

*Bíró Tamás*

## **A kannabinoid rendszer – A jövő terápiás lehetőségei<sup>1</sup>**

### ***Személyes bevezetés***

Közel 25 éves, „*molekuláris medicina*” szemléletű tudományos pályafutásom egyik érdekes jellegzetessége, hogy az elvégzett kísérletek döntő többségét *három növény* inspirálta. A 90-es évek közepétől USA-beli tanulmányutam során, majd hazatérésemet követően a Debreceni Egyetem ÁOK Élettani Intézetében az *Euphorbia resinifera* (*kutyatejféle*), valamint a *Capsicum annum* (*paprika*) hatóanyagaival – azaz főként a reziniferatoxinnal és a kapszaicinnal – dolgoztunk, a fájdalom kialakulásában és megszűnésében résztvevő molekuláris mechanizmusokat kutatva. Később érdeklődésünk kiterjedt a *Cannabis sativa* (*vadkender*) vizsgálatára, valamint a növényekben található molekulák által befolyásolt élettani és kórélettani folyamatokra is. Az alábbiakban ez utóbbi kutatásokkal kapcsolatos eredményeinket mutatom be röviden; emellett néhány olyan izgalmas új irányvonalat is megjelölök, melyek kiaknázása lehetőséget teremthet számos emberi megbetegedés jövőbeli kezeléséhez.

### ***Témamegjelölés, alapfogalmak***

A téma izgalmassága, aktualitása, ugyanakkor „természetes” ellentmondásossága szükségessé teszi, hogy a részletes kifejtést megelőzze több olyan *alappfogalom* tisztázása, melyek megfelelő ismerete szükséges a témakör pontos, objektív és tudományos igényű megértéséhez:

- *Kannabisz*: a vizsgált növény;
- *Marihuána, hasis*: a növény bizonyos részeiből készített, a világ számos országban illegális kábítószerként számon tartott készítmény;
- *Orvosi kannabisz/marihuána*: a növény vagy a fenti készítmények legális alkalmazása bizonyos betegségekben (ideális esetben orvosi kontroll mellett);
- *Kannabisz-alapú gyógyszer*: olyan legálisan alkalmazható, engedélyezett és törzskönyvezett gyógyszer, melynek hatóanyagát a növényből izolálták.

---

<sup>1</sup> Az MTA DAB 2017. évi *DAB Plakett díjat* elnyerő kutató előadása.

A fentiek mellett hangsúlyozni kívánom, hogy a jelen közlemény semmilyen mértékben nem hivatott és nem kíván olyan társadalmi problémákról véleményt formálni, illetve a problémák által felvetett kérdésekre választ adni, mint pl. a marihuána legalizálása, az orvosi és nem-orvosi alkalmazási lehetőségek megálapítása, a marihuána vs. alkohol témakör stb.

### ***Miért olyan érdekes a kannabisz?***

Számos ránk maradt írott emlék tanúskodik arról, hogy az emberek már több ezer éve észrevették, hogy a vadkender különböző módokon történő fogyasztását sajátos élettani és pszichés reakciók (ellazultság érzése, elmélkedésre való hajlam, esetenként szorongás stb.), valamint bizonyos terápiás előnyök (pl. fájdalomcsillapítás, étvágytalanság, sebek és galandférgesség kezelése stb.) követhetik. Ezen hatások részletekbe menő tanulmányozása az 1900-as évek második felében a marihuána és hasis rekreációs elterjedésével párhuzamosan bontakozott ki; háttérük tudományos igényű magyarázatára azonban egészen a XX. század második feléig várni kellett. Ekkor ugyanis egy *Raphael Mechoulam* által vezetett munkacsoportnak a korábbiaknál pontosabban sikerült leírnia 1964-ben a *THC* (egész pontosan a „(-)-transz- $\Delta$ 9-tetrahidrokannabinol”) kémiai struktúráját. Ismert, hogy a kannabisz elfogyasztása számos *idegrendszeri* (eufória, hallucináció, görcsoldás, fájdalomcsillapítás stb.) és *testi* (vérnyomás változása, szemnyomás csökkenése, hörgők tágulata, gyulladásgátlás stb.) *hatást* vált ki. Ezek közül a nem kívánatos idegrendszeri hatásokért (így a kábítószer „státuszért”) szinte kizárólag a THC felelős; bebizonyosodott ugyanis, hogy krónikus fogyasztása során (a jótékony hatások mellett), tudatmódosítás, különböző mértékű hozzászokás, tanulási és koncentrációs nehézség, emlékezet- és memóriazavar, valamint karakterváltozás alakulhat ki.

