^2 . Při nižší intenzitě budou rostliny tvořit více listů a kvalita úrody bude nižší. Konopí je krátkodenní rostlina, a proto délka nepřerušené tmy určuje, kdy rostlina začne kvést. Konopí pro svůj růst potřebuje 18 hodin světla a 6 hodin tmy, ve fázi kvetení je optimální 12 hodin světla a 12 hodin tmy. Pro indoorové pěstování jsou vhodné halogenidové výbojky (MH) pro období fáze růstu a lampy se sodíkovou výbojkou (HPS), které díky červené části světelného spektra mají pozitivní vliv na tvorbu květů. Důležité je vhodné umístění rostliny, aby nebyla příliš blízko světelnému zdroji, který kromě světla produkuje i teplo a mohlo by dojít k popálení rostliny. Použití stínidel může zvýšit

produkci až o 25 %, neboť napomáhají zvýšit množství světla. Anodizovaná stínidla z hliníkového plechu odráží až o 20 % více světla. Doporučuje se použít hliníková stínidla tepaná, protože rozptylují světlo různými směry a tímto opatřením lze předcházet popálení rostlin.

Pro pěstování konopných rostlin jsou optimální teploty v rozmezí 20 až 25 °C. Při teplotách pod 15 °C se zastavuje metabolismus rostliny, naopak při teplotách nad 25 °C se metabolismus zvyšuje, což se projevuje i vyšší spotřebou vody, hnojiva a oxidu uhličitého (CO₂). Měření se provádí teploměrem. Při indoorovém pěstování se spíše vyskytují problémy s vyššími teplotami, neboť lampy ohřívají vzduch. Tyto potíže se dají řešit pomocí přívodních a odsávacích ventilátorů, které mimo chlazení podporují cirkulaci vzduchu. Ta je důležitá proto, aby průduchy rostlin zůstaly otevřené a mohla přes ně probíhat výměna plynů. Také prach může průduchy mechanicky uzavřít, a proto se doporučuje rostliny rosit vodou s neutrálním pH. Ventilátory by neměly být umístěny v blízkosti rostlin, aby nedocházelo k vysoušení listů.

Rozptyl relativní vlhkosti vzduchu při pěstování se pohybuje mezi 40 až 70 %. Nižší hodnoty zvyšují spotřebu vody a zároveň se zvyšuje odpařování vody rostlinou, ale to by při pěstování v umělém prostředí neměl být problém. Nižší relativní vlhkost vzduchu je žádoucí ve fázi kvetení, protože pomáhá eliminovat možné napadení a rozvoj plísní, které by mohly znehodnotit celou úrodu. Relativní vlhkost vzduchu lze zvýšit pomocí ultrazvukových zvlhčovačů vzduchu. Měření relativní vlhkosti vzduchu se provádí vlhkoměrem.

Zjednodušení péče o rostliny může napomoci zautomatizování regulace teploty a relativní vlhkosti vzduchu připojením termostatu a hygrometru.

Pro úspěšný průběh fotosyntézy je nezbytný dostatek CO₂. Při jeho nedostatku ve vzduchu dochází k zástavě fotosyntézy a odumření rostlin. Tento nedostatek může nastat během fotosyntézy, protože rostliny spotřebovávají a produkují kyslík (O₂) a CO₂, kdy ve světelné fázi tato spotřeba CO₂ převažuje nad jeho produkcí. Dostatečný přívod CO₂ lze zajistit pomocí ventilačního systému, kdy na jedné straně se přivádí do pěstebního systému čerstvý vzduch s obsahem CO₂ a na druhé straně pak odsáváním teplého vlhkého vzduchu se sníženým obsahem CO₂. Obohacení vzduchu CO₂ zvyšuje metabolismus rostliny a proto je nutné zajistit dostatečnou závlivku a osvětlení, aby nedošlo díky nedostatku jednoho z těchto faktorů k zastavení fotosyntézy.

Ve fázi kvetení vydává konopí velmi silný zápach, ten lze zmírnit použitím filtrů s aktivním uhlím, které zápach absorbuje (Adams, 2012). Mezi nejvýznamnější škůdce při pěstování rostlin konopí v indoorovém pěstebním systému řadíme svlušky, třásněnky a molice (Casano et al., 2011). Konopí vykazuje vysokou odolnost vůči virovým a bakteriálním chorobám, ale

má vysokou citlivost na rozvoj hub a plísní. Mezi nejčastější choroby konopí patří plíseň šedá (původcem je *Botrytis cinerea*), srpatka (původcem je *Fusarium oxysporum*) a onemocnění kořenů sazenic (původcem je *Pythium*) (Adams, 2012).

Pěstební substráty

Pro tento způsob pěstování je důležité zvolit vhodnou zeminu. Sledujeme tři důležité parametry a to: zrnitost, množství živin a hodnotu pH. Pěstebním substrátem by měla být homogenní směs nejčastěji rašeliny, perlitu a organického hnojiva (vermikompost, dřevěný popel, guano a další). Substrát by měl být propustný, provzdušněný a hodnota pH by měla být v rozmezí 6,5 až 7. K úpravě pH lze použít vápence. Rostliny je možné přihnojovat formou závlivky anebo aplikací na list, což je méně vhodné, protože stoupá relativní vlhkost vzduchu a zvyšuje se nebezpečí výskytu plísní.

Hydroponické pěstování

Při tomto typu pěstování probíhá životní cyklus rostlin v inertním prostředí převážně anorganického původu (keramzitové granule bez glazury, rokwool vyrobený z čediče a křemičitanů, vermikulit anebo kokosové vlákno). Tento substrát slouží jako mechanická opora rostlin. Hydroponické pěstování je označováno jako „kultivace bez půdy“. Kyslík a živiny jsou kořenům dodávány prostřednictvím živného roztoku, který je směsí vody a rozpuštěných minerálů. Hnojivo je pro kořeny dostupné ihned, takže nedochází k velkému rozvoji kořenů, jako je tomu u pěstování rostlin v zemině. Živný roztok by měl obsahovat základní prvky pro výživu rostlin. Je to především dusík (N), fosfor (P), draslík (K), vápník (Ca), hořčík (Mg), síra (S) a železo (Fe). Na trhu je široká nabídka komerčně vyráběných hnojiv s vhodnými poměry prvků pro různé fáze růstu a kvetení rostlin.

Aquaponie

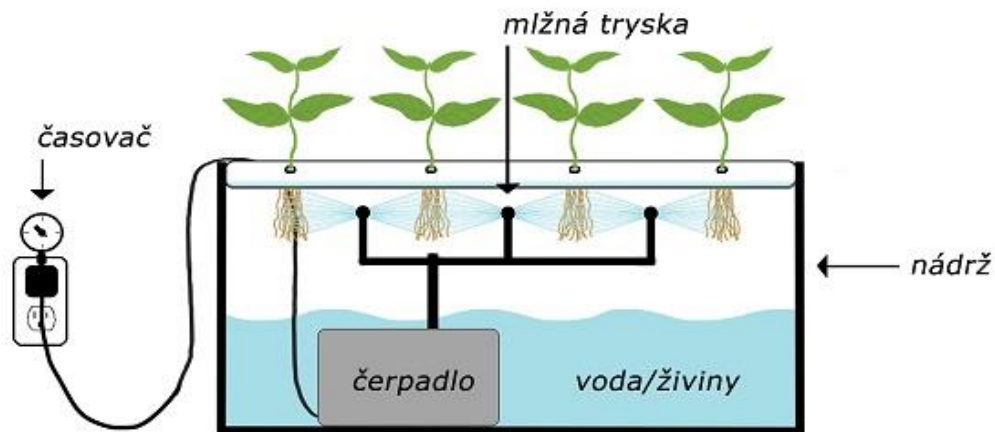
Jedná se o spojení akvaristiky a hydroponie, kdy hydroponická nádrž je nahrazena akváriem. Voda z akvária s tlejícími organickými zbytky je přiváděna k rostlinám, kde nitrifikační bakterie přemění toxický čpavek na dusičnany, které slouží k výživě rostlin. Takto vyčištěná voda se vrací zpět do akvária.

Bioponie

Zvláštní formou hydroponie je tzv. bioponie. Konceptem této metody je tzv. „tekutá země“. Využívá organický filtr, který je tvořen speciálním organickým hnojivem, aerobními bakteriemi a houbou *Trichoderma harzianum*, které přetváří organické látky na ionty, které jsou pro rostlinu snadno dostupné. Touto metodou lze vypěstovat rostliny v biokvalitě (Adams, 2012).

