ALTERNATOR
Misliti znanost.

Konoplja in COVID-19 / SARS-CoV-2: Znanstveniki med Scilo in Karibdo – lažne novice ali resnica?

20. 8. 2020

Številka: 39/2020

Avtorici:

- Tamara Lah Turnšek
- Tanja Bagar



O delovanju vseh sestavin konoplje še zdaleč ne vemo vsega. Kljub temu, da so prvi kanabinoidni receptor CB1 v možganih odkrili že leta 1988, je naše razumevanje sistemskih učinkov kanabinoidnih spojin še danes presenetljivo nepopolno. Spoznanje, da so ti receptorji pri človeku specifično razporejeni preko živčnih celic (predvsem CB1) in celic imunskih tkiv (predvsem CB2), predvsem pa dejstvo, da je kanabinoidni sistem evolucijsko ohranjen od rastlin in primitivnih živalskih organizmov do človeka, nam daje misliti o širšem pomenu kanabinoidov v ekosistemu. Še danes pa nam ni do potankosti poznan molekularni mehanizem tega evolucijsko ohranjenega signalnega sistema, ki spreminja vedenje ob srečanju s cvetovi konoplje, kar velja tako za čebele kot za ljudi, saj imajo namreč oboji kanabinoidne receptorje. Kanabinoidi so maščobnim kislinam podobne spojine; pri človeku imajo poleg imunskih učinkov tudi učinke v centralnem živčnem sistemu, to je v možganih, na primer pri zaznavanju bolečine, na gibalne sposobnosti, spodbujajo tek ter vplivajo na razpoloženje in spomin, kar še posebej velja za kanabinoid THC. Poleg teh fizioloških lastnosti pa spodbujajo regeneracijo živčnih celic pri nevrodegenerativnih boleznih, umirjajo slabost ob zdravljenju raka z močnimi kemoterapevtiki, povečajo apetit rakavih bolnikov in blažijo bolečine, zato jih priporočajo za paliativno, »sočutno« zdravljenje.

»Znanstveniki verjamejo, da utegne konoplja preprečiti ali celo zdraviti koronavirusno bolezen,« je presenetljiva novica (https://nypost.com/2020/05/21/scientists-believe-cannabis-could-help-prevent-treat-coronavirus/) , ki jo je maja obelodanil

ameriški časopis *New York Post*.

Novica je prišla z Univerze Lethbridge iz Kanade, na kateri je raziskovalna skupina, ki jo vodita zakonca Olga in Igor Kovalchuck, objavila vest, da določene spojine izvlečkov konoplje bolj ali manj znižajo gensko prepisovanje oziroma izražanje beljakovin na površini celic povrhnjice pljučnega tkiva, ki se povežejo z beljakovino na površini virusa SARS-CoV-2 oziroma njegovih značilnih izrastkih. To skupaj z drugimi beljakovinami, ki nato delujejo v kaskadi biokemijskih reakcij, omogoča prodor virusa ne le v celice pljučne povrhnjice, temveč tudi v ustno, pljučno in črevesno sluznico, kar je proučevala prej omenjena skupina znanstvenikov. Celicam so v medij dodajali neprečiščene izvlečke sevov konoplje, vzgojene tako, da vsebujejo znatno manj sestavine delta-9-tetrahidrokanabinola (THC) kot pa kanabidiola (CBD); slednji namreč za razliko od THC-ja ne povzroča omame. So pa ti izvlečki vsebovali še marsikateri kanabinoid in druge organske molekule, kar v svoji predobjavi članka v reviji (brez faktorja vpliva) poudarjata avtorja. Dodala sta tudi, da je učinek možno pripisati katerikoli sestavini izvlečka. Menim, da temu ne gre kar tako verjeti, saj mi je bila predobjava članka poslana v pregled in na prvi pogled je jasno, da predstavljenih poskusov ne morejo ponoviti. Učinki različnih sevov namreč ne sovpadajo s pomembnim parametrom, to je z vsebnostjo posameznih sestavin v izvlečkih, mnoge primesi pa sploh niso navedene. Članek sem zavrnila s predlogi za ključne dodatne poskuse, saj je sama hipoteza sicer zanimiva in verjetna, o čemer bomo govorili v tem prispevku.