A kezdeti lépéseket követően a múlt század második felétől számos további molekula leírására került sor, így *napjainkra az ismert növényi kannabinoid vegyületek száma meghaladja a százat!* Ezen közül kiemelendő a *cannabidiol (CBD)*, mely a növényben a THC mellett a legnagyobb mennyiségben található kannabinoid. A CBD ugyanakkor nem rendelkezik tudatmódosító hatással és igen jelentős szerepe van a kannabisz fent bemutatott kedvező idegrendszeri és testi hatásainak kialakításában (lásd még később).

### ***A belső kannabinoid rendszer – egy új homeosztatisz szabályozó hálózat***

Az 1990-es évek elejére leírták az emberi szervezet két „klasszikus” *kannabinoid receptorát*, a CB1-et és a CB2-t, mely molekulák felismerik a növény számos hatóanyagát. Az ezt követően robbanásszerűen felgyorsult kutatások eredményeként napjainkra kiderült, hogy a növényi kannabinoidok számos egyéb receptor és sejtcsélpont működésének befolyásolására képesek (ioncsa-

tornák, bizonyos szerotonin-, adenzin- és adrenerg receptorok, transzporterek stb.) Ezen „farmakológiai promiskuitás” ismeretében könnyen érthetővé válik, hogy a növényi kannabinoidok biológiai hatásai mögött többnyire nem egyetlen, hanem adott esetben egy egész sereg célmolekula aktivitásának az adott hatóanyag(ok)ra jellemző, karakterisztikus befolyásolása áll.

<b>Ligandumok</b>	<b>Endokannabinoidok (eCB-ok)</b>		<b>„eCB-szerű” molekulák</b>	<b>Fitokannabinoidok</b>	
	<b>„Klasszikus” ligandok</b> anandamid 2-arachidonoil-glicerol noladin-éter N-arachidonoil-dopamin virodamin stb.	<b>„Novel” ligandok</b> palmitoil-etanolamin oleoil-etanolamin lizofoszfátidil-inozitol  <b>Peptid ligandok</b> hemopresszin- származékok („pepkánok”)	N- arachidonoil- aminosavak	<b>„Klasszikus”</b> THC, THCV, CBD, CBN, CBG, CBGV, CBC, CBDV, CBE, CBT, CBL stb.  <b>„Nem-klasszikus”</b> β-kariofillén, falcarinol stb.	
<b>Receptorok</b>	<b>„Klasszikus”</b> CB <sub>1</sub> CB <sub>2</sub>	<b>CB<sub>1</sub>/X heteromerek</b> D <sub>2</sub> , μR, GABA <sub>B</sub> , A <sub>2A</sub> , OX <sub>1</sub>	<b>„Novel”</b> GPR18, GPR55, GPR92, GPR119	<b>Sejtmagi</b> PPARα PPARγ PPARδ	<b>Ionotróp</b> TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1, TRPM8
	<b>Egyéb targetek</b>	<b>Direkt aktiváció/ pozitív moduláció</b> 5-HT <sub>1A</sub> , GlyR, K <sub>Ca</sub> 1.1 (BK), A <sub>2A</sub> , PLA <sub>2</sub> , α <sub>2</sub> R	<b>Lipidraftok</b>  <b>Epigenetika</b>	<b>Direkt gátlás/negatív moduláció</b> 5-HT <sub>3</sub> , μR, δR, A <sub>3</sub> , Ca <sub>v</sub> 3.1, Ca <sub>v</sub> 3.2, Ca <sub>v</sub> 3.3, N-, P-, P/Q- és T-típusú Ca <sup>2+</sup> csatornák, K <sub>ATP</sub> , TASK-1, -3, TREK-1, K <sub>v</sub> 1.2, K <sub>v</sub> 1.5, K <sub>v</sub> 3.1, Na <sub>v</sub> , CYP1A1, -1A2, -1B1, ENT1, VDAC1, 5- és 15-LOX, COX <sub>2</sub> , m és nAChR-ok	
<b>Enzimek</b>		<b>Szintézis</b> diacilglicerol-lipáz-α, diacil-glicerol-lipáz-β, N-acil-foszfátidil-etanolamin-specifikus foszfolipáz D, Ca <sup>2+</sup> -dependens és independens N-aciltranszferáz, α/β-hidroláz 4, protein tirozin foszfatáz „nem receptor” 22 (PTPN22), inozitol- foszfát-5'-foszfatáz (SHIP1), PLA <sub>2</sub>		<b>Lebontás</b> monoacilglicerol-lipáz, zsírsavamid-hidroláz, α/β-hidroláz 6 és 12, N-acil-etanolamint hidrolizáló savamidáz, COX <sub>2</sub> , LOX-ok stb.	
	<b>Transzportok</b>	<b>Endokannabinoid membrántranszporter (EMT)</b>		<b>Zsírsavkötő proteinek</b>	

