

UPORABA KONOPLJE PRI ZDRAVLJENJU KOŽNIH BOLEZNI

CANNABIS USE FOR THE TREATMENT OF SKIN DISEASES

AVTOR / AUTHOR:

Marjeta ZAGOŽEN, mag. inž. agr.¹
izr. prof. dr. Andreja ČERENAK, univ. dipl. biol.¹
prof. dr. Samo KREFT, mag. farm.²

¹ Inštitut za hmeljarstvo in pivovarstvo Slovenije,
Cesta Žalskega tabora 2, 3310 Žalec

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: marjeta.zagozen@ihps.si

1 UVOD

Navadna konoplja (*Cannabis sativa* L.) je rastlina z dolgo zgodovino uporabe, ki so jo tradicionalno gojili že pred več tisoč leti. Uporabljamo jo tako v prehrani, gradbeništvu, kmetijstvu, pri izdelavi prediva, v kozmetiki in tudi v farmaciji. Pred prepovedjo so konopljo uporabljali predvsem za pridobivanje vlaken za izdelavo platna, vrvi ter za stiskanje

POVZETEK

Uporaba navadne konoplje (*Cannabis sativa* L.) v medicinske namene postaja vedno bolj pomembna. Znanstvena literatura s področja dermatologije navaja ugodne farmakološke učinke kanabinoidov na prekomerno izločanje sebuma, eriteme, srbečico, sklerodermijo, atopijski dermatitis, psoriarzo, rane in kožni rak. V članku podrobneje obravnavamo vlogo kanabinoidov pri zdravljenju omenjenih bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

Cannabis sativa, kanabinoidi, konoplja, koža, kožne bolezni

ABSTRACT

Hemp (*Cannabis sativa* L.) use is becoming increasingly important in medicine. Scientific literature in the area of dermatology presents positive pharmacological effects of cannabinoids in over-secretion of sebum, erythema, pruritus, scleroderma, atopic dermatitis, psoriasis, wounds and skin cancer. The role of cannabinoids in the treatment of the aforementioned diseases is reviewed in the article.

KEY WORDS:

Cannabis sativa, cannabinoids, hemp, skin, skin diseases

olja iz semen. Leta 1937 so v Ameriki uporabo konoplje prepovedali, čemur so sledile tudi druge zahodnoevropske države, predvsem zaradi potencialne zlorabe psihoaktivnih učinkov THC (delta-9-tetrahidrokanabinola), saj sta se v prvi polovici 20. stoletja med mladimi zelo povečala uporaba hašiša ter kajenje marihuane (1).

Prve natančnejše medicinske raziskave o zdravilnih učinkih konoplje segajo v leto 1832 (2). Človek ima v telesu endokanabinoidni sistem, s katerim lahko razložimo farmakološke učinke konoplje (3). Endokanabinoidni sistem med drugim sestavljajo endokanabinoidi, encimi, ki so vključeni v metabolizem in druge biosintezne procese, ter receptorji, na katere se vežejo kanabinoidi (4). Najbolj znana sta receptorja CB₁ in CB₂. CB₁ je v koži prisoten predvsem v živčevju, CB₂ pa se nahaja tudi v keratinocitih, diferenciranih epitelnih celicah in lasnih foliklih. V splošnem se CB₂ večinoma nahaja v tkivih, ki niso nevronska (5). Receptorji CB₁ in CB₂ se nahajajo tako v zdravem kot v patološko spremenjenem tkivu (3) in nanje se vežejo tako fitokanabinoidi kot tudi endokanabinoidi in sintezni kanabinoidi (2).



Do danes poznamo okrog 100 različnih fitokanabinoidov. Glede na izvor jih razdelimo v tri skupine: endogene, fitokanabinoide in sintezne kanabinoide. Endokanabinoidi nastajajo v našem telesu. Najbolj znana sta 2-arahidonoil-glicerol (2-AG) in anandamid (AEA). Proteini, ki uravnavajo proizvodnjo in razgradnjo endokanabinoidov skupaj s kanabinoidnimi receptorji, tvorijo endokanabinoidni sistem. Fitokanabinoda THC in kanabidiol (CBD) najdemo v konoplji, sintezni kanabinoide pa so pridobljeni sintezno in po kemijskih ter strukturnih lastnostih podobni endokanabinoidom in fitokanabinoidom. Najpogostejši sintezni kanabinoide so WIN-55,212-2, JHW-133, (R)-metanandamid (MET) in CP 55,940 (6).