Aeroponické systémy

Tento systém pěstování vyvinula NASA pro účely dlouhodobých kosmických letů a jedná se o nejúčinnější pěstební systém (Holland et al., 2014). Rostliny jsou zasazeny v košících z inertních materiálů. Košíky jsou umístěny v aeroponickém systému. Ten tvoří vzduchotěsná nádoba, do které je kontinuálně vstříkován živný roztok. Jedná se o kombinaci využití vzduchu a živného roztoku, jenž je rozprašován přímo ke kořenům. Aeroponie usnadňuje kořenům přístup kyslíku a živin, což má za následek velmi rychlý vývoj rostliny. Rostlinné řízků v tomto systému vytváří kořeny již po 8 dnech. Aeroponie jako pěstební systém je určena spíše pro zkušené uživatele (Adams, 2012). Schematické znázornění aeroponického pěstebního systému ukazuje obrázek 2.



Obrázek 2: Schéma aeroponického pěstebního systému

3.3 Biologicky aktivní látky v konopí

Rostliny konopí obsahují širokou škálu biologicky aktivních látek, které zahrnují rozmanitou skupinu chemických tříd. Mimo primárních metabolitů, mezi které řadíme bílkoviny, cukry a tuky, produkují i specifické sekundární metabolity. Řadíme sem především kanabinoidy, enzymy, glykoproteiny, alkoholy, aldehydy, ketony, jednoduché kyseliny, mastné kyseliny, steroidy, terpeny, fenoly, flavonoidy, vitaminy, pigmenty a další (ElSohly et Slade, 2005). Vzhledem k tomu, že rostliny nemají, na rozdíl od živočichů, žádný imunitní systém, svůj způsob ochrany realizují pomocí specifických sekundárních metabolitů (Holland et al., 2014).

3.3.1 Kanabinoidy

Kanabinoidy jsou C₂₁ biologicky aktivní látky (Zima, 2012). Klasické kanabinoidy jsou tricyklické terpenoidy, které jsou nerozpustné ve vodě a jsou rozpustné v lipidech, alkoholech a jiných nepolárních organických rozpouštědlech (Thakur GA et al., 2005). Můžeme je rozdělit do 3 skupin na fytoKANabinoidy rostlinného původu, endokanabinoidy vyskytující se v živočišných tkáních a na látky synteticky připravené. FytoKANabinoidy se netvoří jen v konopí, např. v roce 1994 byl izolován bibenzyl kanabinoid, což je látka kanabinoidní povahy z mechorostu játrovky *Radula perrottetii* rostoucí na Novém Zélandu (Hanus LO, 2009). Látky strukturálně podobné kanabinoidům byly nalezeny i v rostlině *Desmodium canum* z čeledi *Fabaceae* (Peč et Dušek, 2009). Jsou uváděny i další rostliny obsahující tyto látky jako je např. *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida*, *Acmella oleracea*, *Helichrysum umbraculigerum* (Šulcová, 2015). V konopí bylo identifikováno 1068 látek, z nichž 141 jsou kanabinoidy (Hanuš, 2015). Nejvýznamnější je Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), což je látka s nejvyšší psychoaktivitou. Její obsah se v různých částech rostliny liší a závisí nejen na dané odrůdě, ale i na pěstebních podmínkách (Miovský et al., 2008).

Při výzkumu vlivu biotických (kmeny hub *Pythium aphanidematum* a *Botrytis cinerea*) a abiotických (UV záření) faktorů na množství kanabinoidů v buněčné kultuře *Cannabis sativa*, bylo zjištěno, že po ozařování rostlin konopí UV světlem a působením biotického stresu prostřednictvím mycelia výše zmíněných kmenů hub na rostliny, nedošlo ke stimulaci tvorby sekundárních metabolitů a byla pozorována i nízká exprese genu THCA-syntázy. Exprese genu tohoto enzymu je ovlivňována vývojovou a růstovou fází žláznatých trichomů rostlin konopí (Flores-Sanchez et al., 2009). Nejvíce THC je obsaženo v samičích květenstvích.

Mezi nejvýznamější kanabinoidy řadíme:

Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), Δ^8 -trans-tetrahydrokanabinol (Δ^8 -THC), kanabidiol (CBD), kanabichromen (CBC), kanabielsoin (CBE), kanabiergol (CBG), kanabicyklol (CBL), kanabinol (CBN), kanabinodiol (CBND) a kanabitriol (CBT). Podle jejich základní chemické struktury je můžeme rozdělit do 11 skupin.

Kanabigerolový (CBG) typ – řadíme sem 7 typů sloučenin. Nejsou psychoaktivní, vykazují však značnou antibakteriální aktivitu proti grampozitivním bakteriím.

Kanabichromenový (CBC) typ – je známo 5 látek.

Kanabidiolový (CBD) typ – bylo detekováno 7 sloučenin tohoto typu.

Δ^9 -trans-tetrahydrokanabinolový (Δ^9 -THC) typ - k tomuto typu se řadí 9 sloučenin.

Δ^8 -trans-tetrahydrokanabinolový (Δ^8 -THC) typ – jsou známy 2 sloučeniny spadající pod tento typ.

Kanabicyklolový (CBL) typ – do této skupiny patří 3 známé sloučeniny.

Kanabielsoinový (CBE) typ – je známo 5 sloučenin, které vznikají až druhotně fotooxidací nebo pyrolýzou CBD a CBCA.

Kanabinolový (CBN) typ – těchto 7 známých sloučenin se v konopí přirozeně nevyskytují. Jsou degradačním produktem při oxidaci THC. Při skladování stoupá obsah CBN zatímco množství THC klesá.

Kanabinodiolový (CBND) typ – byly identifikovány 3 sloučeniny náležící k tomuto typu a bylo prokázáno, že se jedná o produkt fotogenické konverze kanabinolu na kanabinodiol.

Kanabitriolový (CBT) typ – do této skupiny spadá 9 známých sloučenin a zřejmě se jedná o jediný přirozeně se vyskytující ester ve skupině přirozených kanabinoidů.

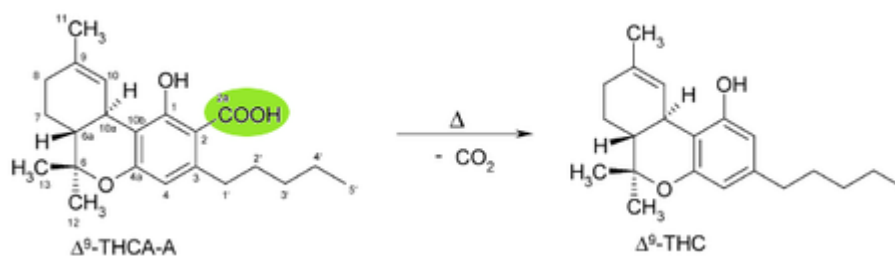
Ostatní smíšené typy – jedná se o 14 sloučenin s neobvyklou strukturou. Jejich přesná struktura není známa. (ElSohly et Slade, 2005).

Rostlinné kanabinoidy jsou většinou přítomny ve formě kyselin. Tyto kyseliny nemají psychoaktivní účinek. Některé z nich jsou protizánětlivé. Tvorba kanabinoidů v rostlině začíná vznikem kyseliny kanabiergolové, která se následnou oxidací a cyklizací přemění na kyselinu

kanabichromenovou, kyselinu kanabidiolovou a kyselinu tetrahydrokanabinolovou (Holland et al., 2014).

THC

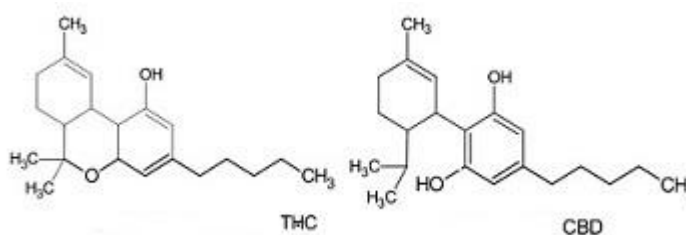
Je nejznámější a nejčastější kanabinoid. Δ^9 -THC je primární psychoaktivní sloučenina. Δ^9 -tetrahydrocannabinol vzniká dekarboxylací kyseliny tetrahydrokanabinolové, která nevykazuje psychoaktivní účinky. Dekarboxylace nastává při teplotách 130 až 180 °C, proto se konopí užívá ve formě kuřiva. Proces dekarboxylace probíhá v omezené míře i působením světla či tepla během skladování (Thakur GA et al., 2005). Tento proces schematicky znázorňuje obrázek 3.