Kako je torej mogoče, da sta se, še preden so kritične pripombe prispele do urednika revije, znanstvenika pojavila v medijih s tem res »vročim krompirjem«? Ne gre namreč prezreti dejstva, da se je na poslovni strani istega časopisa znašla tudi novica o hitri porasti delnic konoplje, katerih vrednost je v času preusmerjene pozornosti na koronavirus znatno padla. Če to povežemo še z dejstvom, da sta raziskovalca z Univerze Calgary, zakonca Kovalchuk, kot večina uspešnih znanstvenikov v ZDA in Kanadi, lastnika ali partnerja dveh podjetij, osredotočenih na raziskovanje in razvoj terapij s konopljo »po meri bolnika«, je ozadje novice precej bolj jasno. Mnoge vrste konoplje, ki jih je raziskovalna skupina Kovalchuk vzgojila, so patentirane in trenutno licencirane pri partnerskih družbah, povezanih s proizvodnjo konoplje s sedežem v Calgaryju.

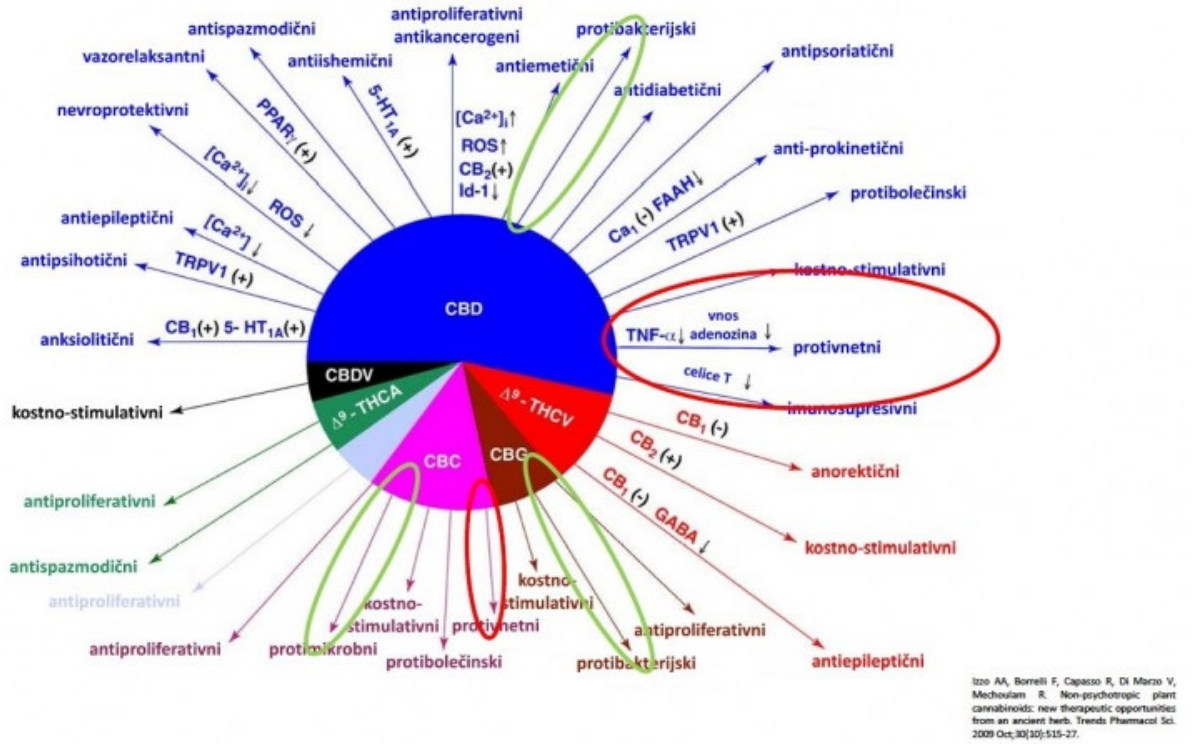
Verjetno se sprašujete, kaj je s tem narobe, saj bi morali podjetnost znanstvenikov občudovati. Že več kot desetletje poskušamo namreč v Sloveniji vzpodbuditi raziskovalno podjetnost mladih raziskovalcev za sodelovanje s podjetji in »prepričati« državo v investicije za bolj neposredni prenos znanj in tehnologij med akademsko in poslovno sfero ter spremeniti okoreli gospodarsko-politični sistem. S tem želimo omogočiti javno-zasebno partnerstvo, danes predvsem na področju bio- in zelenih tehnologij z visoko dodano vrednostjo produktov. Zdi se, da so bile prav omenjene tehnologije doslej najbolj zatrte, prenosu le-teh v podjetja pa še danes nasprotuje del intelektualne srenje, kar argumentira kot »nespodobno komercializacijo« univerz in inštitutov. Slednji, ne pozabimo, so bili celo ustanovljeni z namenom podpore znanosti razvoju gospodarstva. In kdaj? Prav v časih povojnega pomanjkanja in trdega komunizma. V petdesetih in šestdesetih letih prejšnjega stoletja sta bila ustanovljena Institut "Jožef Stefan" in Kemijski inštitut. Zajec morda tiči v drugem grmu – kdo naj namreč pobere dobiček takih podvigov danes? Ne več politiki in »poslovneži«, ampak predvsem raziskovalci! Slednji danes pri nas večinoma ostajajo javni delavci, bolj praznih kot polnih žepov.

