

O KONOPÍ BEZ PŘEDSUDKŮ

DOMINIKA KACZOROVÁ^{a,b}, TIBOR BÉRES^a,
SANJA ČAVAR ZELJKOVIĆ^{a,c}, MARIE
BJELKOVÁ^d, MARTIN KUCHAR^{e,f}
a PETR TARKOWSKI^{a,c}

^a Centrum regionu Haná pro biotechnologický a zemědělský výzkum, Oddělení fytochemie, Univerzita Palackého, Šlechtitelů 27, 783 71 Olomouc, ^b Přírodovědecká fakulta, Katedra biochemie, Univerzita Palackého, Šlechtitelů 27, 783 71 Olomouc, ^c Centrum regionu Haná pro biotechnologický a zemědělský výzkum, Oddělení genetických zdrojů zelenin, léčivých rostlin a speciálních plodin, Výzkumný ústav rostlinné výroby, v.v.i., Šlechtitelů 29, 783 71 Olomouc, ^d Agritec Plant Research s.r.o., Zemědělská 2520/16, 787 01 Šumperk, ^e Laboratoř forenzní analýzy biologicky aktivních látek, Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^f Národní ústav duševního zdraví, Topolová 748, 250 67 Klecany
dominika.kaczorova01@upol.cz

Došlo 18.11.19, přijato 7.2.20.

Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby urychleného publikování.

Klíčová slova: konopí, technické konopí, léčebné konopí, nutrienty, sekundární metabolity, fytokanabinoidy, terpenoidy

Obsah

1. Úvod
2. Technické *versus* léčebné konopí
 - 2.1. Technické konopí
 - 2.1.1. Využití technického konopí
 - 2.2. Léčebné konopí
 - 2.2.1. Terapeutické využití
3. Nutriční složení
 - 3.1. Proteiny
 - 3.2. Mastné kyseliny
 - 3.3. Vitaminy a minerální látky
 - 3.4. Těžké kovy
4. Sekundární metabolity
 - 4.1. Fytokanabinoidy
 - 4.2. Terpeny a terpenoidy
 - 4.3. Fenolové látky
 - 4.4. Alkaloidy
5. Závěr

1. Úvod

Konopí seté (*Cannabis sativa* L.) je jednoletá, původně dvoudomá, krytosemenná rostlina patřící do samostatné čeledi konopovitých (*Cannabaceae*) společně s rodem *Humulus* (chmel). Tato rostlina je rozmanitým druhem z pohledu genetiky, botaniky či biochemie. Počet druhů v rodu *Cannabis* byl dlouho diskutovaným tématem¹. Snaha o klasifikaci konopí sahá do starověkého Řecka. Dioskorides ve svém díle *Materia Medica* rozeznával konopí domestikované a konopí divoké. Tuto klasifikaci přebírají také němečtí botanici šestnáctého století Fuchs a Bock. Carl Linné v díle *Species plantarum* používá pro konopí pět synonym, přestože ho považuje za jeden druh (*Cannabis sativa*), v rámci něhož rozlišuje různá pohlaví^{2,3}. Nyní se hovoří o jednom, vysoce polymorfním druhu konopí podle genetických, morfologických, anatomických a fytochemických studií, a to o konopí setém. Další druhy konopí, indické a rumištní (*C. indica* a *C. ruderalis*), jsou nyní zařazovány jako variety/poddruhy konopí setého¹. Momentálně je navržen nový klasifikační systém, který upouští od klasifikace konopí do kultivarů (odrůd) a je založen na zastoupení sekundárních metabolitů. Konopí je chemotaxonomicky tříděno do chemovarů^{4,5}. S nadsázkou lze říct, že Linného pět synonym pro konopí různého pohlaví vystřídal současný systém pěti chemotypů (I–V) a třídění je následovné:

Chemotyp I zahrnuje rostliny s převahou Δ^9 -tetrahydrokanabinolu (THC). Do chemotypu II se řadí rostliny obsahující THC i kanabidiol (CBD). Chemotyp III obsahuje převážně CBD a obsah THC je menší než 0,3 %. Chemotyp IV popisuje rostliny obsahující kanabigerol (CBG). Chemotyp V jsou pak rostliny neobsahující téměř žádné kanabinoidy⁶.