Obrázek 3: Vznik Δ^9 -THC procesem dekarboxylace Δ^9 -THCA

CBD

Kanabidiol byl izolován v roce 1940, ale jeho struktura byla objasněna až v roce 1963. To, že CBD nevykazoval žádné psychoaktivní účinky v porovnání s Δ^9 -THC, jej nejspíš odsunulo na okraj zájmu ve výzkumu. Molekula Δ^9 -THC a molekula CBD jsou si strukturálně podobné. CBD je prekurzorem Δ^9 -THC. Tato podobnost obou sloučenin je zřejmá z obrázku 4.



Obrázek 4: vzorce molekuly THC a CBD

Zatímco Δ^9 -THC existuje v podstatě v rovinné konformaci, tak molekula CBD zaujímá konformaci tvořící dva kruhy, které jsou vzájemně na sebe kolmé. Molekula CBD tak není schopna se navázat a aktivovat CB1 receptory jako tomu je u molekuly Δ^9 -THC, a proto CBD nevykazuje psychoaktivní účinky (Burstein, 2015). CBD vykazuje silné

protizánětlivé, antioxidační a imunomodulační vlastnosti (Johnson et al., 2010). Jeho obsah v rostlině je proměnlivý nejen z hlediska odrůdy, ale je také různý v rostlině během fáze růstu a kvetení.

3.3.2 Terpeny

Terpeny jsou chemické látky rostlinného původu bez psychogenní aktivity. Jedná se o nenasycené uhlovodíky, jejichž molekuly se skládají z izoprenových jednotek. Podle jejich počtu je rozdělujeme na monoterpeny, seskviterpeny, diterpeny, triterpeny, steroidy, karoteny a polyisopreny.

Terpeny jsou složeny z atomů uhlíku a vodíku, zatímco terpenoidy mají ve své struktuře ještě atom kyslíku a vznikají z terpenů při sušení rostlin konopí. Terpeny mohou obsahovat karbonylovou i karboxylovou skupinu. Terpeny jsou těkavé a vytváří výrazný specifický zápach rostliny, především pak limonen a β -myrcen (Peč et Dušek, 2009). V rostlinách konopí převažují monoterpeny, ze seskviterpenů je nejvíce zastoupen β -karyofylen (Casano et al., 2011). Rostliny konopí obsahují silice, které jsou tvořeny směsmi terpenů. Rozmezí obsahu terpenoidů v sušeném květenství tvoří 0,01-1,5 % hmotnosti (Giese et al., 2015). Terpeny jsou silně geneticky podmíněné a velmi málo ovlivnitelné podmínkami zevního prostředí. Jsou proto používány jako biochemický marker pro určování rostlinných druhů, odrůd a hybridů. Terpeny mají v rostlině ochrannou funkci. Snižují riziko napadení rostliny býložravci, škůdci a chorobami. (Casano et al., 2011). Terpeny ovlivňují organoleptické hodnocení vlastností konopí.

Mezi monoterpeny vyskytující se v konopí byly identifikovány: α -pinen, kamfen, β -pinen, sabinen, α -felandren, β -myrcen, α -terpinen, limonen, 1,8-cineol, γ -terpinen, cis- β -ocimen, trans- β -ocimen, α -terpinolen a seskviterpen, β -karyofylen. Karyofylen oxid slouží speciálně cvičeným psům k zjištění narkotika (Peč et Dušek, 2009).

Při srovnání obsahu a složení terpenů v kmenu *Cannabis sativa* a *Cannabis indica* se ukázalo, že zatímco v kmenech *Cannabis indica* byl dominantní obsah β -myrcenu, rovněž limonen a α -pinen byly přítomny též ve vyšším množství, tak v kmenech *Cannabis sativa* převažovalo komplexnější zastoupení monoterpenů s α -terpinolenem a α -pinenem jako dominantními terpenoidy (Casano et al., 2011).

Monoterpeny vykazují antiproliferativní aktivitu při nádorových onemocněních jater, vaječníku, prsu, prostaty a krve. Působí antimikrobiálně, antimykoticky, insekticidně a jsou účinnými antioxidanty. Antioxidanty nacházejí široké uplatnění v potravinářském průmyslu.

Syntetické antioxidanty (např. látky ze skupiny galátů označované v potravinářství jako E310, E311 a E312, používané k inhibici žluknutí rostlinných olejů) se mohou používat pouze v omezené míře z důvodu jejich toxicity. α -pinen nevykazoval mutagenní účinky na lidské lymfocyty a mohl by být v budoucnosti využíván jako přírodní antioxidant v boji proti toxickým volným radikálům, které hrají roli v etiologii neurodegenerativních, kardiovaskulárních a některých nádorových onemocnění (Türkez et Aydın, 2016).

Monoterpen β -myrcen vykazuje protizánětlivé účinky, které byly potvrzeny spolu s antikatabolickou aktivitou při výzkumu účinků myrcenu na lidské chondrocyty. Lze usuzovat, že by myrcen mohl zastavit nebo alespoň zpomalit destrukci kloubní chrupavky a osteoartrózu (Rufino et al., 2015).

β -karyofylen má výrazný agonistický účinek na CB_2 receptory endokanabinoidního systému a je předpoklad, že se podílí na protizánětlivé reakci (Peč et Dušek, 2009).

Farmaceutické vlastnosti mohou být ovlivněny významným rozdílem relativního obsahu a složení terpenoidů a jejich součinností se sekundárními metabolity. Podrobnější výzkum v této oblasti by mohl optimalizovat výběr vhodných chemotypů se specifickými léčebnými účinky (Casano et al., 2011).

3.3.3 Ostatní látky

Výzkum primárních a sekundárních metabolitů probíhá velmi intenzivně. Zatímco v roce 2005 bylo identifikováno kolem pětiset látek (ElSohly et Slade, 2005) v roce 2015 tento počet vzrostl na číslo 1068 látek (Hanuš, 2015). Mimo kanabinoidů, je známo dalších 927 sloučenin, které jsou obsaženy v rostlinách konopí. Mezi ně patří tyto skupiny: dusíkaté sloučeniny, aminokyseliny, proteiny, enzymy, glykoproteiny, cukry a příbuzné sloučeniny, uhlovodíky, jednoduché alkoholy, jednoduché aldehydy, jednoduché ketony, karboxylové kyseliny, jednoduché estery, laktony, steroidy, terpeny, nekanabinoidní fenoly, flavonoidy, pigmenty a vitamin K (ElSohly et Slade, 2005). Dále pak obsahují i fytohormony, které jsou nezbytné pro buněčný a životní cyklus rostliny.

Flavonoidy spadají do široké skupiny přírodních látek. Patří mezi antioxidanty, které chrání tkáň proti poškození volnými radikály. Mezi flavonoidy detekované v konopí patří např. vitexin, orientin, kaempferol, kvercetin, apigenin nebo luteolin, kanflavin A, B a C. Byl u nich pozorován antioxidační a protizánětlivý účinek (Peč et Dušek, 2009).

V roce 1971 byla extrahována z rostlinného materiálu směs alkaloidů. Z této směsi byly izolovány 4 z nich a pojmenovány kanabimin A až D. První kanabinoidní alkaloid byl plně

identifikován ze vzorku izolovaného z mexické variety *Cannabis sativa* v roce 1975 v Mississippi. Druhý alkaloid byl pojmenován anhydrokanabisativin a byl nalezen ve vzorcích rostlin konopí pocházejících z 15 různých zeměpisných oblastí. Některé další alkaloidy mají podobnou strukturu jako již známé přírodní spermidinové alkaloidy palustrin a palustridin (Mechoulam et Hanuš, 2000).

3.4 Léčebné účinky konopí

3.4.1 Endokanabinoidní systém

Endokanabinoidní systém zahrnuje kanabinoidy a kanabinoidní receptory přirozeně se vyskytující v organismu. Kanabinoidní receptory se řadí mezi transmembránové receptory. Zatím byly identifikovány pouze dva. Byly prokázány u obratlovců i bezobratlých.

První z nich byl objeven v roce 1988 Williamem Devanem, který ho izoloval z krysího mozku. Na základě toho byl nazván jako centrální kanabinoidní receptor. Byl označen jako CB₁ receptor.

O pět let později, v roce 1993 popsal Sean Murano další periferní kanabinoidní receptor, který byl označen jako CB₂ receptor.