A vrnimo se k znanosti. V obravnavanem članku zmoti popularizacija rezultatov »zdravilnih« učinkov konopljinih izvlečkov, ki je načeloma legitimna, ampak v tem primeru sloni na znanstveno nepreverjenih trditvah in neosnovanih predvidevanjih. Tega se raziskovalna skupina gotovo zaveda, pa vendar sta za medije zakonca Kovalchuk izjavila: »Sprva smo bili popolnoma šokirani, nato pa smo bili zares srečni [zaradi naših odkritij]. Virus se ob dodanih konopljinih izvlečkih verjetno znatno manj 'veže na receptorje',« in nadaljevala, da ti dodatki pomagajo zmanjšati vnetje in upočasnijo virus: »Predstavljajte si, da je celica velika zgradba in kanabinoidi zmanjšajo število vrat v zgradbi za, recimo sedemdeset odstotkov, kar pomeni, da bo vstop omejen. Torej imate več možnosti, da se proti njemu borite. Zato bomo pripravili raztopine iz konoplje, ki se bodo uporabljale v inhalatorjih, izdelkih za izpiranje ust in grla, tako za klinično prakso kot za zdravljenje doma.« Seveda nista pozabila poudariti, da bo učinkovit le pripravek njunega podjetja. To je res lahko željeni cilj raziskav, vendar je bilo za potrditev preventivnih protivirusnih učinkov opravljeno mnogo premalo poskusov, da bi avtorja lahko zagotovila ta učinek svojih sevov konoplje.

Seveda pa obstajajo primeri zdravilne raztopine na podlagi CBD, ki so zadostili vsem zahtevanim kriterijem. To je na primer zdravilo Epidolex, peroralna raztopina čistega CBD (brez ostalih primesi kot je npr. THC), ki je denimo od 2018 potrjeno kot zdravilna učinkovina za dopolnilno zdravljenje pri dveh oblikah trdovratnih epileptičnih sindromov (Lennox-Gastaut (LGS) in Dravet). Evropska agencija za zdravila (EMA) in pred tem že Ameriška uprava za hrano in zdravila (FDA) sta jo odobrili podjetju GW Pharmaceuticals PLC.

V svetu sicer poteka kar nekaj raziskav, ki se osredotočajo na povezave med konopljo in koronavirusom, še posebej v Izraelu, ki je domovina raziskav konoplje in kjer so se v resnici tudi že lotili preizkušanja delovanja kanabinoidov pri infekciji z virusom SARS-CoV-2. Po prvi fazi okužbe, kjer virus prodre v celice sluznice (nosu, ust in zatem v pljučne celice), sledijo naslednje faze. Napredovanje bolezni COVID-19, ki jo ta virus pozvroča, se v končni fazi izraža kot okvara pljuč in povzroči reakcijo, kakršen je sindrom akutne dihalne stiske (ARDS (https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184) , angl. *Acute Respiratory Distress Syndrome*), ki je lahko za bolnika smrtonosen. Raziskave so usmerjene na kanabinoida CBD in CBG (kanabigerol), ki sta zaradi nekaterih svojih že znanih mehanizmov delovanja v različnih vrstah celic in tkiv, prikazanih na spodnji sliki, najbolj primerna. Objavljeni podatki kažejo, da imajo lahko določeni kanabinoidi in druge organske spojine, kot so terpeni,