Tisíce let je konopí využíváno pro rekreační, léčebné, náboženské, průmyslové nebo zemědělské účely. Je jedním z nejstarších zdrojů potravy a textilních vláken¹. Rostliny konopí se pěstují za účelem produkce vlákna a semen (technické konopí) a samičího květu (léčebné konopí). Technické konopí, pěstované na polích (outdoor), má nízký obsah THC a vyšší obsah CBD. Léčebné konopí je pěstováno v kontrolovaných podmínkách (indoor), z důvodu vysoké a uniformní produkce, chemické a mikrobiologické kvality, přičemž obsahy THC a CBD a jejich poměr se liší v závislosti na terapeutické indikaci⁷.

V České republice jsou povoleny k pěstování dle zákona č. 167/1998 Sb. pouze odrůdy konopí s obsahem látek ze skupiny tetrahydrokanabinolů nižším než 0,3 %. Pěstování vysoko-obsahových odrůd musí být licencované a výjimku tvoří pěstování a šlechtění pro vědecké a výzkumné účely. Povolení k zacházení je vydané státem^{8,9}. Zákonný limit obsahu THC je očekáván nižší u schvále-

ných odrůd pro pěstování v ČR. Nicméně pokud pěstitel vlastní schválenou odrůdu a vlivem povětrnostních podmínek by došlo k překročení limitovaného obsahu, nepáchá pěstitel trestný čin.

Konopí představuje komplexní matici, v níž bylo identifikováno 565 látek¹⁰ a jsou zde zastoupeny různé typy molekul jako mastné kyseliny, aminokyseliny, sacharidy, alkaloidy, kanabinoidy, terpeny, flavonoidy, stilbenoidy nebo fenoly¹¹. V dalším textu jsou porovnány a popsány typy konopí, jejich charakteristika a využití. Velká část je také věnována chemickému složení konopí, kde jsou popsány vlastnosti jednotlivých látek.

2. Technické versus léčebné konopí

2.1. Technické konopí

Technické konopí je označení pro odrůdy konopí setého pěstované v zemích Evropské unie, které byly vyšlechtěny pro průmyslové využití a obsah látek ze skupiny THC je nižší než 0,2 %. Tyto odrůdy jsou registrovány v Plant variety database EU a jejich pěstování je možné ve všech unijních zemích¹².

Přestože v ČR panuje model dekriminalizace užívání a přechovávání malého množství omamných a psychoaktivních látek (OPL), je zakořeněno několik mýtů. Pěstování jedné až čtyř rostlin s obsahem více než 0,3 % látek ze skupiny THC je přestupek^{8,13}. Avšak jakékoli zpracování je již klasifikováno jako výroba OPL podle § 283 zákona č. 40/2009 Sb. (cit.¹⁴). Za výrobu je považováno sklizení, sušení, extrakce, stejně jako příprava konopné masti. Ke klasifikaci trestného činu tak stačí usušit jedinou rostlinu s obsahem tetrahydrokanabinoidů vyšším než 0,3 %. Za výrobu OPL je také považována výroba extraktů z technického konopí. Je otázkou, zda tento výklad zákona koresponduje s původním záměrem předkladatele.

Dle Policie České republiky je psychoaktivně působící dávka THC stanovena na 4–8 mg (cit.¹⁵). Světová zdravotnická organizace uvádí, že k vyvolání lehkých psychoaktivních účinků je u příležitostného uživatele zapotřebí 2 až 3 mg dostupného THC (cit.¹⁶). Biologická dostupnost THC se pohybuje v rozmezí 18–50 % při podání konopí inhalačně formou kouření, značná část se ztrácí v okolním kouří a také v důsledku pyrolýzy¹⁷. Legislativa některých států je mírnější, například ve Švýcarsku je od roku 2011 legální prodej konopí do 1 % obsahu THC (cit.¹⁸). Psychoaktivní účinek konopí je také do velké míry ovlivněn přítomností CBD, byť tento kanabinoid samotný psychoaktivní není. Zmírňuje však vedlejší účinky THC (cit.¹⁹), přičemž důležitou roli hraje jejich vzájemný poměr²⁰. Z tohoto pohledu je hranice legality daná výhradně koncentrací THC nedostatečně definována a měla by být přehodnocena.