1. ábra Az (endo)kannabinoid rendszer felépítése és kölcsönhatásai

Az ábra Oláh Attila munkája, melyet Mackie és mtsai (2008), Di Marzo (2008), Liu és mtsai (2008), Abood és mtsai (2013), Raboune és mtsai (2014), Maccarrone és mtsai (2015) és Pertwee (2015) alapján készített.

Evolúciós értelemben igen kevésbé valószínű, hogy az emberi test külön receptorokat fejlesszen ki pusztán csak a vadkender speciális hatóanyagainak érzékelésére. Ezt a logikát követve az elmúlt két évtizedben több, főként a zsírok családjába tartozó *endogén* (azaz az emberi szervezet által termelt) *kannabinoid vegyületet* azonosítottak (pl. anandamid), melyek hatásait jól másolják a növényi

kannabinoidok. Emellett számos olyan *enzimet* és *transzport* mechanizmust is azonosítottak, melyek komplex működése részt vesz az endokannabinoidok termelésében, sejten belüli és sejtek közötti szállításában, valamint lebontásában. Mindezen résztvevőket együttesen az *endokannabinoid rendszer (ECS)* névvel foglalhatjuk össze, mely tartalmazza a belső kannabinoidokat, az őket felismerő receptorokat, a felépítő és lebontó enzimeket, valamint a transzportereket (*1. ábra*).

Az utóbbi évek intenzív kutatásainak köszönhetően bizton állítható, hogy az ECS az egyik legkomplexebb szabályozási hálózat, mely *az emberi szervezet minden (!) szervrendszerében* megtalálható és különböző aktivitással működik. Bebizonyosodott az is, hogy a belső kannabinoidok folyamatos termelődésének és lebomlásának köszönhetően minden szervben kialakul egy *belső kannabinoid „tónus”*, mely hozzájárul az adott szervrendszer *homeosztázisának* (azaz belső egyensúlyának) kialakításához. Leegyszerűsítve tehát elmondható, hogy az ECS élettani működése olyan alapvető folyamatok „egészséges” működéséhez szükséges, mint pl. az agyi aktivitás, a vérnyomás és szívműködés szabályozása, az anyagcsere, a nemi működések stb.