Přítomnost kanabinoidních receptorů v různých tělních systémech zpomaluje rychlost aktivace obranných systémů, neboť kanabinoidní látky působí na několik systémů současně. Oba tyto receptory mají tři extracelulární a tři intracelulární smyčky (Hanuš, 2012). Spadají do skupiny receptorů spřaženými s G-proteinem. G-proteiny jsou guanosintrifosfát fosfohydrolázy, které se podílejí na nitrobuněčné signalizaci. Přenos signálu se děje z vnější strany dovnitř buňky, kdy se na vnější stranu receptoru naváže ligand. Po navázání ligandu, kterým může být např. hormon, odorant nebo neurotransmiter, dojde na vnitřní straně membrány k aktivaci a odloučení G-proteinu, který se pohybuje v cytosolu a může aktivovat jiný receptor (Hořejší et Říhová, 2002).

CB₁ receptory jsou umístěny v centrálním nervovém systému v mozkové kůře, hipokampu, bazálních gangliích a mozečku, jsou v reprodukčním systému (Hanuš, 2012) a lze je najít v periférii na adipocytech, endotelových buňkách, hepatocytech, v gastrointestinálním traktu a zasahují do regulace aktivity osteoklastů (Havrdová et Nováková, 2012).

CB₁ receptory se nenalézají v oblastech mozku ovlivňující respirační a kardiovaskulární funkce, což by mohlo poskytovat výhodu při léčbě kanabinoidy. Tímto způsobem by mohlo dojít k eliminaci nežádoucích komplikací při léčbě v souvislosti s těmito systémy (Hanuš, 2012).

CB₂ kanabinoidní receptor byl objeven především v nesynaptických tkáních. Nejčastěji je zastoupen na buňkách imunitního systému, mezi které patří granulocyty, makrofágy, monocyty, polymorfonukleáry, buňky thymu a patrových mandlí (Havrdová et Nováková, 2012). CB₂ receptory byly identifikovány i v buňkách centrálního nervového systému (CNS) jako jsou mikroglie, v astrocytech a v některých neuronových subpopulacích. Jejich množství bylo vyšší v mozku poškozeném různými cytotoxickými zdroji oproti počtu v nepoškozeném mozku (Deiana et al., 2016). Tyto receptory jsou schopny zprostředkovat regulaci uvolňování cytokinů, což jsou základní regulátory imunitního systému sekretované leukocyty a jinými buňkami (Hořejší et Říhová, 2002) a mohou snížit zánět a některé druhy bolesti. CB₂ receptory byly lokalizovány i ve varlatech, spermatu, cévních buňkách, hladké svalovině střeva a řasnatém tělísku oka (Havrdová et Nováková, 2012).

Identifikace kanabinoidních receptorů v mozku vedla k úvaze o existenci endogenního ligandu. Významným dnem ve výzkumu kanabinoidů se stal 13. červenec 1992, když analytický chemik Lumír Ondřej Hanuš a molekulární farmakolog William Devane objevili, že endogenním ligandem pro kanabinoidní receptory je látka, která byla nazvána anandamid, což je v překladu ze sanskrtu „vnitřní štěstí“ (Hanus LO, 2009). N-arachidonoyl ethanolamin (AEA, anandamid) je vysoce lipofilní sloučenina náchylná k oxidaci a hydrolýze a její afinita k receptoru CB₁ je mírná a k CB₂ je velmi nízká.

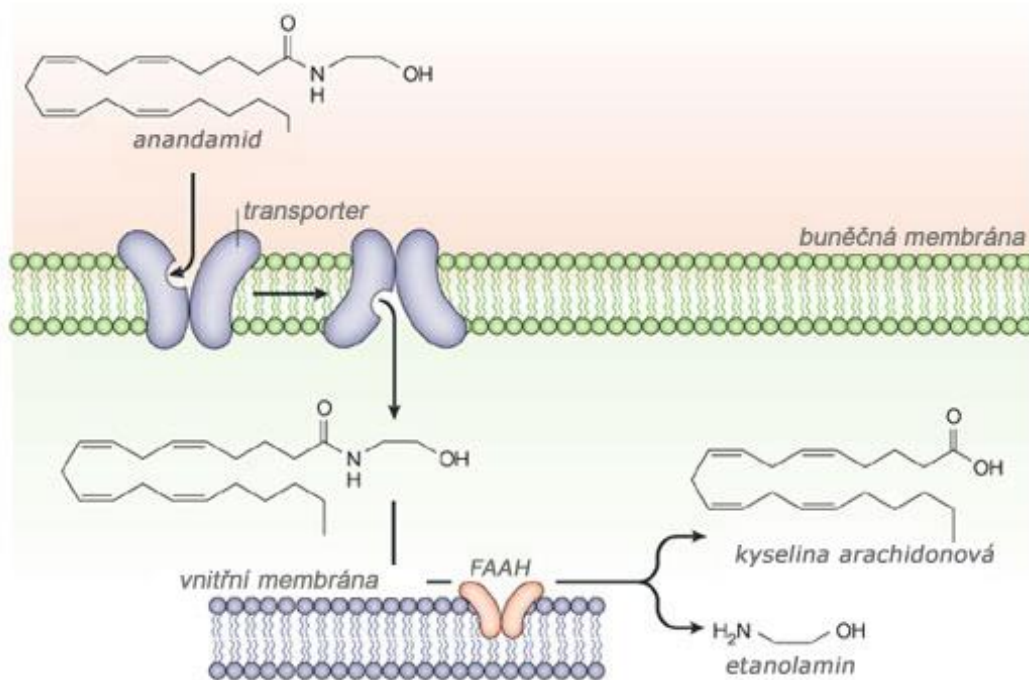
Druhým objeveným endokanabinoidem je 2-arachidonoylglycerol (2-AG) a byl izolován ze střevní a mozkové tkáně v koncentraci 170x vyšší než AEA. Při porovnávání Δ^9 -THC a AEA a 2-AG bylo zjištěno, že obě třídy mají na hlavním řetězci polární skupinu, zatímco postranní řetězec nesoucí n-pentylovou skupinu je hydrofobní. Ligandy z obou tříd mají některá vazebná místa společná. Lipofilní postranní řetězec hraje klíčovou roli při určování afinity ligandů, selektivity pro kanabinoidní receptory a farmakologické účinnosti. Zkrácení délky n-pentylové skupiny postranního řetězce Δ^9 -THC o 2 atomy uhlíku, tj. 3-n propyl, snižuje účinnost o 75 %. Naproti tomu prodloužení délky postranního řetězce zvyšuje afinitu a potenci. Variace n-pentylové koncové oblasti klasických kanabinoidů i endokanabinoidů vede k výrazným změnám v afinitě a selektivitě jejich ligandů směrem ke kanabinoidním receptorům, a tím i k jejich farmakologické potenci. Toto zjištění bude možné uplatnit při vývoji nových léčiv (Thakur GA et al., 2005).

Mezi další endogenní kanabinoidy patří NADA (N-arachidonoyl-dopamin), noladin (2-arachidonoyl glyceryl ether), virodhamin (O-arachidonoyl-ethanolamine), ARA-S (N-arachidonoyl serin), zvažovány jsou rovněž v této funkci např. HEA

(homolinolenylethanolamid), DEA (docosatetraenylethanolamid), PEA (palmitoylethanolamid), OEA (oleoylethanolamid) (Šulcová, 2015).

Syntéza endokanabinoidů nacházejících se v mozku, probíhá z prekurzorů a po stimulaci jsou uvolňovány a poté zpětně vychytávány. Intracelulárně jsou hydrolyzovány hydrolázou amidu mastných kyselin (FAAH) a monoacylglycerol lipázou (MAGL). Objev a vývoj inhibitorů těchto enzymů by mohl zajistit zvýšení obsahu kanabinoidů v mozku bez využití přírodních nebo syntetických kanabinoidů.

Protože endokanabinoidy jsou lipidy, snadno se pohybují v buněčných membránách, ale pro jejich pohyb ve vodném prostředí je nezbytný transportní protein. Tímto specifickým transportním proteinem je látka podobná enzymu FAAH-1, který metabolizuje anandamid. Protein byl označen FLAT (FAAH-Like-Anandamid-Transporter). FLAT má pouze transportní funkci a je specifický pro anandamid (Hanuš, 2012). Názorné schéma procesu funkce transportního proteinu je znázorněno na obrázku 5.