Pěstování technického konopí ze semen probíhá v přirozených přírodních podmínkách běžné pěstitelské zemědělské praxe a rostliny až na výjimky dorůstají do výšky až pěti metrů během 4–6 měsíců růstové fáze. Po opylení dochází k dozrávání a produkci semen. Tento způ-

sob pěstování je využíván především pro kultivaci konopí s obsahem THC nižším než 0,2 % pro produkci vláken nebo semen²¹. V rámci odrůd konopí setého pro technické využití jsou registrovány odrůdy dvoudomé a jednodomé. V současnosti je téměř výhradně využita technologie pěstování za účelem zisku semenné biomasy a jenom výjimečně je využita technologie bez sklizně semen pro využití biomasy stonku, resp. vlákna, kdy porost je sečen v průběhu první poloviny kvetení. V tomto případě je konečným produktem vlákno jemnější kvality, vhodné pro textilní zpracování.

Sklizená konopná semena z pěstitelské technologie pro zisk semen musí být opatrně sušena při nízkých teplotách do 30 °C do obsahu vlhkosti přibližně 9–10 %. Vysoké teploty při rychlém sušení mohou způsobit popraskání nebo spálení semen. Porušení semen vede k oxidaci nenasycených mastných kyselin, což následně způsobuje snížení kvality produktu^{22,23}.

2.1.1. Využití technického konopí

Konopí má široké využití v různých odvětvích národního hospodářství, od zemědělství přes papírenský, stavební a automobilový až po potravinářský, textilní, kosmetický a farmaceutický průmysl. Odrůdy technického konopí se využívají zejména pro produkci vláken, pazderí a semen.

Konopná semena slouží jako krmivo pro dobytek a jiná chovná zvířata a jsou vhodná také pro lidskou konzumaci. Ještě v roce 2010 značně převažovala produkce konopných semen jako krmiva pro zvířata nad potravinovým využitím. V roce 2013 se krmné a potravinové účely vyrovnaly²⁴. Ze semen lze získat řadu zajímavých produktů. Mechanickým lisováním semen za studena je produkován panenský konopný olej. Tímto způsobem lze kvantitativně získat 60–80 % oleje²⁵. Výroba kvalitního oleje vyžaduje vhodný termín sklizně, u kterého je alespoň 60 % semen zralých, protože z důvodu postupného dozrávání jsou přítomna semena i nezralá, která mají za následek vyšší obsah chlorofylu, což způsobuje změnu chuti a aroma oleje²³.

Jako vedlejší produkt lisování oleje ze semen zůstávají výlisky. Ty mohou být mechanickým mletím a proséváním zpracovány na další produkty, například konopnou mouku či prášek bohatý na proteiny²⁶. Proteinové rostlinné izoláty momentálně zažívají na trhu velký rozmach kvůli jejich větší udržitelnosti a menším výrobním nákladům oproti produktům živočišného původu. Biomasa stonku je výborným zdrojem pro výrobu papíru, biologicky rozložitelných plastů či kompozitních materiálů, textilií a také slouží jako izolační a obkladový materiál²⁷.

2.2. Léčebné konopí

Léčebné konopí lze popsat jako bylinné léčivo získané z rostliny konopí. Zákon č. 273/2013 Sb. mění zákon č. 167/1998 Sb. a legalizuje použití konopí k léčebným účelům⁹. V České republice upravuje pravidla správné distribuční praxe konopí pro léčebné použití, předepsání, přípravu, výdeje a použití individuálně připravovaného léčivého přípravku s obsahem konopí pro léčebné použití

vyhláška č. 236/2015 Sb. (cit.²⁸). Na rozdíl od polního pěstování je množení rostlin k léčebným účelům prováděno řízkováním. Tato metoda množení zajišťuje omezení nechtěných samčích rostlin a současně vyšší a uniformní potenci²¹. Koncentrace fytoKANABINOIDŮ je dána genotypem, ale také závisí na pěstebních podmínkách (světlo, teplota, vlhkost, výživa)²⁹.

Pěstování v kontrolovaných podmínkách umožňuje optimalizovat výnos nastavením světelných cyklů a snížit dobu pěstování na nutné minimum. Obvykle jsou rostliny po dobu 4–9 týdnů osvětlovány 18 hodin a následuje 6 hodin tmy (vegetativní fáze). Rostlina roste, a jakmile dosáhne vhodné velikosti, je denní doba zkrácena na 12 hodin světla, což indukuje kvetení (reproduktivní fáze). Koncentrace THC se zvyšuje v reproduktivní fázi a roste zároveň se stářím rostliny. Nejvyšší obsah THC je pak pozorován 5–6 týdnů po začátku kvetení³⁰.

