

CANNABIS

– Planternes grimme ælling

Cannabis-planten indeholder en perlerække af bioaktive stoffer, som har gjort den før så forkætrede plante til et varmt forskningsemne.

Om forfatterne



Lars Duelund er specialkonsulent og arbejder med at analysere og ekstrahere forskellige naturstoffer i planter. lad@kbm.sdu.dk



Rime El-Houri er adjunkt i naturstofs kemi og analytisk kemi og arbejder med at analysere og ekstrahere forskellige naturstoffer i planter. rbeh@kbm.sdu.dk

Begge er ansat ved Institut for Kemi-, bio- og miljøteknik, Syddansk Universitet, Odense

Hvis man har åbnet en avis eller set TV i de seneste par år, kan man næppe undgå at have hørt om alt det gode cannabis-planten, eller *Cannabis sativa* L. som den retteligt hedder, kan bruges til. Den kan kurere kræft, hjælpe på Parkinsons sygdom og autisme, og den kan berolige din hund nytårsaften, kort sagt: Det er lidt af et mirakelmiddel! Men det er ikke så mange år siden, at det var anderledes. Da blev cannabis kun omtalt, når politiet kunne melde om, at de havde beslaglagt partier af narkotiske produkter som hash, skunk eller marijuana, der kan laves ud fra planten – gerne krydret med en fortælling om, hvor farlig cannabis er at indtage.

Som en anden grim ælling er cannabis blevet udstødt og kanøflet, men nu ser det ud til at den kan springe ud som den nyttige plante, den i virkeligheden er. I mange dele af verden, for eksempel Canada og Colorado, er cannabis nu fuld lovlig som nydelsesmiddel, og mange andre steder kan den nu bruges medicinsk. Det sidste er også tilfældet herhjemme, hvor man nu er i gang med en fireårig forsøgsordning med brugen af cannabisprodukter som medicin, og derfor dyrkes den nu i

stor stil i drivhusene over hele landet, men især lige her rundt om Odense.

Men hvad er cannabis egentlig for en plante? og hvad er det for nogle indholdsstoffer, der gør, at planten er blevet tillagt så mange positive egenskaber? Hvordan dannes de, og hvordan virker de i kroppen? Det vil vi se nærmere på i denne artikel.

Cannabis-planten

Cannabis er en etårig, tvekønnet og hurtig voksende plante, der efter al sandsynlighed stammer fra Fjernøsten. Botanisk set tilhører planten familien *Cannabaceae*, på dansk Hampfamilien, hvor vi også finder humle. *Cannabis* er formelt et slægtsnavn, og i denne slægt finder vi kun en enkelt art, nemlig *Cannabis sativa* L.