Obrázek 5: Schéma navázání anandamidu na CB receptor a hydrolyzace FAAH

THC je v těle metabolizován na různé sloučeniny, které většinou nejsou psychoaktivní. Hlavním metabolitem v moči je 11-nor- Δ^9 -tetrahydrokanabinol-9-karboxylová kyselina (THC - COOH).

Při vyšetření na průkaz THC se imunoanalyticky stanovuje přítomnost THC-COOH ekvivalentů. Pokud je jejich hodnota 50 $\mu\text{g/l}$ v moči a vyšší než 12 $\mu\text{g/l}$ ve slinách, lze tento screening považovat za pozitivní. THC se uvolňuje z tkání pomalu a test může být pozitivní ještě i za 10 dní po vykouření cigarety obsahující sušenou marihuanu. U chronických kuřáků lze detekovat metabolity THC v moči za 4 až 6 týdnů po zahájení abstinence (Zima, 2012).

3.4.2 Účinky kanabinoidů na tkáně

Konopí pro léčebné použití jsou sušené samičí květy rostliny *Cannabis sativa* L. nebo *Cannabis indica* L. Obsahuje řadu účinných složek, mezi nimi Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) a cannabidiol (CBD).

Konopí vydávané v lékárnách splňuje kvalitativní požadavky definované vyhláškou č. 236/2015 Sb. Je indikováno jako podpůrná léčba ke zmírnění symptomů doprovázejících závažná onemocnění. (SAKL, 2016).

Konopí k léčebným účelům podléhá v České republice preskripčnímu omezení.

Preparáty z léčebného konopí mohou být aplikovány různou formou. Rozpustnost THC ve vodě je pouze 2,8 až 18 mg/ml a to jej limituje pro intravenózní podání. Léčebné přípravky mohou být inhalovány pomocí vaporizérů, kdy pára může obsahovat až 95 % THC. Další cestou je perorální aplikace, kdy z důvodů lipofility THC by měly být tyto látky vázány na lipofilní nosič (např. lék Marinol® obsahuje THC v sezamovém oleji). U tohoto způsobu podání je nevýhodou nízká biologická dostupnost, která se pohybuje v rozmezí 10 až 20 %. Je to zapříčiněno silným tzv. first-pass efektem (snížení účinku perorálně podané látky z důvodu přívodu krví z trávicího traktu do jater, kde je část této látky metabolizována před vstupem do systémové cirkulace) a degradací THC v žaludku, kde žaludeční kyseliny udržují nízké pH. First-pass efekt se dá obejít aplikací THC např. sublinguálně formou spreje, kdy se biologická dostupnost se zvyšuje o 16 % než je tomu u perorálního podání anebo prostřednictvím rektální aplikační cesty, která je vhodná i pro pacienty trpící nauzeou a následným zvracením. Pro tento způsob aplikace je důležitý lipofilní základ, který má vyšší biologickou dostupnost než čípky na hydrofilním základě. Čípky na lipofilním základě mohou vykazovat u lidí 2x vyšší biologickou dostupnost než preparáty k perorálnímu užití (Miovský et al., 2008).

Přehled odborností předepisujících lékařů a indikací k předpisu uvádí tabulka 1.

<i>Specializovaná způsobilost lékaře</i>	<i>Indikace</i>
Dermatovenerologie	chronická neutižitelná bolest (zejména bolest v souvislosti s onkologickým onemocněním, bolest spojená s degenerativním onemocněním pohybového systému, systémovým onemocněním pojiva a imunopatologickými stavy, neuropatická bolest, bolest při glaukomu), spasticita a s ní spojená bolest u roztroušené sklerózy nebo při poranění míchy, nebolestivá úporná spasticita zásadním způsobem omezující pohyb a mobilitu, nebo dýchání pacienta, mimovolné kinézy způsobené neurologickým onemocněním a další zdravotní komplikace, mající původ v neurologickém onemocnění, nebo úrazu páteře s poškozením míchy, či úrazu mozku, neurologický třes způsobený Parkinsonovou chorobou a další neurologické potíže dle zvážení ošetřujícího lékaře, nauzea, zvracení, stimulace apetitu v souvislosti s léčbou onkologického onemocnění nebo s léčbou onemocnění HIV, Gilles de la Tourette syndrom, povrchová léčba dermatóz a slizničních lézí
Geriatric	
Infekční lékařství	
Léčba bolesti	
Neurologie	
Oftalmologie	
Onkologie	
Ortopedie	
Paliativní medicína	
Psychiatrie	
Revmatologie	
Vnitřní lékařství	

Tabulka 1: Seznam odborností předepisujícího lékaře a indikace k předpisu

Využití kanabinoidů jako léčebných nebo podpůrných prostředků je široké a zahrnuje řadu oblastí medicíny. Při léčbě pomocí preparátů z rostliny konopí je výhodou, že je nemožné se jimi smrtelně předávkovat (Kršiak, 2012).

Kanabinoidy jsou neúčinné v terapii akutní bolesti, ale vykazovaly dobré výsledky jako podpůrná léčba u pacientů v pokročilých stádiích nádorových onemocnění při současné trvalé medikaci opiáty, kdy přispívaly k analgetickému účinku a dávky opiátů nemusely být zvyšovány (Johnson et al., 2010).

Endokanabinoid 2-AG má zřejmě neuroprotektivní roli, protože bylo pozorováno, že po traumatickém poranění mozku se jeho produkce zvýšila 10x a snižoval jak neurologické poškození, tak i otok mozku. Tento endokanabinoid je také výrazným emetogenním činidlem a jeho účinky lze zablokovat pomocí agonistů i antagonistů CB₁ receptorů. Δ⁹-THC byl poprvé použit ke zmírnění nevolnosti a zvracení během chemoterapie již v roce 1970 (Hanus, 2009).

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé autoimunní onemocnění (CNS). Toto onemocnění provázejí poruchy hybnosti se spasticitou a křečemi, neurogenní bolest, poruchy koordinace s intenčním tremorem, poruchy zraku, deprese a řada dalších, při kterých dochází

k demyelinizaci myelinových pochev nervových vláken. Tohoto procesu se účastní T-lymfocyty, které pronikají přes hematoencefalickou bariéru do mozku, kde svým protizánětlivým účinkem působí destruktivní poškození struktur CNS. Kanabinoidy mají schopnost snižovat produkci zánětlivých cytokinů v CNS. Endokanabinoidy se podílejí na ochraně nervových buněk při zánětu a pokud dojde k poškození nervové tkáně, obnovují funkční rovnováhu. Kanabinoidní preparáty by mohly být přínosné pro pacienty s tímto onemocněním při zvládnání spasticity, která na standardní léčbu dostatečně nereaguje (Havrdová et Nováková, 2012).

Byl prokázán protisrážlivý účinek kanabinoidů THC a CBN a lze očekávat využití léčby kanabinoidy pro pacienty, u kterých nelze použít tradiční antikoagulantia jako je např. heparin anebo warfarin (Beukes et al., 2014).

V současné době probíhá celosvětově výzkum synteticky připravovaných ligandů, které se dle účinků označují jako částečný agonista, agonista, selektivní agonista, inverzní agonista, antagonist, selektivní antagonist a neutrální antagonist kanabinoidních receptorů.

V roce 1994 byl nalezen první účinný selektivní antagonist CB₁ receptorů, SR 141716A, který se však neváže na receptor CB₂ (Mioviský et al., 2008).

Agonisté CB₁ receptorů mají vysokou psychoaktivitu, a proto jejich léčebná hodnota je nízká. Naproti tomu by se agonisté CB₂ receptorů mohly použít pro léčbu neurologických onemocnění, protože tento receptor ovlivňuje některé neurologické změny. Mimo jiné podporuje i tvorbu kostí. Z tohoto důvodu by jeho agonisté mohly být přínosem pro léčbu osteoporózy (Holland et al., 2014). Ukázalo se, že deriváty pyrazolu mají vysokou afinitu k CB₂ receptoru (Deiana et al., 2016). Například antagonisté CB₁ receptorů by se mohly pro svůj účinek potlačení chuti k jídlu uplatnit při léčbě obezity.

Kanabinoidy povzbuzují chuť k jídlu, a proto by mohly být využity při terapii kachexie, která doprovází velkou část pacientů s nádorovým onemocněním nebo s HIV (Human Immunodeficiency Virus). Bylo zjištěno, že dysregulace endokanabinoidního systému přispívá k obezitě a byla pozorována významná korelace mezi množstvím viscerálního tuku a množstvím 2-AG (Nikan et al., 2016).