Najbolj poznana in raziskana fitokanabinoide sta CBD in THC, pri čemer ima THC psihoaktivne učinke. CBD ima antikonvulzivne, protivnetne, antipsihotične in antioksidativne lastnosti, THC pa pozitivno vpliva na povečanje apetita, zmanjšuje bolečino, vpliva na spastičnost, je nevroprotektiv in ima protivnetni učinek (7). Danes v raziskave vse bolj vključujejo tudi kanabikromen (CBC) in kanabigerol (CBG). CBC ima protivnetni in proapoptozni učinek, deluje protiglivično ter proti *Staphylococcus aureus* (8, 9). CBG so dokazali šibko protibakterijsko, antioksidativno in protivnetno delovanje *in vitro* (9) ter protitumorno delovanje na mišjih modelih (10).

Poleg kanabinoidov vsebuje konoplja tudi druge sekundarne metabolite, kot so terpeni, flavonoidi, steroidi, alkaloidi in lignani (11).

Konoplja pozitivno deluje tudi na nekatere dermatološke bolezni, saj je kožni endokanabinoidni sistem vključen v proces regulacije proliferacije in diferenciacije celic ter vnetnih procesov (2, 4).

2 VLOGA SPOJIN IZ KONOPLJE V DERMATOLOGIJI

Poleg receptorjev CB₁ in CB₂ so v koži prisotni še drugi receptorji, pomembni za uravnavanje delovanja endokanabinoidnega sistema, npr. TRPV1 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*), PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) in serotoninški receptor 5-HT (2). TRPV1 je prisoten predvsem v keratinocitih in celicah gladkih mišic, medtem ko ga v dermalnih fibroblastih in povrhnjici ni. Aktivacija receptorja TRPV1 inhibira sintezo lipidov v keratinocitih. Pri obsevanju z UV-svetlobo lahko pride do vnetnega odziva v keratinocitih,

saj se aktivira receptor TRPV1, ki preko z UV-svetlobo inducirane matrične metaloproteinaze sproži nastanek vnetnih citokinov v keratinocitih. Endokanabinoid anandamid preko vezave na receptor TRPV1 povzroči apoptozo v melanocitih. Receptor gama, aktiviran s proliferatorjem peroksisomov (PPAR γ), je prisoten v melanocitih, keratinocitih in fibroblastih in ima pomembno vlogo pri sintezi lipidov. Njegovo direktno aktivacijo povzroča N-palmitoil-etanolamid (PEA). Učinek na PPAR γ pojasni antifibrotično delovanje kanabinoidov, kot je AEA. Prav tako inhibira proliferacijo celic T ter povzroča apoptozo celic B. Agonisti tega receptorja so v mišjih modelih zmanjšali vnetje in preprečili fibrozo (2). Imunski sistem kože je močno povezan z endokanabinoidnim sistemom (2). V znanstveni literaturi različni avtorji obravnavajo vpliv endokanabinoidnega sistema v koži ter kanabinoidov na zdravljenje kožnega eritema, psoriaze, kožnega raka, sistemske skleroze, srbečice, atopijskega dermatitisa in celjenja ran. V nadaljevanju tega preglednega članka bomo vpliv na te bolezni tudi povzeli.

2.1 SEBUM

Sebum, ki ga izločajo žleze lojnice, je sestavljen iz lipidov in ščiti kožo pred mikrobi, ima antioksidativne lastnosti ter preprečuje vnetje (14). Na prekomerno izločanje sebuma tako pri ženskah kot pri moških vplivajo hormoni (testosteron, progesteron, prolaktin, kortizol, rastni hormon, inzulin, adrenalin ...). Najpogosteje se prekomerno izločanje sebuma pojavi v puberteti, pogosto pa je povezano tudi s psihološkimi težavami. Prekomerno izločanje sebuma je namreč pogosto povezano z nastankom aken (14).

Ali in Akhtar sta v slepi in primerjalni raziskavi proučevala vpliv kreme s 3-odstotnim ekstraktom semen konoplje na prekomerno izločanja sebuma in zdravljenje kožnega eritema. Uporaba kreme dvakrat na dan 12 tednov je pri 11 prostovoljnih statistično značilno zmanjšala izločanje sebuma na obrazu in kožni eritem. Študija je pokazala, da fenolne snovi, ki se nahajajo v izvlečku semen konoplje, delujejo antioksidativno ter inhibirajo encim 5- α -reduktazo, ki je odgovoren za pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron, ki aktivira izločanje kožnega sebuma (15).