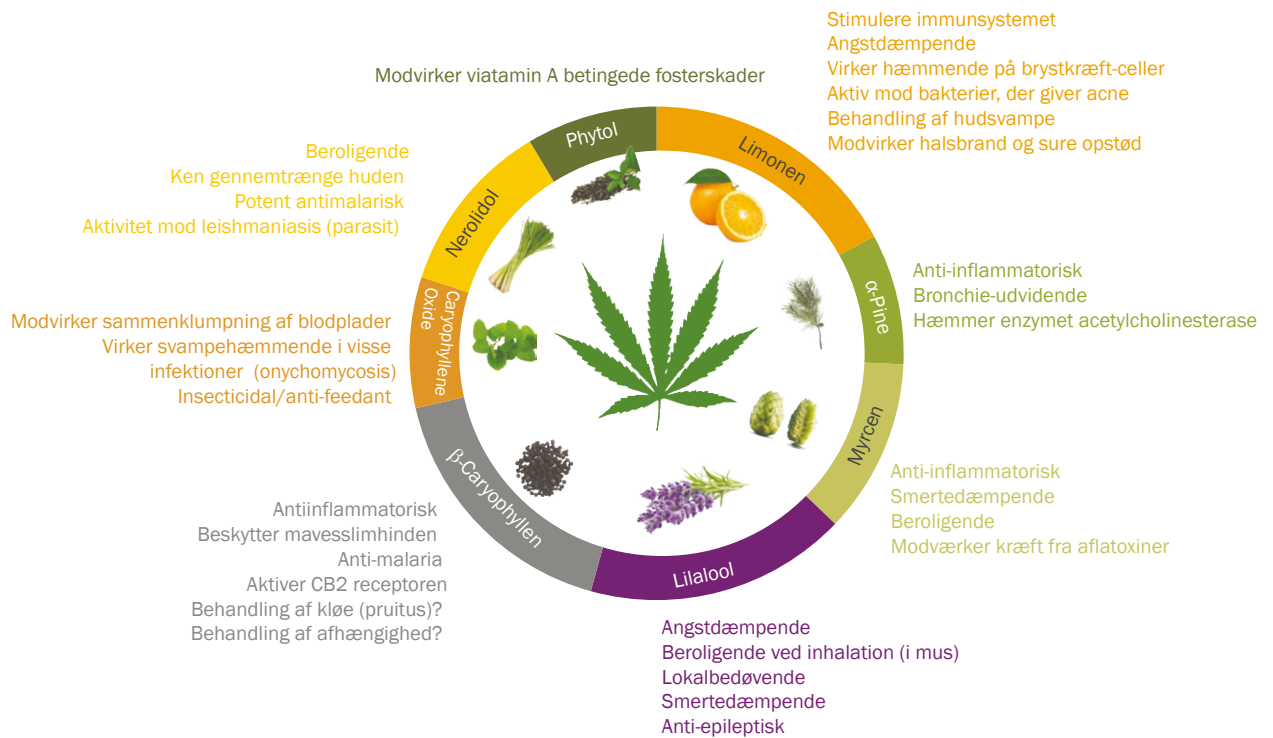
Cannabis er en af de planter, mennesker har dyrket i længst tid, et sted mellem 5500 og 8000 år. Igennem alle de år er mange forskellige dele af planten blevet udnyttet. De olieholdige frø er blevet brugt til dyrefoder, og af stænglerne har man udvundet fibre, der kunne bruges til fremstilling af klædestoffer og reb. Blomsterne og den olie, man kunne udvinde fra dem, har været brugt som naturmedicin. Men det ser ud til, at man også kendte til

plantens euforiserende virkning og derfor han anvendt dem i forskellige religiøse ceremonier. For eksempel har man for nylig fundet rester af cannabis på et 2500 år gammelt fyrfad fra en kinesisk gravplads. Dyrkning af planten spredte sig hurtigt fra Asien til Europa, men hvor man i Asien fortsatte dyrkning for at udvinde de euforiserede stoffer og olierne, har man i Europa primært dyrket cannabis for at kunne lave hampereb, der længe blev betragtet som det bedste reb, og til klædestoffer.

Indholdsstofferne

Når cannabis-planten den dag i dag er blevet et varmt forskningsemne – blandt andet i vores laboratorium – skyldes det ikke, at den er god at lave reb eller tøj med eller kan bruges som fødevarer. Nej, det skyldes alle de bioaktive molekyler, som findes i planten, især de grupper, vi kender som cannabinoider og terpenener. Disse stoffer findes især i hunplantens blomster, og det er dem, der bruges til fremstilling af både den medicinske cannabis og til den ulovlige narko.

De mest undersøgte stoffer er cannabinoiderne, som er en gruppe på mindst 110 forskellige forbindelser, der er særegne for *Cannabis sativa* L. Den mest kendte og undersøgte