Své uplatnění najdou kanabinoidní léčiva i v očním lékařství při terapii glaukomu, jehož podstatou je poškození očního nervu. Kanabinoidy snižují nitrooční tlak, obnovují mikrocirkulaci, inhibují apoptózu a minimalizují poškození volnými radikály.

Rostlinné terpenoidy ovlivňují endoplazmatické retikulum (ER) a tím i homeostázu. Dysfunkce ER může ovlivňovat průběh některých metabolických onemocnění jako je diabetes mellitus, neurologické choroby, parazitární onemocnění. Bylo prokázáno, že dvě hlavní

zánětlivá střevní onemocnění jako je Crohnova choroba a ulcerózní kolitida mají souvislost a dysfunkcí ER (Beukes et al., 2014).

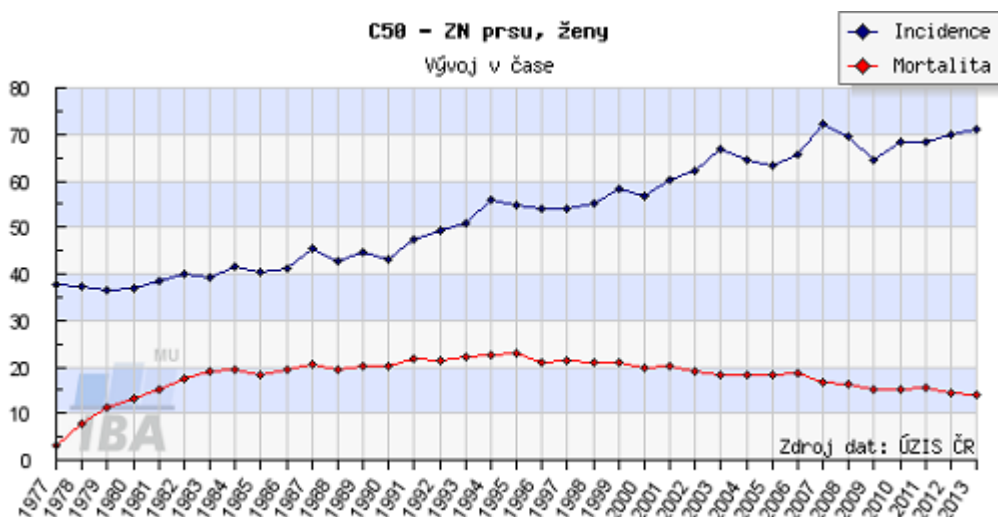
Aktivace kanabinoidního systému může potlačovat rozvoj některých onkologických onemocnění. Bylo zjištěno, že kanabinoidní receptory jsou u některých nádorových buněčných linií nadměrně exprimovány. Aplikace některých kanabinoidů by mohla zmenšit velikost nádoru prostřednictvím snížení buněčné proliferace nebo indukci zastavení buněčného cyklu a apoptóze a současně by mohlo dojít ke snížení bolesti vyvolané nádorem (Nikan et al., 2016).

Kanabinoidy a rakovina

Protinádorové vlastnosti kanabinoidů byly zdokumentovány u různých typů nádorů, jako jsou gliomy, melanomy, lymfomy, karcinomy. THC narušuje buněčnou proliferaci přes CB₂ receptory. Inhibuje pronádorovou protein kinázu B, zhoršuje angiogenezi a následně spustí apoptotickou kaskádu (Beukes et al., 2014).

Rakovina prsu

Rakovina prsu je nejčastějším onkologickým onemocněním a druhou nejčastější příčinou úmrtí souvisejících s rakovinou u žen. Incidence a mortalita tohoto onemocnění u žen v ČR je zachycena v grafu 1.

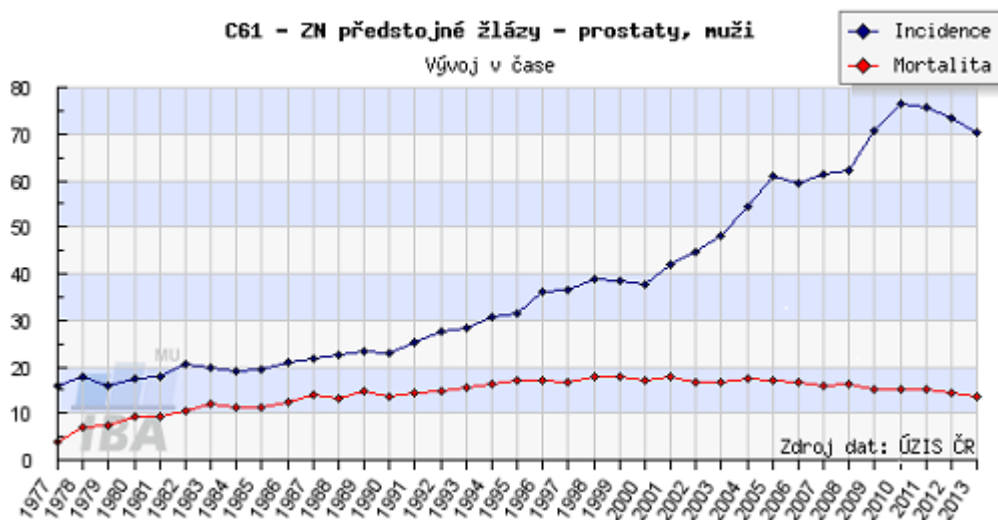


Graf 1: Vývoj incidence a mortality rakoviny prsu u žen v rozmezí let 1977 až 2013

Ukázalo se, že kanabidiol byl nejúčinnějším inhibítorem buněčného růstu rakovinných buněk. Bylo zjištěno, že aktivace CB₁ receptorů zpomalují růst buněk karcinomu prsu a jeho metastáz in vivo. Z toho lze usuzovat, že léky na bázi kanabinoidů by mohly přispět k léčbě tohoto nádorového onemocnění (Nikan et al., 2016).

Rakovina prostaty

Rakovina prostaty je nejčastějším onkologickým onemocněním u mužů. Incidence a mortalita tohoto onemocnění v ČR je zachycena v grafu 2.



Graf 2: Vývoj incidence a mortality rakoviny prostaty v rozmezí let 1977 až 2013

In vitro fytoKANABINOIDY inhibují buněčnou proliferaci buněčných linií karcinomu prostaty (Nikan et al., 2016).

Rakovina plic

Bylo prokázáno, že THC zmenšuje velikost nádoru, snižuje počet metastáz a tlumí buněčnou proliferaci u adenokarcinomu plic. Potlačuje i uvolňování vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), což je klíčový mediátor angiogeneze (Nikan et al., 2016).

Rakovina kůže

Ve světě je rakovina kůže nejčastější formou rakoviny a její výskyt nadále vzrůstá. Existují 3 hlavní typy rakoviny kůže: bazální karcinom, karcinom skvamózních buněk a melanom. CB₁ i CB₂ receptory jsou exprimovány v kůži a oba dva se účastní indukce apoptózy kožních nádorových buněk a regrese kožních karcinomů (Nikan et al., 2016).

Rakovina slinivky

Rakovina slinivky patří mezi nejagresivnější druhy rakoviny. Nejčastějším typem rakoviny slinivky břišní je duktální adenokarcinom, který vychází z buněk výstelky pankreatických kanálků. Bylo zjištěno, že kanabinoidy indukují apoptózu pankreatické nádorové buněčné linie, stejně tak mají silný inhibiční účinek na šíření metastáz (Nikan et al., 2016).

Rakovina kostí

Nádory kostí dělíme na primární a sekundární. Primární typ je vzácný, převažují kostní metastázy z jiných primárních nádorů. Bylo pozorováno, že anadamid inhibuje zánět a tlumí bolest. Inhibuje i receptor epidermálního růstového faktoru a tím preventivně působí na útlum angiogeneze, invazi a proliferaci nádorových buněčných linií. Endokanabinoidy a modulátory endokanabinoidního systému zeslabují bolesti, které nádorové onemocnění vyvolává (Nikan et al., 2016).

Lymfom

Rozlišujeme dva typy lymfomu, Hodgkinův lymfom anebo non-Hodgkinské lymfomy. Léčba s účastí CBD způsobila významné snížení objemu nádoru a zvýšila úroveň apoptózy nádorů u myši (Nikan et al., 2016).

Gliom

Gliom se řadí mezi velmi agresivní nádory CNS s vysokou odolností vůči konvenční chemoterapii. CBD inhibuje růst různých lidských buněčných linií in vivo i in vitro v závislosti na dávce. Výsledky ukazují, že THC stimuluje ER a tak podporuje autofagii gliomových buněk (Nikan et al., 2016).