2.2 PSORIAZA

Psoriaza ali luskavica je kronična bolezen kože, ki povzroča hiperkeratozna območja, predvsem na lasišču, komolcih, kolenih in zadnjici. Bolezen je povezana z vnetjem, epidermalno hiperplazijo, disregulacijo keratinocitov in hipervaskularnostjo v koži. Mehanizem te bolezni še ni popolnoma

raziskan, znano pa je, da pri njenem nastanku sodelujejo imunske celice, kot so dendritične celice in limfocit Th1 in Th17, ter keratinociti. Psoriza se pojavlja v blagi do srednji obliki, ki jo zdravimo dermalno in s fototerapijo, medtem ko je pri hujši obliki potrebno sistemsko zdravljenje (3).

Uporaba kanabinoidov pri zdravljenju psorize je povezana z njihovimi protivnetnimi in protiangiogenimi učinki. V raziskavah so pokazali, da sintezni kanabinoid JWH-133 s svojim protiangiogenim učinkom zmanjša ekspresijo angiogenih dejavnikov. Kanabinoidi pri vnetju pomagajo tako, da povzročijo apoptozni učinek na imunske celice, zmanjšajo celično proliferacijo, kontrolirajo proizvodnjo citokinov ter indukcijo regulatornih celic T. Imajo tudi nadzor nad proliferacijo in diferenciacijo keratinocitov (3).

2.3 KOŽNI RAK

Melanom je huda oblika kožnega raka, ki nastane zaradi maligne transformacije melanocitov, ki so odgovorni za pigmentacijo kože in zaščito pred škodljivimi vplivi ultravijoličnega sevanja. Največja smrtnost zaradi melanoma se pojavlja v Evropi, Severni Ameriki in Avstraliji (2).

Ugotovili so, da celice melanoma izražajo kanabinoidne receptorje CB₁ in CB₂. Navajajo, da lahko sintezni agonisti (kanabinoidi) receptorjev CB₁ in CB₂ inhibirajo rast kožnega malignega tumorja pri miših s tem, da pride do apoptoze tumorskih celic (4). Endokanabinoidi in fitokanabinoidi povzročijo apoptozo in inhibicijo širjenja celic tumorja. Zmanjšajo pojavljanje proangiogenih mediatorjev in njihovih receptorjev, prav tako zmanjšajo vaskularno hiperplazijo (5). V nasprotju s to raziskavo pa so Hart in sod. ugotovili, da nekateri kanabinoidi povečajo proliferacijo tumorskih celic in s tem spodbujajo napredovanje rasti tumorja (16). Nekaj sinteznih kanabinoidov, fitokanabinoidov in endokanabinoidov v različnih študijah preizkušajo kot potencialna zdravila pri zdravljenju kožnega raka (2).

Blazques in sod. so proučevali celice melanoma pri miših in človeku. Ugotovili so, da so agonisti receptorjev CB₂ (THC, Win-55 in 212-2) preko apoptoze zmanjšali število celic melanoma in s tem inhibirali nadaljnji razvoj melanoma v miših. Melanom kot vrsta kožnega raka še vedno predstavlja zelo kompleksen izziv, saj kažejo pacienti z napredovalo obliko melanoma slab odziv na imunoterapijo na osnovi cepiva in kemoterapijo (17).

2.4 PRURITUS

Pruritus ali srbečica je povezana z neprijetnim občutkom, ki spodbudi željo po praskanju. Spremlja ga drgnjenje in pra-

skanje na lokalnem ali pa na širšem območju. Srbečica lahko izvira direktno v koži ali pa se lahko razvije v centralnem živčnem sistemu preko hematogenih ali nevrogenih dejavnikov. Pogosto je srbečica pridružen simptom nekaterim metabolnim in endokrinim boleznim (bolezni ledvic, pomanjkanje železa), infekcijskim boleznim (HIV, AIDS, parazitoze), hematološkim, nevrološkim in psihosomatskim boleznim (18).

Pri poskusu na mačkah so po enomesečni uporabi kanabinoida PEA dokazali zmanjšan obseg pruritusa za 64 % (19). V raziskavi vpliva kanabinoidov na zdravljenje srbečice so ugotovili, da je pri 38,1 % pacientov, ki so tri tedne dvakrat na dan uporabljali kremo, ki je vsebovala kanabinoida AEA in PEA, občutek srbenja popolnoma izginil, pri 52,4 % pacientov pa se je srbečica občutno zmanjšala (20). Zmanjšanje srbečice, povzročene s histaminom, je povzročil tudi sintezni kanabinoid HU-210 (21).