Sekundárním metabolizmem je v konopí produkováno široké spektrum biologicky aktivních látek. I když se převážně hovoří o farmakologické aktivitě fytoKANABINOIDŮ, na těchto vlastnostech a účinku se podílejí i další chemické složky konopí, jako například terpenoidy a flavonoidy¹.

2.2.1. Terapeutické využití

V České republice se konopí pro léčebné použití využívá jako podpůrná či doplňková léčba ke zmírnění příznaků závažných onemocnění. Maximální dávka předepsaného konopí momentálně činí 180 gramů za jeden měsíc³¹. Lékaři mohou pacientům předepisovat konopí dle vyhlášky č. 236/2015 Sb. při chronické neušitelné bolesti, spasticitě a bolesti u roztroušené sklerózy, neurologickém třesu způsobeném Parkinsonovou chorobou, Tourettově syndromu, povrchové léčbě dermatóz a slizničních lézí, nevolnosti, stimulaci apetitu u onkologicky nemocných pacientů a při léčbě HIV (cit.²⁸). V USA je výčet diagnóz, u kterých je indikováno konopí, resp. přípravky z něj, o něco širší a zahrnuje navíc Alzheimerovu nemoc, nádorové onemocnění, amyotrofní laterální sklerózu, zánětlivé onemocnění vnitřností (patří sem Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida), glaukom, sklerózu multiplex, posttraumatickou stresovou poruchu, kachexii, anorexii, chronickou nauzeu a epilepsii. Kromě sušených květů léčebného konopí jsou momentálně v mnoha zemích dostupné také farmaceutické produkty obsahující čisté kanabinoidy nebo konopné extrakty. Tato léčiva mohou být podávána různými způsoby. Kanabinoidy jsou podávány většinou orálně nebo inhalačně, méně častá jsou v současné klinické praxi podání sublinguální, rektální, transdermální, aplikace do oka či aerosoly³².

Značnou výhodou léčebných přípravků z konopí je jejich nízká toxicita u dospělých jedinců. Při vysokých dávkách THC může dojít k otravě, smrtelná intoxikace však nebyla doposud popsána. Letální dávka THC pro člověka není známá. Intravenózní LD₅₀ u myši je 42,5 mg kg⁻¹ a nitrožilní podání THC je smrtelné u opic při koncentraci vyšší než 128 mg kg⁻¹ (cit.³³). Smrtelná dávka kouřením konopí během krátké doby by se pohybovala v řádech stovek kilogramů³⁴ a smrt by byla způsobena spíše otravou oxidem uhličitým.

Kanabinoidy vykazují antimikrobiální aktivitu vůči

některým bakteriálním kmenům rezistentním na antibiotika, tudíž by mohly najít uplatnění jako levný a biologicky rozložitelný konzervant v kosmetice a hygienických potřebách³⁵.

3. Nutriční složení

3.1. Proteiny

Celé konopné semeno obsahuje 25 % proteinu, loupné semeno pak 33 % a výlisky 34 %. Všechny tyto suroviny jsou vynikajícím zdrojem stravitelného proteinu. Nejvíce zastoupený protein v konopném semenu je edestin (60 až 80 % z celkových proteinů), dále pak albumin. Konopná semena jsou hypoalergenní, jelikož neobsahují faktory inhibující trypsin, které mohou být přítomny v sóji a jiných rostlinných zdrojích. Navíc postrádají lepek, tudíž jsou také vhodné pro jedince trpící celiakií³⁶. Díky absenci inhibitorů trypsinu a nízkému obsahu jiných antinutričních faktorů mohou být konopná semena konzumována syrová. Pouze omezené množství potenciálně bioaktivních a/nebo alergenních peptidových sekvencí zůstává po gastrointestinálním trávení *in vitro*³⁷. Vzhledem k lepší stravitelnosti je konopný protein vhodnějším a kvalitnějším zdrojem proteinů pro lidskou stravu než protein ze sóji³⁸.

Konopný protein je významným zdrojem všech esenciálních aminokyselin. Obsahuje výjimečné množství sirtých aminokyselin (cysteinu a methioninu) a argininu³⁹. Nicméně kvalitu konopného proteinu limituje esenciální aminokyselina lysin. Jeho obsah je, dle požadavků Světové zdravotnické organizace a Organizace pro výživu a zemědělství, nedostačující pro děti mladší 10 let (cit.^{40,41}).