4 Závěr

Nejstarší technikou pěstování konopí je outdoorový způsob. Vzhledem k tomu, že vnější vlivy ovlivňují obsah látek v rostlině, je nezbytné, aby konopí pro léčebné účely bylo pěstováno indoorovým pěstebním způsobem. Z uvedeného přehledu subsystémů vyplývá, že neoptimálnějším způsobem pěstování léčebného konopí je aeroponie, která umožňuje přísnou kontrolu pěstebních podmínek a to zajistí stabilní obsah daných látek.

Z obsahových látek mají pro předpis konopí pro léčebné užití největší význam kanabinoidy. Pod léčebné konopí spadá velké množství chemotypů s různým poměrem dvou hlavních kanabinoidů - THC a CBD. Z toho lze odvodit, že každý chemotyp bude mít jinou indikaci k preskripci konopí jako léčiva. Lékaři se s tímto novým oficiálním léčivem teprve seznamují a časem budou získávat zkušenosti zprostředkované pacienty, jak konopí účinkuje při léčbě různých onemocnění. V dnešní době je situace taková, že relevantní informace získávají lékaři od pacientů, kteří ho používají neoficiálně, protože jim konopí poskytuje úlevu od bolesti a jiných symptomů jejich onemocnění, kterou jim dostupná analgetika nemohou zajistit.

Prodlužující se věk dožití se sebou přináší i řadu degenerativních a onkologických onemocnění. Zvyšuje se výskyt autoimunních onemocnění, kdy jejich manifestace je ovlivněna nejen vnitřními, ale i vnějšími faktory působícími na člověka. V současné době se používají chemické přípravky téměř ve všech výrobních odvětvích včetně farmaceutického průmyslu. Je zřejmé, že pro svůj původ má léčebné konopí své místo v medicíně a napomáhá návratu k přírodě.

5 Seznam použité literatury

Adams, P. 2012. Weedology: Marihuana/Vše o pěstování konopí. 1. Positive Publishers b.v.b.a. Nizozemí. 351 s. ISBN: 9789076583358.

Beukes, N., Levendal, R., Frost, C. 2014. Selected terpenoids from medicinal plants modulate endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders. *Journal of Pharmacy*.66 (11). 1505-1525 DOI: 10.1111/jphp.12267. ISSN: 00223573.

Bovens, M., Schlapfer, M., Fiddian, S., Holmes, A., Huizer, H. 2009. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products.: Manual for use by national drug analysis laboratories United Nations Publications. Austria. . 60. ISBN: 978-92-1-148242-3.

Burstein, S. 2015. Review: Cannabidiol (CBD) and its analogs. *Bioorganic*. 23 (7). 1377-1385. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.01.059. ISSN: 09680896.

Casano, S. Grassi G., Martini V., Michelozzi, M. 2011. Variations in terpene profiles of different strains of *Cannabis sativa L.* *Acta horticulturae*. (925). ISSN: 05677572.

Deiana, V., Gómez-Cañas, M., Pazos, M. R., Fernández-Ruiz J., Asproni, B., Cichero, E., Fossa, P., Muñoz, E., Deligia, F., Murineddu, G., García-Arencibia, M., Pinna, G. 2016. Research paper: Tricyclic pyrazoles. Part 8. Synthesis, biological evaluation and modelling of tricyclic pyrazole carboxamides as potential CB2 receptor ligands with antagonist/inverse agonist properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 112. 66-80. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.02.005. ISSN: 02235234.

ELSohly, M., Slade, D. 2005. Minireview: Chemical constituents of marijuana. *Life Sciences*. 78 (5). 539-548. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.011. ISSN: 00243205.

Fišar, Z. 2006. Fytokanabinoidy. *Chemické listy*. 100 (4). 233-242. ISSN: 1213-7103.

Flores-Sanchez, I., Peč, J., Fei, J., Choi Young, H., Dušek, J., Verpoorte R. 2009. Elicitation studies in cell suspension cultures of *Cannabis sativa L.* *Journal of Biotechnology*.143 (2). 157-168. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2009.05.006. ISSN: 01681656.

Giese, M. W., Lewis, M. A., Giese, L., Smith, K. M. 2015. Development and Validation of a Reliable and Robust Method for the Analysis of Cannabinoids and Terpenes in Cannabis.

Journal of AOAC International. 98 (6). 1503-1522. DOI: 10.5740/jaoacint.15-116. ISSN: 10603271.

Hanus, L. O. 2009. Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo)cannabinoids. Medicinal Research Reviews. 29 (2). 213-71. DOI: 10.1002/med.20135. ISSN: 10981128.

Hanuš, L. 2012. Endogenní kanabinoidy, receptory, fyziologické role. Revue České lékařské akademie. 8. 8-12. ISSN: 1214-8881

Havrdová, E., Nováková, I. 2012. Kanabinoidy u roztroušené sklerózy. Revue České lékařské akademie. 8 (8). ISSN: 1214-8881.

Holland, J., Weil, A., Pollan, M., Grinspoon, L., St.Pierre, A. 2014. Tráva: Kompletní průvodce světem marihuany v medicíně, vědě, kultuře a politice. Praha. Pragma.454 s. ISBN: 978-80-7349-408-7.

Hořejší, V., Říhová, B. 2002. Základy imunologie. 2. Triton. Praha. 260 s. ISBN: 80-7254-215-x.

Champagne, A., Boutry, M. 2016. Proteomics of terpenoid biosynthesis and secretion in trichomes of higher plant species. BBA - Proteins and Proteomics. DOI: 10.1016/j.bbapap.2016.02.010. ISSN: 15709639.

Chen, T., Vao, S., Merlin, M., Mai, H., Qiu, Z., Hu, Y., Wang, B., Wang, Ch., Jiang, H. 2014. Identification of Cannabis Fiber from the Astana Cemeteries, Xinjiang, China, with Reference to Its Unique Decorative Utilization. Economic Botany. 68 (1). 59-66. DOI: 10.1007/s12231-014-9261-z. ISSN: 00130001.

Jelínek, J., Říha, J., Sladká - Hyklová, J., Sovák, Z., Ščerba, F. 2016. Trestní zákoník a trestní řád s poznámkami a judikaturou. 6. Leges. Praha. 1273 s. ISBN: 978-80-7502-106-9.

Johnson, J., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E. D., Potts, R., Fallon, M. 2010. Original Article: Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC. Journal of Pain and Symptom Management. 39 (2). 167-179. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008. ISSN: 08853924.

Kršiak, M. 2012. Farmakologie kanabinoidů. Revue České lékařské akademie. 8 (8). 5-7. ISSN: 1214-8881.

Leggett, T. 2006. Review of the world cannabis situation: Bulletin on narcotics. 1-2. Austria. 58 (1-2). ISBN: 978-92-1-148228-7. ISSN: 0007-523X.

Mechoulam, R., Hanuš, L. 2000. Review: A historical overview of chemical research on cannabinoids. Chemistry and Physics of Lipids. 108 (1). 1-13. DOI: 10.1016/S0009-3084(00)00184-5. ISSN: 00093084.

Miovský, M., Blaha, T., Dědičová, M., Dvořáček, J., Gabrhelík, R., Gabrielová, H., Gajdošíková, H., Hanuš L. O., Horáček, J., Krmenčík, P., Kubů, P., Miovská, L., Ouštěcká-Neradová, A. B., Nerad, J. M., Radimecký, J., Ruman, M., Sivek, V., Šejvl, J., Šulcová, A., Vacek, J., Vopravil, J., Vorel, F., Zábanský, T. 2008. Konopí a konopné drogy: adiktologické kompendium. 1. vyd. Grada. Praha. 533 s. ISBN: 9788024708652.

Miovský, M., Popov, P., Dvořáček, J. 2012. Konopné drogy z hlediska rizika závislosti. Revue České lékařské akademie. 8 (8). 16-20. ISSN: 1214-8881.

Nikan, M., Nabavi, S., Manayi, A. 2016. Review article: Ligands for cannabinoid receptors, promising anticancer agents. Life Sciences. 146. 124-130. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.12.053. ISSN: 00243205.

Onofri, C., De Meijer, E., Mandolino, G. 2015. Sequence heterogeneity of cannabidiolic- and tetrahydrocannabinolic acid-synthase in *Cannabis sativa L.* and its relationship with chemical phenotype. Phytochemistry. 116. 57-68. DOI: 10.1016/j.phytochem.2015.03.006. ISSN: 00319422.