2.5 SKLERODERMIJA

Sklerodermija ali sistemska skleroza je kronična avtoimska motnja, pri kateri koža otrdi zaradi fibroze tkiva, kar lahko vodi tudi do poškodbe notranjih organov. Do bolezni privedejo trije glavni patološki procesi: porušen imunski odziv, ki spodbuja nastajanje protiteles, poškodbe mikrovaskularnih endoteljskih celic in disfunkcija fibroblastov, kar vodi v prekomerno kopičenje kolagena, fibrozo. Pri tem ima vzbujen endokanabinoidni sistem oz. endokanabinoidni receptorji, na katere se vežejo kanabinoidi, pozitiven učinek na celično diferenciacijo in apoptozo, angiogenezo (ožiljenje) ter imunsko funkcijo. Sintezni kanabinoid WIN 55,212-2 je povzročil apoptozo patoloških fibroblastov brez negativnega učinka na zdrave fibroblaste (2).

2.6 ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis je pogosta kronična vnetna bolezen kože, ki vključuje genetske in imunološke spremembe. Pojav bolezni je povezan z motnjami v barierni funkciji kože ter povišano dovzetnostjo kože za alergene in draženje (22). Hude oblike bolezni zdravimo s kortikosteroidi in zaviralci kalcinevrina (3).

Preko receptorjev CB₁ in TRPV1 endokanabinoidi (predvsem AEA) tako *in vitro* kot *in vivo* povzročajo celično apoptozo ter zmanjšujejo rast keratinocitov pri človeku (3). Gaffal in sod. so v raziskavah na miših ugotovili, da ima THC kljub izbitim genom za receptorje CB₁ in CB₂ pri miših pozitiven vpliv na zmanjšanje vnetnega odziva, zato predvidevajo vključenost drugih receptorjev, kot so TRPA1, GPR55 ali PPAR (25).

Pulvirenti in sod. so v pilotnem poskusu proučevali učinkovitost mazila z 2-odstotno vsebnostjo adelnidrola (analog PEA). Študija je pokazala 80-odstotno izboljšanje pri zdravljenju atopijskega dermatitisa s tem, da se je pri pacientih zmanjšalo srbenje in nastajanje eritema. Protivnetni učinek sta pokazala tudi fitokanabinoid CBD in endokanabinoid PEA, ki se vežeta na receptorje CB₁ in TRPV1. PEA zmanjšuje tanjšanje kože ter srbenje (26).

2.7 CELJENJE RAN

Receptorji CB₂ so porazdeljeni po številnih celicah (limfociti, monociti, fibroblasti, keratinociti), ki sodelujejo pri procesu celjenja ran. Pri poskusu na miših so ugotovili, da agonisti receptorja CB₂ (kot je agonist Gp1a), zmanjšujejo vnetni učinek in fibrozo ter pospešijo epitelizacijo oz. zaprtje ran. Prav tako lahko preprečujejo nastanek brazgotine (27).

3 SKLEP

Endokanabinoidi in fitokanabinoidi izražajo pomembne učinke pri zdravljenju kožnih bolezni, kot so akne, psoriza, kožni rak, srbečica, sistemska skleroza in atopijski dermatitis, saj preko delovanja na endokanabinoidne receptorje preprečujejo napredovanje bolezni, okužbe in vnetja. Delovanja endokanabinoidnega sistema še vedno ne poznamo v celoti, zato bodo v prihodnosti potrebne številne raziskave, tudi na področju dermatologije, ki bodo osnova za izbiro pravega terapevtskega pristopa. Ker so izdelki iz konoplje in izdelki s kanabinoidi trenutno v velikem porastu tako v farmacevtski kot kozmetični industriji, se moramo kot stroka zavedati regulatornih omejitev, predvsem pa med laično javnostjo širiti kakovostne informacije.