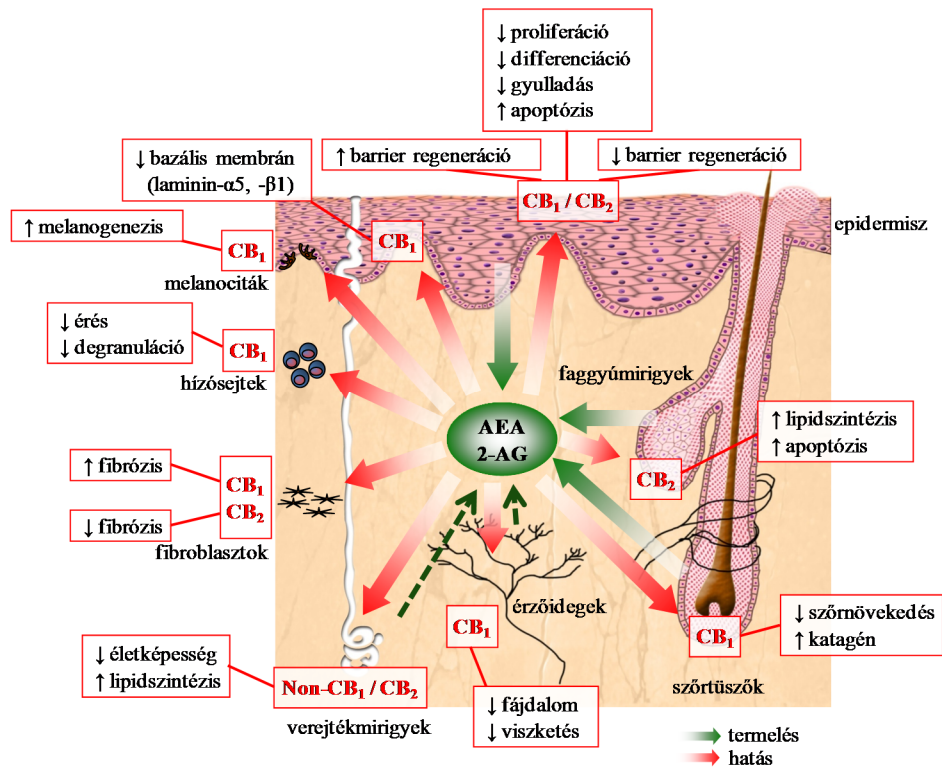
#### ***A belső kannabinoid rendszer a bőrben – saját eredményeink***

Munkacsoportunk fő kutatási területe az egyik legnagyobb (és véleményünk szerint az egyik legizgalmasabb) szerv, a bőr élettani és kóros folyamatainak feltárása. Amikor kb. tíz évvel ezelőtt elkezdtük az ECS és a növényi kannabinoidok hatásmechanizmusának vizsgálatát, gyakorlatilag semmit sem tudtunk a rendszer működéséről a bőrben. Lelkes és tehetséges kollégáim munkájának, valamint nemzetközi akadémiai és ipari partnereinkkel végzett gyümölcsöző kollaborációinknak köszönhetően mára már kiderült, hogy *az ECS az emberi bőrben is meghatározó szerepet* tölt be a *szerv homeosztatiszikus folyamatainak szabályozásában*. A *2. ábra* összefoglalja jelenlegi tudásunkat a bőr-ECS működéséről; így alább csak néhány olyan kulcsfolyamatot emelünk ki, melyek feltárásában munkacsoportunk vezető szerepet vállalt.

Megállapítottuk, hogy a bőr belső kannabinoid „tónusa” szükséges a faggyúmirigyek élettani működésének kialakításához. Kimutattuk továbbá azt is, hogy a *CBD* – egy általunk elsőként leírt jelátviteli hálózat aktivitását módosítva – igen kifejezett „*anti-akné*” hatással rendelkezik, hiszen kedvezően befolyásolja a gyulladásos pattanásosságra jellemző kórosan fokozott faggyútermelést, a faggyúmirigy sejtjeinek felgyorsult növekedési ütemét, valamint a faggyúmirigy gyulladását.

A *hajhagymák* élettanát vizsgálva bebizonyosodott, hogy ez ECS-tónus visszafogja a hajnövekedést, ugyanakkor segíti a hajhagymák (és a bőr egyéb rétegeinek) regenerációját. Végezetül számos sejtes és releváns állatkísérletes modellrendszert alkalmazva megállapítottuk, hogy *i)* bizonyos endokannabinoid

vegyületek (pl. anandamid); *ii*) olyan ágensek, melyek megakadályozzák a belső kannabinoidok lebontását (pl. a legfontosabb enzim, a FAAH gátlószerei); valamint *iii*) egyes növényi kannabinoidok (pl. CBD) egyaránt igen *robosztus gyulladást gátló* hatással rendelkeznek



2. ábra A bőr-ECS működésének vázlatos áttekintése

Endokannabinoidok: AEA (anandamid), 2-AG (2-arachidonoil-glicerol). Az ábra Oláh Attila munkája Bíró és mtsai (2009), ill. Maccarrone és mtsai (2015) nyomán.