Peč, J., Dušek, J. 2009. Konopí, konopná droga a související léčivé přípravky. Praktické lékárenství. Solen, s.r.o. Praha. 5 (4). 189-193. ISSN: 1803-5329

Rufino, A., Ribeiro, M., Sousa, C., Judas, F., Salgueiro, L., Cavaleiro, C., Mendes, A. F. 2015. Immunopharmacology and inflammation: Evaluation of the anti-inflammatory, anti-catabolic and pro-anabolic effects of E-caryophyllene, myrcene and limonene in a cell model of osteoarthritis. European Journal of Pharmacology. 750. 141-150. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.01.018. ISSN: 00142999.

Russo, E., Hong-En, J., Xiao, L., Sutton, A., Carboni, A., del Bianco, F., Mandolino, G., Potter, D. J., You-Xing, Z., Bera, S., Yong-Bing, Z., En-Guo, L., Ferguson, D. K., Hueber, F., Liang-Cheng, Z., Chang-Jiang, L., Yu-Fei, W., Cheng-Sen, L. 2008. Phytochemical and genetic

analyses of ancient cannabis from Central Asia. *Journal of Experimental Botany*. 59 (15). 4171-4182. DOI: 10.1093/jxb/ern260. ISSN: 00220957.

Šulcová, A. (ed.) 2015. Endokanabinoidní systém a bolest. In: Rokyta, Richard a Cyril Höschl. *Bolest a regenerace v medicíně*. 1. Axonite. Praha. s. 55-58. ISBN: 978-80-88046-03-5.

Thakur, G.A., Duclos, R.I. Jr., Makriyannis, A. 2005. Natural cannabinoids: templates for drug discovery. *Life Sciences* 78 (5). 454-66. ISSN: 00243205.

Türkez, H., Aydın, E. 2016. In vitro assessment of cytogenetic and oxidative effects of α -pinene. *Toxicology*. 32 (1). 168-176. DOI: 10.1177/0748233713498456. ISSN: 07482337.

Warf, B. 2014. High Points: An Historical Geography of Cannabis. *Geographical Review*. 104 (4). 414-438. DOI: 10.1111/j.1931-0846.2014.12038.x. ISSN: 00167428.

Zima, T. 2012. Biochemické stanovení produktů metabolismu kanabinoidů. *Revue České lékařské akademie*. 8 (8). 13-15. ISSN: 1214-8881.

Internetové zdroje

Česko. Poslanecká sněmovna Parlamentu České republiky. Zákon, kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a zákon č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů PSP ČR [online] Účinnost od 01. 04. 2013. [cit. 2016-04-04]. Dostupné z <<http://www.psp.cz/sqw/sbirka.sqw?cz=50&r=2013>>

Hanuš, L. O. Pokroky a nové trendy v léčbě konopím. Konopí je lék.[online]. 2015. [cit. 2016-03-04]. Dostupné z <http://www.konopijelek.cz/pdf/Hanus_Cannafest_2015.pdf>

Státní agentura pro konopí pro léčebné použití. Individuálně připravované léčivé přípravky s obsahem konopí pro léčebné použití. SAKL [online] [cit. 2016-02-12]. Dostupné z <http://www.sakl.cz/lekari/informace-pro-lekare>

6 Samostatné přílohy

Tabulka číslo 1 : Přehled účinku některých kanabinoidů a terpenů

Přehled účinků některých kanabinoidů a terpenů

Účinek	CBC	CBCA	CBD	CBDA	CBG	CBGA	THC	THCA	THCV	Karyofylen	Limonen	Myrcen	Pinen
Analgetický	x		x			x	x	x	x			x	
Anorektický									x				
Antibakteriální			x		x	x							
Antidepresivní											x		
Antidiabetický			x										
Antiemetický			x				x						
Antiepileptický			x						x				
Antiischemický			x										
Antimykotický		x									x		
Antiproliferativní	x		x	x	x			x			x		
Antipsoriatický			x										
Anxiolytický			x								x		
Imunostimulační											x		
Imunosupresivní													
Neuroprotektivní			x										
Podporující růst kostí	x		x		x				x				
Proti nespavosti					x			x					
Protikřečový			x				x	x				x	
Protizánětlivý	x	x	x	x		x				x		x	x
Sedativní			x								x	x	
Snižující reflux											x		
Vasorelaxační			x										
Zvýšení chuti k jídlu							x						

Údaje převzaty z: <http://theleafonline.com/c/science/2014/07/cannabinoid-profile-crash-course-cbd/>

7 Seznam použitých zkratk a symbolů

2-AG - 2- arachidonoylglycerol

AEA - N-arachidonylethanolamin , anandamid

ARA-S - N-arachidonoyl serin

C21 – označení látek dle počtu izoprenových jednotek (steroidy)

CB – cannabinoid receptor

CBC - kanabichromen

CBCA - kyselina kanabichromenová

CBD – kanabidiol

CBE - kanabielsoin

CBG - kanabiergol

CBL - kanabicyklol

CBN – kanabinol

CBN – kanabinol

CBND - kanabinodiol

CBT - kanibitriol

CNS – centrální nervový systém

CO₂ – oxid uhličitý

CUNI - Univerzita Karlova

ČVUT - České vysoké učení technické v Praze

ČZU - Česká zemědělská univerzita v Praze

DEA - docosatetraenylethanolamid

ER – endoplazmatické retikulum

FAAH – fatty acid amide hydrolase (hydroláza amidu mastných kyselin)

FAR – fotosynteticky aktivní záření

FLAT - FAAH-Like-Anandamid-Transporter

GTP – guanosintrifosfát

HEA - homo-linolenylethanolamid

HIV - Human Immunodeficiency Virus

HPS – High Pressure Sodium

ICCI - International Cannabis and Cannabinoids Institute

MAGL -monoacylglycerol lipáza

MH – metalhalidová

MOÚ – Masarykův onkologický ústav

MUNI – Masarykova univerzita

NADA - N-arachidonoyl-dopamin

NASA - National Aeronautics and Space Administration

O₂ - kyslík

OEA - oleoylethanolamid

PCR – polymerázová řetězová reakce

PEA - palmitoylethanolamid

pH - angl. potential of hydrogen, lat. pondus hydrogenia

př. n. l. – před naším letopočtem

SAKL – Státní agentura pro konopí pro léčebné použití

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

THC – tetrahydrokanabinol

THCA - kyselina tetrahydrokanabinolová

THC-COOH - 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrokannabinol

UPOL – Univerzita Palackého v Olomouci

UV – ultraviolet (ultrafialové)

VEGF - vascular endothelial growth factor (vaskulární endoteliální růstový faktor)

VŠCHT - Vysoká škola chemicko-technologická v Praze

Δ^8 -THC - Δ^8 -trans-tetrahydrokanabinol

Δ^9 -THC - Δ^9 -trans-tetrahydrokanabinol

8 Seznam obrázků

Obrázek 1: Žláznaté trichomy *Cannabis sativa*

Zdroj: <http://www.cannabisculture.com/content/2009/06/12/inside-trichome>

Obrázek 2: Schéma aeroponického pěstebního systému

Zdroj: <http://howtogrowmarijuana.com/aeroponics/>

Obrázek 3: Vznik Δ^9 -THC procesem dekarboxylace jejího prekurzoru Δ^9 -THCA

Zdroj: <http://therawstudy.eu/en/2015/06/27/the-green-elixir-of-life-a-guide-to-raw-cannabis-juicing/>

Obrázek 4: Vzorce molekuly THC a CBD

Zdroj: <http://www.kempnaturals.com/blog>

Obrázek 5: Schéma navázání anandamidu na CB receptor a hydrolyzace FAAH

Zdroj: <http://flipper.diff.org/app/pathways/6112>

9 Seznam tabulek a grafů

Graf 1: Vývoj incidence a mortality rakoviny prsu v rozmezí let 1977-2013. Převzato z <<http://www.svod.cz/?sec=analyzy>>

Graf 2: Vývoj incidence a mortality rakoviny prostaty v rozmezí let 1977-2013. Převzato z <<http://www.svod.cz/?sec=analyzy>>

Tabulka 1: Seznam odborností předepisujícího lékaře a indikace k předpisu. Převzato z <<http://www.sakl.cz/lekari/informace-pro-lekare>>

10 Seznam příloh

Příloha 1: Přehled účinků některých kanabinoidů a terpenů