3.2. Mastné kyseliny

Podíl oleje v celém konopném semenu je 36 %, v loupáném 44 % a ve výliscích 11 %. Více než 80 % lipidů tvoří polynenasycené mastné kyseliny a konopný olej je unikátní zvýšeným obsahem esenciálních ω -6 a ω -3 mastných kyselin, především kyseliny linolové a α -linolenové. Poměr těchto mastných kyselin v konopném oleji je většinou 3:1 a je považován za optimální pro lidské zdraví. Konopná semena také obsahují nenasyčené mastné kyseliny γ -linolenovou a stearidonovou, jejichž obsah se může lišit mezi severními a jižními odrůdami konopí. Dále jsou v konopném oleji zastoupeny kyseliny olejová a v malém množství nasycené mastné kyseliny palmitová a stearová^{39,42}. Obsah mastných kyselin v oleji je obecně rozdílný podle roku kultivace, povětrnostních podmínek, lokality a genotypu⁴³.

Vyvážený poměr ω -6 a ω -3 polynenasycených mastných kyselin je důležitý pro efektivní pochod metabolických drah mastných kyselin. Savčí buňky nejsou schopny přeměnit ω -6 mastné kyseliny na ω -3 z důvodu absence enzymu ω -3-desaturasy. Nadměrný příjem ω -6 mastných kyselin v západní stravě způsobuje hromadění eikosanoidních metabolických produktů (prostaglandiny, tromboxa-

ny, leukotrieny), což může mít negativní vliv na lidské zdraví a způsobovat některá civilizační onemocnění (kardiovaskulární, zánětlivá a autoimunitní onemocnění, rakovina, obezita, diabetes)⁴⁴. Poměr těchto esenciálních mastných kyselin v konopném oleji je ideální pro jejich efektivní a simultánní metabolickou přeměnu³⁶.

Vysoký obsah nenasycených mastných kyselin způsobuje vyšší náchylnost oleje k autooxidaci a chemickou nestabilitu. Konopný olej není určen pro přípravu teplých pokrmů, jelikož má značně kratší oxidační stabilitu než jiné rostlinné oleje. Panenský konopný olej není vhodný ke konzumaci déle jak 2 měsíce po otevření láhve. Při lahvo-
vání a skladování je nutné zabránit přístupu vzdušného kyslíku a světla. Proto je vhodné olej skladovat v tmavé láhvi a při zpracování a lahvo-
vání užívat inertní atmosféru^{25,36}. Během skladování také dochází k uvolňování mastných kyselin z lipidů a volné mastné kyseliny společně s produkty oxidace lipidů a mastných kyselin se podílejí na redukci trvanlivosti oleje a jeho žluknutí⁴⁵.

3.3. Vitaminy a minerální látky

V konopném semenu jsou zastoupeny převážně vitaminy skupiny B a E. Největší podíl ze skupiny vitamínu E tvoří γ -tokoferol³⁹. Poměr tokoferolů v konopném oleji je 5:2:90:3 pro α : β : γ : δ -tokoferol⁴⁶. Tokoferoly se podílejí na vysoké antioxidační aktivitě v oleji a snižují oxidační znehodnocení oleje během skladování. Oxidace tokoferolů ovšem způsobuje ztrátu antioxidačních vlastností, ke které může dojít během zahřívání a expozici světla. V konopném oleji jsou přítomny karotenoidy, které také mají antioxidační aktivitu a navíc β -karoten slouží jako prekurzor vitamínu A podílejší se na funkci zraku⁴⁷. Obsah antioxidantů se opět liší podle roku kultivace a genotypu⁴⁸. Kanabinoidy též vykazují antioxidační aktivitu a CBD má dokonce větší neuroprotektivní kapacitu vůči toxickým koncentracím neurotransmiteru glutamátu než vitaminy α -tokoferol a askorbát⁴⁹.

Konopná semena mohou být zdrojem prospěšných minerálních látek. Jsou zde zastoupeny hlavní minerální látky jako vápník, hořčík, draslík, síra, fosfor a také některé stopové prvky, například měď, železo, mangan, zinek^{39,50}. Minerální látky jsou zastoupeny v jádře semena, tak i ve slupkách. Slupky ovšem obsahují o 30–65 % méně majoritních minerálních látek a zinku než celé semeno. Nicméně konopná semena a slupky obsahují vyšší množství manganu než jiné plodiny⁵⁰.