### Hipotézis – „Egészséges ECS = Egészséges test”

Az orvosbiológiai kutatások egyik alapvetése, hogy a kórállapotok és betegségek kialakulásának „univerzális” oka a kórosan működő szervrendszer (majd később a teljes szervezet) belső egyensúlyának, azaz homeosztázisának felborulása. Ennek következtében a kannabinoidok és az ECS élettani-kórélettani szerepét vizsgáló tudósok azon merész (egyes vélekedések szerint akár provokatívnak is nevezhető) *hipotézis* mentén tevékenykednek, miszerint ha az ECS bizonyítottan egy „univerzális” homeosztatikusan szabályozó rendszer, akkor *minden (!) emberi*

*megbetegedés kialakulásának oka az ECS kóros működésében keresendő – azaz az emberi betegségek felfoghatók, mint ún. ECS diszregulációs szindrómák. Ezen logikai menetet követve tehát a jövő egyik legizgalmasabb lehetősége olyan terápiás alkalmazások kifejlesztése, melyek a betegségek kezelése során visszaállítják az ECS homeosztatisz szintjét, aktivitását és élettani működését.*

### **Orvosi kannabisz/marihuána vs. Kannabisz-alapú gyógyszer**

Ezen „ECS restaurációs terápiák” elméletileg négyféle módon alkalmazhatók: gyógyszerek; orvosi eszközök; kozmetikai és egyéb lokálisan alkalmazott készítmények; valamint táplálék kiegészítők formájában. A téma specifikus jellege miatt ugyanakkor e lehetőségek kiegészülnek (illetve részben módosulnak) az Orvosi kannabisz/marihuána vs. Kannabisz-alapú gyógyszer dilemmával.

#### **1. Orvosi kannabisz/marihuána**

Az orvosi kannabisz/marihuána alkalmazásának tudományos alapja egyszerűen megfogalmazható: a növényben található kannabinoid vegyületek szervezetbe való bejuttatása „hozzáadódik” a szervezet belső ECS tónusához, ami kedvező hatású (lehet) számos (kór)állapotban. Napjainkban robbanásszerűen nő azon országok száma, melyek egyre szélesebb körben engedélyezik az Orvosi kannabisz/marihuána alkalmazását különféle betegségekben. Ezekben az országokban az orvosok receptre felírják a kannabisz készítményt, melyet a betegek megfelelő helyen átvehetnek. Habár egyelőre kevés, tudományos igényt is kielégítő adat áll rendelkezésre (pl. sok ezer betegen elvégzett, kontrollált klinikai vizsgálatok), úgy gondolom kimondható, hogy az Orvosi kannabisz/marihuána jó terápiás hatékonysággal kecsegtet, pl. kemoterápiával társult étvágytalanság, depresszió, krónikus fájdalom szindrómák, krónikus gyulladós állapotok, poszttraumás stressz betegség, ópiát és alkohol függőség stb. kezelésében – akár önállóan, akár más gyógyszerekkel együtt alkalmazva.

Az Orvosi kannabisz/marihuána egyértelmű előnye a viszonylag olcsó előállítás, valamint az, hogy a növényből származó készítmény elfogyasztása során számos egyéb, a növényben ugyancsak megtalálható „nem-kannabinoid” vegyület (pl. terpének, flavonok) is bekerül a szervezetbe, melyekről több esetben bebizonyosodott, hogy megnövel(het)ik a kannabinoidok hatékonyságát. Az Orvosi kannabisz/marihuána alkalmazásával kapcsolatban megfogalmazott leghangúlyosabb tudományos probléma – nem említve a társadalmi, jogi és politikai dilemmákat, melyekről, a téma komplexitása miatt, jelen közlemény nem kíván értekezni – ugyanakkor magában a növényben keresendő. A kannabisz, mint biológiai rendszer, ugyanis folyamatosan (természetes életciklusának megfelelően) változik – így a benne lévő „hatóanyagok” mennyisége is folyamatosan változik (tehát a legtöbb készítményben legfeljebb csak becsülhető az adott kannabinoid vegyületek koncentrációja). Ez azt eredményezi, hogy nincs két