protivirusne in protibakterijske učinke. Obstajajo pa določene posebnosti pri infekcijah z različnimi vrstami mikroorganizmov. O poteku vnetij ter vplivu kanabinoidov na SARS-CoV-2 še ne vemo dovolj, da bi verjeli tem trditvam na podlagi poskusov, ki niso osnovani na ustaljeni metodologiji raziskovalnega dela. Vendar pa je sama hipoteza, da bi do sedaj znanstveno preverjeno protivnetno delovanje nekaterih kanabinoidov delovalo tudi pri zmanjševanju hudega vnetja v drugi fazi bolezni COVID-19, verjetna. Zato je upanje na uspešnost teh raziskav, navkljub zgoraj omenjenim spornim praksam, znanstveno osnovano.



Številni fiziološki vplivi kanabinoidov in nove možnosti zdravljenja. Na sliki so prikazani najbolj raziskani kanabinoidi, med katerimi sta kanabinoida CBD in CBG tista, ki delujeta na eni strani tudi na mikroorganizme in viruse ter na drugi strani imunosupersivno in protivnetno. Vir: Angelo A Izzo, Francesca Borrelli, Raffaele Capasso, Vincenzo Di Marzo, Raphael Mechoulam: Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb (doi: 10.1016/j.tips.2009.07.006).

Dejstvo je namreč, da so se izvlečki nekaterih vrst konoplje, ki vsebujejo pretežno CBD, v številnih raziskavah izkazali kot dobrodejni pri simptomih, povezanih z imunskim sistemom. Celice imunskega sistema so prekrite z vrsto kanabinoidnih receptorjev (R). Tako na primer po gostoti CB2R vodijo limfociti B, zatem naravne celice ubijalke (NK), monociti, nevtrofilci, limfociti, T-celice ubijalke in T-celice pomagalke. CBD, za razliko od THC-ja, ki bolje deluje pri akutnih vnetnih odzivih, izboljšuje vnetno stanje pri revmatoidnem artritisu, kjer je oralna uporaba CBD uspešno zaustavila napredovanje bolezni in zaščitila sklepe pred obsežnimi poškodbami. Za THC pa so študije pokazale, da zavira aktivnosti T-limfocitov in spremeni prekomerno nastajanje/biosintezo določenih citokinov oziroma kemokinov. To so pomembni proteini, ki posredujejo »sporazumevanje« med celicami, in če se spremeni ravnovesje med vnetnimi in protivnetnimi citokini, pride do hude vnetne reakcije, imenovane »citokinski vihar«. Tega povzroči na primer izločanje interferona gama (IFNγ), enega ključnih citokinov, ki ga sproži okužba epitelijskih celic z virusom SARS-CoV-2 (Byrareddy in Mohan 2020 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187842/)). Iz vrste predhodnih raziskav vemo, da kombinacija terpenov in kanabinoidov vpliva na prekomerno izločanje citokinov (Mehta idr. 2020 (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext)), ki se pri infekciji s SARS-CoV-2 v primerjavi z drugimi vrstami SARS virusov sicer pojavi z zamikom, a toliko bolj izrazito. Več raziskovalnih skupin je objavilo, da kanabinoidi znižajo tudi izločanje citokinov, kot sta interleukin IL-6 in TNF-alfa, ter da znižujejo prekomerni imunski odziv pri sindromih, podobnih kot pri bolezni COVID-19 (Gonçalves idr. 2020 (https://www.mdpi.com/1420-3049/25/7/1567)).

Drugo predvidevanje, da bi imel denimo pripravek kanabinoida (CBD ali CBG) splošno protivirusno delovanje, je prav tako neosnovano na poskusih s koronavirusi, kot je SARS-CoV-2. Je pa bil CBD dokazano učinkovit pri znižanju okužb z nekaterimi virusi v zelo specifičnih primerih: CBD je za več kot 85 odstotkov zmanjšal razmnoževanje virusa hepatitisa C, ni pa imel protivirusnega učinka na virus hepatitisa B (Lowe idr. 2017 (http://www.phcogres.com/article.asp?issn=0974-8490;year=2017;volume=9;issue=1;spage=116;epage=118;aulast=Lowe)). Tudi pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, so opisali več verjetnih mehanizmov pozitivnega delovanja kanabinoidov. Virus HIV namreč vstopa v imunske celice preko receptorja, na katerega se vežejo tudi lastni (endogeni) in dodani (eksogeni) fito-kanabinoidi. Če je receptor »zaseden« s kanabinoidi, lahko v celice vstopi manj virusov, ki posledično okužijo tudi do 40 odstotkov manj imunskih celic.