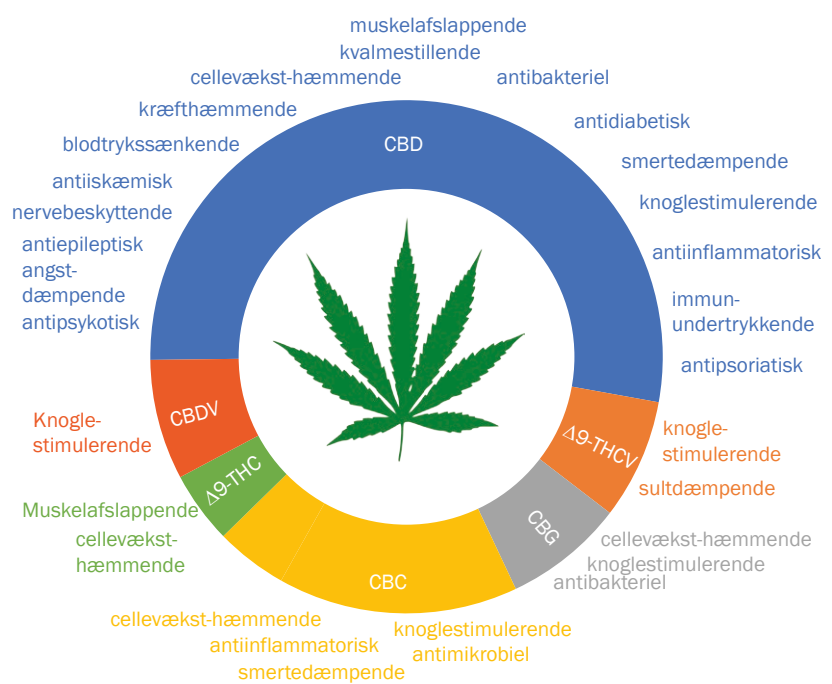


Eksempler på terpenier i Cannabis og disses påviste biologiske effekter.

af dem er Δ -9 tetrahydrocannabinol, forkortet THC, da det er det stof, der gør cannabis euforiserende. Også cannabinoidet cannabidiol, CBD, har tiltrukket sig stor opmærksomhed, da det også har vist sig at have en lang række forskellige biologiske effekter såsom at virke anti-bakterielt og hæmmende på kræft og diabetes. Da den højeste koncentration af disse stoffer som nævnt findes i hunplantens blomster, udøves der stor omhu for kun at dyrke hunplanterne både, når planten dyrkes lovligt og ulovligt.

Faktisk er det ikke stofferne THC og CBD, som planten laver – mere specifikt er det de såkaldte syreformer, kendt som THCA og CBDA, der syntetiseres i blomsterne. Disse stoffer kan så ved varmpåvirkning omdannes til de biologisk aktive stoffer THC og CBD. Det er også grunden til, at man normalt enten ryger cannabis-produkter (for eksempel i en joint) eller indtager dem efter opvarmning (for eksempel i hashkager), da man på den måde sikrer en hurtig optagelse af stofferne i organismen.

Det endocannabinoid system
Mange af de biologiske effekter af THC og CBD er medieret via det såkaldte endocannabinoid system,



Eksempler på cannabinoider i Cannabis og disses påviste biologiske effekter.

der er et af de mest komplekse signalsystemer, der findes i den menneskelige krop. Den centrale del af dette system består af cannabinoidreceptoren kaldet CB, som findes i to varianter, CB1 og CB2. Funktionelt er de to varianter identiske, men CB1 findes primært i nervesystemet og CB2 primært i immunsystemet. Cannabinoidreceptoren tilhører gruppen af G-protein-koblede recep-

torer, som der findes mere end 800 forskellige af i den menneskelige krop. De sidder alle i cellemembranen og har generelt den funktion at føre information ind i cellen ved at binde et signalstof – som i dette tilfælde er et endocannabinoid – dette medfører så en ændring i strukturen af receptoren på inder-siden af cellen og derved er informationen overført.

Et omstridt navn

Botanisk set tilhører cannabisplanten familien *Cannabaceae*, på dansk Hamp-familien, hvor vi også finder humle. Slægten er så *Cannabis*, og i den finder vi kun en enkelt art, nemlig *Cannabis sativa* L. Eller det er sådan, der efterhånden er blevet enighed om, at den skal klassificeres. Men intet med cannabisplanten ser ud til at være nemt, ej heller dens botaniske klassifikation. Den svenske botaniker Carl von Linné (Linnæus), der grundlagde den moderne biologiske klassifikation, har cannabisplanten med i sit store værk om planter *Species Plantarum* fra 1753. Den plante, han beskriver heri, er formentligt en plante dyrket i Sverige for at udvinde fibrene, men da han altid kun gav de mest nødvendige oplysninger i han værker, er man ikke sikker på det.

Den franske botaniker Jean Baptiste Lamarck fandt senere cannabisplanter i Indien, og da den havde andre morfologiske træk, klassificerede han dem som en ny art, *Cannabis indica*, dvs. cannabis fra Indien. Det ville ikke have været et større problem, hvis ikke engelske botaniker nærmest have ophævet Linné til en gud (han mest fremtrædende elever blev kendt som hans disciple), og da Linné var stærkt uenig med Lamarcks læremester om det meste, blandt andet om arternes oprindelse, klassificerede de alle cannabisplanter som *C. sativa*, hvorimod alle franskmænd brugte *C. indica*. Ikke just befordrende for videnskaben, at man ikke er enige om navngivningen.