egymást követően alkalmazott „terápiás egység” (pl. marihuána cigaretta), ami pontosan ugyanolyan összetételű lenne – nem meglepő tehát, hogy a betegek gyakran jelentős különbségeket észlelnek a készítmények hatékonyságát illetően. Habár egyre több cég és kutató foglalkozik olyan nemesített vadkender fajták előállításával, melyek stabilan termelik a különböző kannabinoid vegyületeket, a fenti probléma megoldása még várat magára.

## 2. Kannabisz-alapú gyógyszerek

A *kannabisz-alapú gyógyszerek* előállítása, értelemszerűen, nagyságrendekkel meghaladja az Orvosi kannabisz/marihuána készítményekét. Ezen túlmenően ugyanakkor a gyógyszerek *számos előnnyel rendelkeznek* (pontosabban, szinte kizárólag előnyökkel rendelkeznek):

- A pre-klinikai és klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján, nagy körülményekkel meghatározott koncentrációban tartalmazzák a hatóanyagokat, így biztosítva az orvoslás egyik legfontosabb alapkövetelményét, a *kiszámíthatóságot*.
- Tartalmazhatnak a kannabisz növényből izolált különféle hatóanyagokat. Erre jó példa a *Sativex<sup>TM</sup>* nevű (GW Pharmaceuticals), a világ számos országában törzskönyvezett készítmény, mely *50-50%-ban tartalmaz THC-t és CBD-t*, és amelyet sikerrel alkalmaznak sclerosis multiplexben szenvedők bizonyos tüneteinek enyhítésére.
- Nemcsak növényi kannabinoidokat tartalmazhatnak, hanem olyan *szintetikus* (azaz gyógyszerfejlesztési projektekben, kémiai úton, újonnan előállított) *hatóanyagokat*, melyek az ECS különböző elemein hatva módosítják az ECS tónusát. Az így létrehozott vegyületek pl. serkenthetik vagy gátolhatják a kannabinoid receptorokat; gátolhatják a belső kannabinoidok lebontásában résztvevő enzimeket (ezáltal megemelve a szervezet saját belső kannabinoid készletét); módosíthatják a belső kannabinoidok által beindított sejtfolymatokat stb.

### *Terápiás példák*

Az alábbiakban két izgalmas gyógyszerfejlesztési példa bemutatásán keresztül kívánom megvilágítani a kannabisz-alapú orvoslás jelenét és jövőbeli lehetőségeit. Hangsúlyozom, hogy az alábbi részek nem „fizetett hirdetések”; a cégek és termékeik megnevezése szükséges a példák, valamint a kutatás-fejlesztés-terápia egységének és társadalmi-tudományos környezet jobb megértéséhez.

#### 1. CBD

Amint fentebb már említettük, a THC mellett a *CBD* a második legnagyobb mennyiségben előforduló kannabinoid a vadkenderben. Kiemelendő továbbá,

hogy a CBD alkalmazása nem vezet tudatmódosító hatások kialakulásához, sőt együtt alkalmazva (lásd *Sativex*<sup>TM</sup>) képes kivédeni a THC ilyen irányú mellékhatásait anélkül, hogy csökkentené annak kívánatos (pl. fájdalomcsillapító, görcsoldó stb.) aktivitását. Kiderült az is, hogy az önmagában adagolt CBD-nak is számos kedvező (egyebek mellett anti-pszichotikus, szorongásoldó, görcsoldó és immunmoduláns) hatása van. A CBD ráadásul igen jól tolerálható, hiszen humán klinikai vizsgálatok tanúsága szerint szájon át adagolva napi 1–1,5 g dózis sem váltott ki említésre méltó mellékhatásokat.