Pri zelo velikem virusu, kot je SARS-CoV-2, obstajata dva načina, kako bi kanabinoidi potencialno lahko učinkovali. Kot

omenjeno v uvodu, je prva tarča vpliv bodisi na aktivnost bodisi na izražanje njegovega receptorja, imenovanega ACE2, ki se nahaja večinoma na površini celic sluznice (t. i. epitelijskih celic), in posreduje vstop virusa v celico, kjer se potem razmnožuje (de Wit idr. 2016 (https://www.nature.com/articles/nrmicro.2016.81)).

Preden pa seveda iz laboratorijskih raziskav na nivoju biokemijskih interakcij v celicah preidemo k zdravljenju človeka, so pri razvoju zdravil potrebni živalski poskusi. Preizkusi na miših so pokazali, da sta v modelu akutne poškodbe pljuč tako THC kot CBD omilila vnetje pljuč. Najverjetneje tako, da sta povzročila, da imunske celice niso proizvedle preveč vnetnih citokinov ter sta tako preprečila premočan imunski odziv (Qing in Gallagher 2020 (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490620300387?via%3Dihub)). V mišjem modelu kronične astme CBD tudi zmanjšuje nastanek vnetnih citokinov ter s tem vnetje dihalnih poti in fibroze. Kanabinoidi THC, CBD in CBG lahko ne le delujejo pomirjevalno, kar pri bolnikih z boleznijo COVID-19 ni tako nepomembno, ampak na več načinov zavirajo možno proizvodnjo več ključnih vnetnih citokinov, in to brez kakršnih koli stranskih učinkov na srčni utrip, krvni tlak ali prebavila, kot opaženo pri nekaterih sintetskih zdravilih.

Če povzamemo, moramo biti pri izbiri sedanjih in prihodnjih informacij o kanabinoidih in COVID-19 kritični ter oceniti njihovo raziskovalno kakovost, zato so raziskave na tem področju zelo pomembne. Žal tudi še nimamo rezultatov ustreznih kliničnih raziskav, ki so nujno potrebne, preden se odločijo pri obolenju s COVID-19 priporočati uživanje kanabinoidov, kot je CBD. Vpliv na kompleksni imunski sistem vsakega posameznika je lahko zelo različen, kar vidimo že iz širokega spektra jakosti znakov obolevnosti ob okužbi s tem virusom. Enako sklepamo tudi na osnovi različne jakosti vplivov posameznih kanabinoidov ob enakih sindromih oziroma simptomih pri drugih vnetnih boleznih ter nevroloških in psihotropnih simptomih.

Za konec pa naj vnovič opozorimo kar z nedavno izjavo (http://www.cannabis-med.org/english/bulletin/ww_en_db_cannabis_artikel.php?id=584#1) odbora Mednarodne agencije za kanabinoide, ki o trenutni pandemiji koronavirusne bolezni in uporabi kanabinoidov pravi sledeče:

»Ni dokazov, da posamezni kanabinoidi – na primer CBD, CBG ali THC – ali pripravki iz konoplje ščitijo pred okužbo z virusom SARS-CoV-2 ali da bi se lahko uporabljali za zdravljenje COVID-19, bolezni, ki jo povzroča ta virus. Prav tako ni dokazov, da bi uporaba kanabinoidov lahko povečala tveganje za virusno okužbo.«

Več o tem in konoplji nasploh si lahko preberete na spletnih straneh ICANNA (http://www.institut-icanna.com/) , Mednarodnega inštituta za kanabinoide, katerega namen je tudi podajati javnosti objektivne znanstvene resnice o novih dognanjih o učinkovanju in varni uporabi kanabinoidov in terpenov, ki so glavne sestavine teh zagonetnih rastlin. V primeru virusne okužbe, ki povzroči bolezen COVID-19, pa se inštitut ICANNA pridružuje mednarodnim in nacionalnim organizacijam s pozivom proti posredovanju lažnih informacij, ki krožijo v javnosti, po internetu, med politiki in celo med nekaterimi strokovnjaki.

https://www.alternator.science/sl/daljse/konoplja-in-covid-19-sars-cov-2-znanstveniki-med-scilo-in-karibdo-lazne-novice-ali-resnica/