I 1970 dukker diskussion om antallet af arter i cannabisfamilien og klassifikationen af dem op igen. I USA var dyrkning af hamp til brug som narkotika stærk stigende og meget omdiskuteret. Den amerikanske botaniker Schultes, der var tilhænger af at lovliggøre cannabis, opdagede, at der flere steder i USA var et specifikt forbud mod arten *C. sativa*, men ikke mod familien generelt. Derfor slog han til lyd for, at der var flere arter i familien, blandt andet *C. indica*.

I dag er der efterhånden enighed om, at der kun er én art, *C. sativa*, og at der findes tre varianter af denne, nemlig *sativa*, *indica* og *ruralis*. Men med tiden er der så avlet så meget på dem, at forskellen på dem efterhånden ikke kan erkendes, selv med moderne DNA-analyser. Det er i modstrid med, hvad man ofte kan læse i den "alternative" litteratur, hvor fordele og ulemper ved *indica* og *sativa* diskuteres heftigt. Her skal man bare huske, at der er forskel på at tale om det botaniske udtryk *Cannabis sativa* L og de populære betegnelser *Sativa* og *Indica*.



Rime og studerende ser på cannabis i laboratoriet. Foto: Frederik Johs

Det endocannabinoide systems kompleksitet bunder i, at det stort set forekommer i alle dele af kroppen, hvor det medvirker til at opretholde ligevægt, også kaldet homøostase. Bedst forstået er, hvordan CB1-receptoren virker i nervesystemet. Overordnet hænger dens funktion sammen med, hvordan signaler transporteres i den menneskelige organisme gennem nerveceller. I selve nervecellerne sker denne transport i form af et elektrisk signal, men når signalet kommer til enden af nervecellen, overføres signalet som et kemisk signal (via såkaldte neurotransmittere) til den næste nervecelle gennem de såkaldte synapser, der er kontaktfladen mellem de to nerveceller. Hvis en stor dosis neurotransmittere når frem til modtagercellen, ved for eksempel en kraftig smerte eller anden stressreaktion, vil dette aktivere dannelsen af endocannabinoider, der så vil diffundere tilbage til synapsen og der binde sig til receptoren CB1, som sidder indlejret i membranen på afsendercellen. CB1-receptoren vil så aktivere et system, der hæmmer udskillelsen af neurotransmitteren. Dette vil altså dæmpe signalet og dermed dæmpe stressfølelsen, smerten eller, hvad der nu har forårsaget signalet.

Hvordan CB2-receptoren i immunsystemet virker er noget mindre

forstået, men det er formodentlig igen et system, der kan dæmpe responsen af andre stimuli.

Når systemet påvirkes udefra

Mens det endocannabinoide system normalt aktiveres af stoffer, der naturligt forekommer i kroppen (heraf navnet endocannabinoider) kan systemet altså også aktiveres af udefrakommende cannabinoider som CBD og THC.

THC binder sig til CB1- og CB2-receptorer, hvilket CBD ikke gør. Det har til gengæld en modvirkende effekt på nogle af THC's effekter. THC er et psykoaktivt stof, hvilket betyder at man bliver "høj" af det (det er derfor heller ikke muligt at dø af en cannabis-overdosis). CBD er ikke psykoaktiv, men har tværtimod anti-psykoaktive egenskaber. Det betyder, at man faktisk kan behandle en THC-induceret psykose med CBD.