A CBD biztonságosságán és sokoldalúságán, valamint a *Sativex*<sup>TM</sup> gyógyszerük sikerén felbuzdulva a GW Pharmaceuticals nemrégiben egy új készítménnyel lépett piacra (*Epidiolex*<sup>TM</sup>), mely >98%-ban tartalmaz CBD-t egyedüli hatóanyagként. A cég engedélyt kapott, hogy kipróbálja a készítményt olyan *súlyos gyermekkori epilepsziaformák* (Lennox-Gastaut- és Dravet-szindróma) kezelésére, melyekben az összes eddig alkalmazott terápia hatástalannak bizonyult. A közelmúltban lezárult, több száz beteg gyermekén elvégzett harmadik fázisú klinikai vizsgálatok eredményei szerint **a CBD drámai mértékben hatásosnak bizonyult**: igen jelentősen lecsökkentett az epilepsziás rohamok gyakoriságát, ráadásul az alkalmazás során csak minimális mellékhatások (étvágycsökkenés, álmoság) alakultak ki a betegekben.

Mindezek fényében nem meglepő, hogy jelenleg is számos klinikai vizsgálat tárgyát képezi a CBD esetleges további jótékony hatásainak felderítése. A „CBD hype” jelenség emellett természetesen elérte az Orvosi kannabisz/marihuána alkalmazásában hívőket is; egyre több olyan kannabisz fajta nemesítéséről (illetve forgalomba hozataláról) számolnak be, melyek CBD tartalma messze meghaladja a korábbi készítményekét.

## 2. Fluorinált növényi kannabinoidok

A CBD széleskörű alkalmazásának (egyik) legnagyobb gátja a hatóanyag viszonylag rossz biológiai hozzáférése; ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy *nagy mennyiségű (akár naponta 1–2 g) CBD adagolása szükséges* ahhoz, hogy a beteg vérében a CBD koncentráció elérje a terápiásan hatásos szintet. Ez természetesen azt eredményezi, hogy egyrészt világszinten hatalmas mennyiségű CBD előállítására van szükség ahhoz, hogy elterjedhessen ez a jó hatékonyságú készítmény; másrészt, az egy betegre jutó terápiás CBD adag óriási költséggel jár (mind az előállító, mind a forgalmazó, mind a beteg oldaláról). Ennek megfelelően *nagy igény mutatkozik olyan új vegyületek felfedezésére és fejlesztésére, melyek mellett, hogy megtartják a CBD kedvező hatásprofilját, jelentősen megnövekedett hatékonysággal rendelkeznek.*

A fenti igény kielégítésének egyik (egyelőre még csak gyerekcipőben járó) lehetősége *ún. fél-szintetikus fluorinált CBD származékok* (a továbbiakban *F-CBD* rövidítéssel jelölve) alkalmazása. Korábbi gyógyszerfejlesztési tapasztala-

tok azt mutatták, hogy a fluorináció (azaz a fluor atom kémiai „elhelyezése” egy adott célmolekula bizonyos részén) jelentősen képes megnövelni egyes gyógyszerhatóanyagok hatékonyságát. Így nem meglepő, hogy a legnagyobb világszintű bevételt (sok-sok milliárd dollárt) eredményező gyógyszerek mintegy 30%-a fluorinált hatóanyagot tartalmaz. Mindezeket figyelembe véve *Raphael Mechoulam* (akinek nevével már fent is találkozhattunk, mint a THC, a CBD és egyes belső kannabinoidok felfedezője) laboratóriumában több F-CBD származékot állítottak elő – azaz kémiai szintézist alkalmazva a növényből izolált CBD molekula adott részeit fluorinálták.

A molekulák hasznosíthatóságát ezt követően egy amerikai biotechnológiai cég, a Phytects Inc megvásárolta, majd kiterjedt pre-klinikai vizsgálatokat indított el (a vizsgálat sorozat emberi bőrt illető részében a mi munkacsoportunk is részt vesz). Habár a szabadalmi védelem miatt több tudományos eredmény részletei még nem oszthatók meg az olvasóval, már most kimondható, hogy *több F-CBD vegyület akár 10-szer is hatékonyabbnak bizonyult, mint a CBD* több sejtes és állatkísérletes rendszerben, melyek olyan betegségeket modelleznek, mint pl. a skizofrénia, szorongás, depresszió, kényszerbetegség, epilepszia, akut és krónikus fájdalom, különféle bőrgyulladások stb. Értelemszerűen kizárólag a jövőben elkezdődő humán klinikai kísérletek szolgáltatnak majd megdönthetetlen bizonyítékokat az F-CBD származékok terápiás alkalmazhatóságáról; ugyanakkor az eddigi eredmények (több mint) biztatóak.