4 LITERATURA

- Kocjan Ačko D. *Poljščine: pridelava in uporaba*. Ljubljana: Kmečki glas; 2015. 187 s.
- Del Rio C, Millan E, Garcia V, Appendino G, De Mesa J, Munoz E. *The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders*. *Biochem Pharmacol*. 2018 Nov;175:122-133.
- Russo EB, Marcu J. *Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads*. *Adv Pharmacol*. 2017 Jun;80:67-134.
- Biro T, Toth BI, Hasko G, Paus R, Pacher P. *The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities*. *Trends Pharmacol Sci*. 2009 Oct;30(8):411-420.
- Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. *Cannabinoid system in the skin- possible target for future therapies in dermatology*. *Exp Dermatol*. 2009 Aug;18(8):669-679.
- Eaglestone LRM, Kalani NK, Patel RR, Flaten HK, Dunnick CA, Dellavalle RP. *Cannabinoids in dermatology: A scoping review*. *Dermatol Online J*. 2018 Jun;24(6): 1-17.
- Bhattaacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winston-Brown T, Nosarti C, O' Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. *Opposite Effects of Δ-9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology*. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Feb;35(3):764-774.
- Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. *Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb*. *Trends Pharmacol Sci*. 2009 Oct;30(10):515-527.
- Appendino G, Gibbson S, Giana A, PAgani A, Grassi G, Stavri M. *Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa : a structure-activity study*. *J Nat Prod*. 2008 Aug;71(8):1427-1430.
- Beak S, Kim YO, Kwag JS, Choi KE, Jung WY, Han D. S. *Boron trifluoride etherate on silica- A modified Lewis acid reagent (VII). Antitumor activity of cannabigerol against human oral epitheloid carcinoma cells*. *Arch Pharm Res*. 1998 Jun;21(3):353-356.
- Janatova A, Frankova M, Tlustoš P, Hamouz K, Božik M, Klouček P. *Yield and cannabinoids contents in different cannabis (Cannabis sativa L.) genotypes for medical use*. *Ind Crops Prod*. 2018 Feb;112:363-367.
- Booth JK, Bohlmann J. *Terpenes in Cannabis sativa - From plant genome to humans*. 2019 Jul;284:67-72.
- Wilkinson JD, Williamson EM. *Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis*. *J Dermatol Sci*. 2007 Feb;45(2):87-92.
- Wojcik A, Budzisz E, Rotsztein H. *Skin surface lipids and their measurement*. *Post Dermatol Alergol*. 2011 6:498-505.
- Ali A, Akhtar N. *The safety and efficiency of 3 % Cannabis seeds extract for reduction of human cheek skin sebum and erythema content*. *J of Pharm Sci.* 2015 Jul;4: 1389-1395.
- Hart S, Fischer OM, Ullrich A. *Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor necrosis factor alpha converting enzyme (TACE/ADAM17)-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor*. *Cancer Res*. 2004 Mar;64(6):1943-1950.
- Blazques C, Carracedo A, Barrado L. *Cannabinoid receptors as novel targets for the treatment of melanoma*. *FASEB J*. 2006 Dec; 20(14):2633-2635.
- Grudmann S, Ständer S. *Chronic pruritus: clinic and treatment*. *Ann Dermatol*. 2011 Feb;23:1-11.
- Stander S, Weisshaar E, Luger TA. *Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment*. *Exp Dermatol*. 2008 Mar;17:161-169.
- Szepietowski J, Szepietowski T, Reich A. *Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipids with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study*. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2005 Dec;13:97-103.

21. Singh D, Fisher J, Shagalov D, Varma A, Siegel DM. Dangerous plants in dermatology: Legal and controlled. *Clin Dermatol*. Mar;2018 26:399-419.
22. Rastogi S, Patel KR, Singam V, Silverberg Ji. Allergic contact dermatitis to personal care products and topical medication in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Dec;79(6):1028-1033.
23. Wollenberg A, Seba A, Antal AS. Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment, *Br J Dermatol*. 2014 Jul;170:7–11.
24. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et.al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009 Aug;129(8): 1892–1908.
25. Gaffal E, Glodde N, Jakobs M, Bald T, Tuting T. Cannabinoid 1 receptors in keratinocytes attenuate fluorescein isothiocyanate-induced mouse atopic-like dermatitis, *Exp Dermatol*. 2014 Jun;23(6):401–406.
26. Pulvirenti N, Nasca MR, Micali G. Topical adelmidrol 2 % emulsion, a novel aliamide, in the treatment of mild atopic dermatitis in pediatric subjects: a pilot study. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2007 May;15(2):80-3.
27. Wang LL, Zhao R, Li JY, et al. Pharmacological activation of cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation, fibrogenesis, and promotes re-epithelialization during skin wound healing. *European J of Pharmacol*. 2016 Sep;786:128-136.