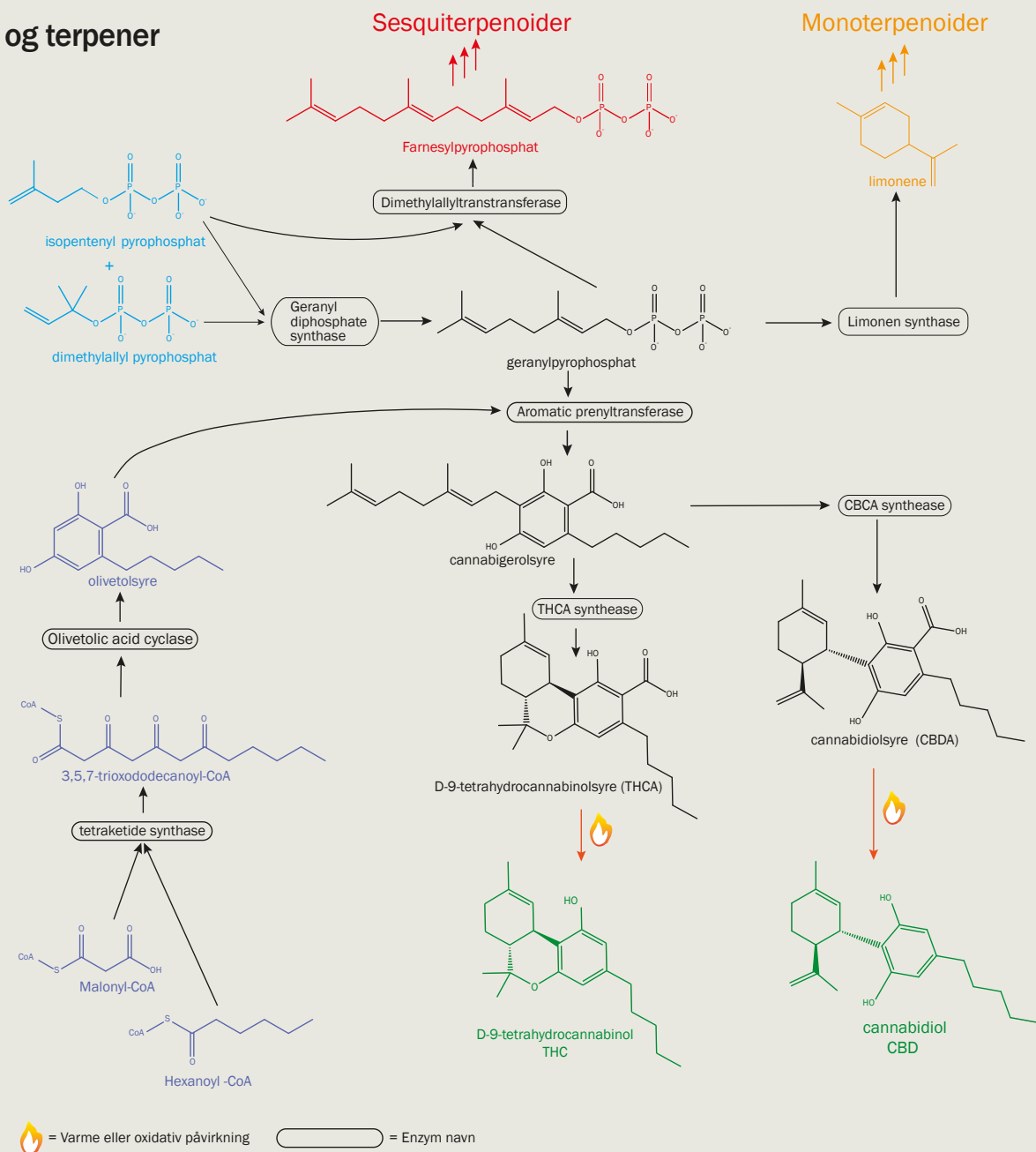
CBD påvirker dog også det endocannabinoide system: Dels ændrer det aktiviteten af enzymerne, der regulerer hele systemet, og derved ændrer det koncentrationen af den naturligt forekommende cannabinoid anandamid.

Det centrale enzym i det endocannabinoide system er fedtsyreamidhydrolase (FAAH), som nedbryder anandamid og dermed reducerer

Biosyntese af cannabinoider og terpen

I cannabisplanten har biosyntesen af terpen og cannabinoider et fælles udgangspunkt, nemlig stoffet geranylpyrophosphat. Denne forbindelse kan ringsluttet til monoterpenet limonen, der så igen kan omdannes til forskellige oxygenerede terpenoide. Geranylpyrophosphat kan også forlænges til farnesylphosphat, der så kan omdannes til forskellige sesquiterpener.