### ***Záró gondolatok***

A mai modern orvostudomány nem képzelhető el a morfinszármazékok, mint leghatékonyabb fájdalomcsillapítók széles körű alkalmazása nélkül. Érdekes párhuzam a jelen közleményben bemutatottakkal, hogy a morfinszármazékok felfedezése ugyancsak egy növényhez, a mákhoz, valamint a benne felfedezett hatóanyagokhoz, az ópiumhoz köthető. A kannabinoid kutatásokkal foglalkozó kollégáimmal és barátaimmal közös véleményünk, hogy „*a kannabisz (lehet) a jövő ópiuma*”. Reményeink szerint ez az elsőre talán mehökkentő kijelentés nem csupán ködös vízió, hanem valós lehetőség a kannabisz alapú terápiás alkalmazások kiaknázására, így az embert érintő legsúlyosabb és leggyakoribb megbetegedések kezelésére. Természetesen hosszú, rögös, valamint társadalmi, gazdasági és politikai vitákkal tűzdelt út vezet az *evidencia-alapú kutatási és orvoslási eredmények* megszerzéséhez, melyek nélkül nem képzelhető el egyetlen új kezelési eljárás vagy gyógyszer bevezetése sem. Meggyőződésünk ugyanakkor, hogy a jövő terápiás palettáján jelentős szerepet töltenek majd be a kannabisz-alapú készítmények.

### *Nyilatkozat*

A szerző munkacsoportja több, a közleményben bemutatott céggel (GW Pharmaceuticals, Phytects Inc.) végzett, illetve végez szerződéses kutatási tevékenységet közös K+F+I projektek keretében. A szerző emellett tagja a Phytects Inc. tudományos tanácsadó testületének.

### *Irodalmi hivatkozások*

A fenti közlemény alapját korábbi hallgatóm és jelenlegi kollégám, Oláh Attila 2016-ban megvédett PhD disszertációja adta (Oláh Attila: *A kannabinoid szignalizáció szerepe a humán bőr egyes (kór)élettani folyamataiban*. Debrecen, 2016). Emellett néhány összefoglaló közleményt említek, melyek hasznosak lehetnek a témában jobban elmélyedni kívánó olvasó számára:

- Abood, M.E., Sorensen, R.G. and Stella, N. (2013). *endoCANNABINOIDS – Actions at non-CB1/CB2 cannabinoid receptors*. Springer-Verlag New York. DOI: 10.1007/978-1-4614-4669-9.
- Bíró, T., Tóth, B.I., Haskó, G., Paus, R., and Pacher, P. (2009). *The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities*. Trends Pharmacol. Sci. 30, 411–420.
- Di Marzo, V. (2008). *Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce?* Nat. Rev. Drug Discov. 7, 438–455.
- Maccarrone, M., Bab, I., Bíró, T., Cabral, G.A., Dey, S.K., Di Marzo, V., Konje, J.C., Kunos, G., Mechoulam, R., Pacher, P., et al. (2015). *Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC*. Trends Pharmacol. Sci. 36, 277–296.
- Mackie, K., Brewer, H.B., Jr., Cota, D., Cravatt, B.F., Di Marzo, V., Ginsberg, H.N., Howlett, A., Reggio, P.H., and Woods, S.C. (2008) *The endocannabinoid system handbook*. *Scientiae* <http://www.scribd.com/doc/92307900/ECSHandbook>.
- Pertwee, R.G. (2015). *Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions*. Handbook Exp. Pharmacol. 231, 1–37.

### *Köszönetnyilvánítás*

Hálás vagyok és köszönettel tartozom munkacsoportom minden volt és jelenlegi tagjának odaadó munkájáért, lelkesedéséért, stimuláló megbeszéléseinkért, a kutatói munka során (főként irányomba mutatott) határtalan türelmükért.