Geranylpyrophosphat kan i stedet blive kondenseret med olivetolsyre til cannabigerolsyre (CBGA). Denne omdannes så via to forskellige enzymer til THCA eller CBDA (dvs. syreformerne af THC og CBD), der er slutproduktet i planten. Det sidste trin i syntesen af THC, og de fleste andre cannabinoider, er så en afspaltning af syregruppen, en såkaldt decarboxylering. I modsætning til de foregående trin er dette ikke katalyseret af et enzym, men er en spontan proces, der sættes i gang af varme eller stærkt lys. Det betyder, at denne proces ikke er så specifik som de øvrige trin, og på den måde



kan også CBGA decarboxyleres til CBG. CBGA kan også reagere med andre aromatiske syrer såsom orcinolsyre og varinolsyre hvilket leder til

dannelse af andre cannabinoider. Samlet giver det et meget stort antal cannabinoider, og der opdages til stadighed nye af slagsen.

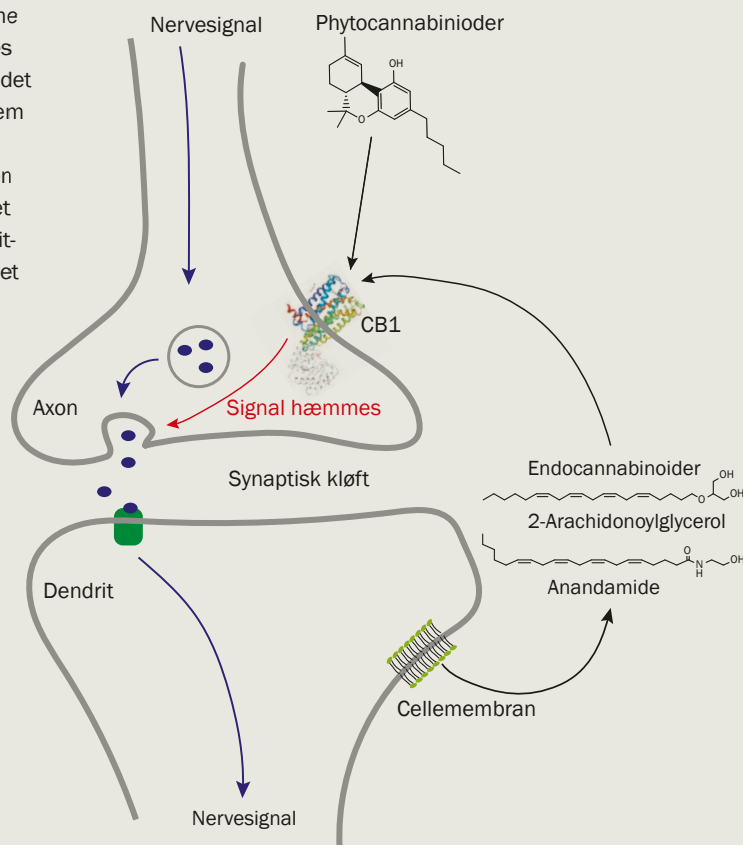
dette molekyles effekt på systemet. CBD er kendt som en hæmmer af FAAH, hvilket betyder, at CBD svækker FAAH og forhindrer det i at arbejde effektivt. Det resulterer i en øget koncentration af anandamid. Det skal dog nævnes, at CBD ifølge den nyeste forskning kun er en svag hæmmer af FAAH, så CBD's virkninger kan næppe henføres alene til dens effekt på dette enzym.

En anden indirekte virkning af CBD er på det fedtsyrebindende protein (FABP). I det endocannabinoid system binder dette protein til anandamid i synapserne og transporterer det uden for synapsen, hvor det nedbrydes af FAAH. CBD hæmmer bindingen af FABP til anandamid. Dette resulterer i mindre nedbrydning af anandamid og øger dermed dets virkninger på systemet.

CBD har også andre virkninger på kroppen: CBD binder sig til G-proteinreceptoren kendt som TRPV-1, som er involveret i regulering af kropstemperaturen samt opfattelsen af smerte og betændelse. CBD bruges også til at aktivere serotoninreceptorerne og kan ligeledes hæmme ID-1-genet, som forårsager forskellige typer af kræft.

Det endocannabinoide system

Figuren viser den centrale virkningsmekanisme i det endocannabinoide system. På figuren ses kontaktfladen mellem to nerveceller, også kaldet synapsen. Et nervesignal transporteres gennem nervecellerne som et elektrisk signal, men i synapsen overføres signalet fra afsendercellen (axonet) til modtagercellen (dendritten) som et kemisk signal i form af såkaldte neurotransmittere. Ved smerte eller stress vil der blive frigivet en stor dosis neurotransmittere, og når dette registreres af modtagercellen, aktiveres enzymer, der danner endocannabinoider (her 2-Arachidonylglycerol og Anandamide). Disse vil diffundere tilbage i synapsen og binde sig til cannabinoidreceptoren, hvilket vil hæmme frigivelsen af neurotransmittere. På den måde vil nervesignalet blive dæmpet, og hvis det for eksempel er en smertepåvirkning, der har udløst signalet, vil man altså opleve mekanismen som smertedæmpende. CB1 kan også påvirkes af udefrakommende endocannabinoider som THC og CBD fra cannabisplanten, og det er derfor, at disse stoffer kan bruges til for eksempel smertelindring.



Mere information:

Om cannabis' taxonomi: John M. McPartland & Geoffrey W. Guy: *Models of Cannabis Taxonomy, Cultural Bias, and Conflicts between Scientific and Vernacular Names*, Bot. Rev. (2017) 83:327–381

Tidlig brug af Cannabis: Meng Ren et.al.: *The origins of cannabis smoking: Chemical residue evidence from the first millennium BCE in the Pamirs*, Science Advances 12 Jun 2019, Vol. 5, no. 6, eaaw1391

Cannabis' indholdsstoffer og deres egenskaber: Christelle M. Andre, Jean-Francois Hausman & Gea Guerriero: *Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules*, Front. Plant Sci., 04 February 2016.

Tarmo Nuutinen: *Medicinal properties of terpenes found in Cannabis sativa and Humulus lupulus*, European Journal of Medicinal Chemistry Vol. 157, 198-228s.

Duftstoffer med et væld af effekter

Cannabinoiderne er ikke de eneste biologisk aktive stoffer, der findes i cannabisplanten. Som mange andre planter indeholder de også en lang række såkaldte terpenener. Det er en meget stor gruppe af carbonhydrider, der er afledt af isopren (C_5H_8) og som oftest er årsag til duften af de forskellige planter. For eksempel skyldes duften af fyrrenåle terpenen α -Pine, og duften af appelsin skyldes terpenen limonen. Terpenenerne inddeles efter, hvor mange isopren-enheder, de er dannet ud fra. Eksempelvis er monoterpenener dannet ud fra to ($C_{10}H_{16}$) og sesquiterpenener ($C_{15}H_{24}$) ud fra tre. Der findes også en række iltholdige forbindelser, der er afledt af terpenenerne, og disse kaldes terpenoider.

I cannabis er der fundet mere en 100 forskellige terpenener og terpenoider, og det har vist sig, at de findes i meget forskellige koncentrationer alt efter sort og dyrkningsforhold.

De mest almindelige terpenener i cannabisplanten er:

Limonen, der har citrusduft og virker svampehæmmende. Det har også vist sig at kunne bruges til cancerbehandling.

α -Pine, der dufter af fyrrenåle og virker antiseptisk.

Myrcene, der har en moskusagtig duft og som virker kræfthæmmende, anti-inflammatorisk og muskelafslappende.

β -Caryophyllene, der har en peberagtig duft og som påvirker fordøjelsen. Denne terpen er vist at kunne binde sig til CB1 og dermed at kunne påvirke det endocannabinoide system.

Linalool, der har en blomsteragtig duft og menes at kunne dæmpe angst og hæmme kramper.

Entourage-effekten

En af de meget omdiskuterede observationer med cannabis er den såkaldte "entourage-effekt", også kendt som synergieffekten.

Navnet kommer fra det franske ord *entourage*, der betyder "omgangskreds" og dækker over det fænomen, at der ofte observeres en større biologisk effekt, hvis man bruger hele planten frem for enkelte stoffer fra planten. Denne effekt er ganske omdiskuteret, og den videnskabelige dokumentation peger ikke entydigt i den ene eller den anden retning.

På institut for Kemi- Bio- og Miljøteknologi på Syddansk Universitet i Odense har vi mange års erfaring med at analysere for og ekstrahere forskellige stoffer fra forskellige planter og den erfaring har vi nu overført til cannabis. I samarbejde med flere af de lokale avler har vi udviklet analysemetoder for de forskellige indholdsstoffer og brugt dem til at analysere en række forskellige sorter for at hjælpe avlerne med at få lige præcis de indholdsstoffer, de ønsker sig, og give dem en bedre indsigt og forståelse for indholdsstofferne. ■