3.4. Těžké kovy

Těžké kovy mohou být v konopí přítomny při kontaminaci pěstované plochy a půdy těmito prvky. Kontaminace konopí může představovat zdravotní riziko, jelikož je nelze metabolicky rozložit a akumulují se v těle. Těžké kovy mohou být v přírodě přítomny v důsledku přírodních procesů (vulkanické erupce a eroze), ale také jako nežádoucí produkt průmyslu a výroby energie. Nejrozšířenějšími těžkými kovy v životním prostředí jsou rtuť, kadmium a chrom⁵¹.

Kadmium je toxický těžký kov. Maximální obsah kadmia pro obiloviny činí 0,1 mg kg⁻¹ a pro rýži a pšenici 0,2 mg kg⁻¹ dle regulace Evropské unie č. 1881/2006, ovšem není zde uvedena tato hodnota pro olejnaté plodiny. Koncentrace kadmia nebyla pozorována odlišná ve slupkách a v celém konopném semenu. Lze tedy říci, že jestliže je semeno kontaminováno kadmii, tak tento kov je relativně rovnoměrně zastoupen v celém semenu⁵⁰.

Konopí je tolerantní vůči půdní kontaminaci a toxicitě kadmia⁵² a je schopné se dlouhodobě aklimatizovat⁵³. Rostlina vykazuje velkou kapacitu k jeho akumulaci⁵² a z tohoto důvodu je vhodným kandidátem pro fyto-remedi-
ační účely^{53–55}. Těžké kovy se nejvíce akumulují v listech konopné rostliny⁵⁴. Jejich přítomnost v tkáních nemusí být zapříčiněna pouze kontaminací z prostředí. Při nelegálním prodeji marihuany byla například zjištěna úmyslná kontamina-
ce konopného materiálu olovem pro zvýšení zisku prodejci⁵⁶.

4. Sekundární metabolity

4.1. Fytokanabinoidy

Fytokanabinoidy tvoří skupinu terpenofenolových látek s 21 nebo 22 (pro karboxylované formy) uhlíky²⁹. Přírodní kanabinoidy se navzájem od sebe liší prenylovými zbytky, resorcinolovým jádrem a postranními řetězci⁵⁷. V konopí bylo identifikováno 120 rozdílných fytokanabinoidů, které jsou unikátní pro tuto rostlinu¹⁰ a v současné době jsou známy pouze čtyři enzymy podílejší se na biosyntéze kanabinoidních kyselin. Neutrální formy jsou výsledkem neenzymové dekarboxylace probíhající v rostlině během skladování, vystavení slunečnímu světlu a vyšším teplotám. Ostatní kanabinoidy jsou produktem neenzymových reakcí a degradace kyselých i neutrálních kanabinoidů, převážně autooxidace a působení UV záření⁵⁸.

Fytokanabinoidy jsou produkovány nejvíce ve žláznatých trichomech samičích rostlin a jejich biosyntetickým prekurzorem je hexanoyl-koenzym A (cit.⁵⁹) (schéma 1). Polyketidovou drahou vzniká z aktivovaných alifatických prekurzorů kyselina olivetolová za účasti dvou enzymů: olivetolsynthasy (polyketidsynthasy) a olivetolátcyklyasy (polyketidcyklyasy). Reakce kyseliny olivetolové s geranyl-difosfátem vede ke vzniku kyseliny kanabigerolové, tato reakce je katalyzována geranylpyrofosfát:olivetolátgeranyltransferasou^{1,58}. Kyselina kanabigerolová je výchozí látkou pro syntézu kyseliny tetrahydrokanabinolové (THCA), kanabidiolové (CBDA) a kanabichromenové (CBCA)⁶⁰. Takto vznikají kanabinoidy s pentylovým postranním řetězcem. Kanabinoidy s propylovým řetězcem jsou syntetizovány z jiné výchozí látky, a to z kyseliny kanabigerovarínové (CBGVA), jejímž prekurzorem je kyselina divarinová. Enzymy tetrahydrokanabinolátsynthasy, kanabidiolátsynthasy a kanabichromenátsynthasy nejsou selektivní vůči délce postranního řetězce, tudíž jejich substráty mohou být CBGA i CBGVA. Z CBGVA jsou poté syntetizovány kyselina kanabidivarínová (CBDVA), kanabichromevarínová (CBCVA) a tetrahydrokanabivarínová (THCVA)⁵⁸.

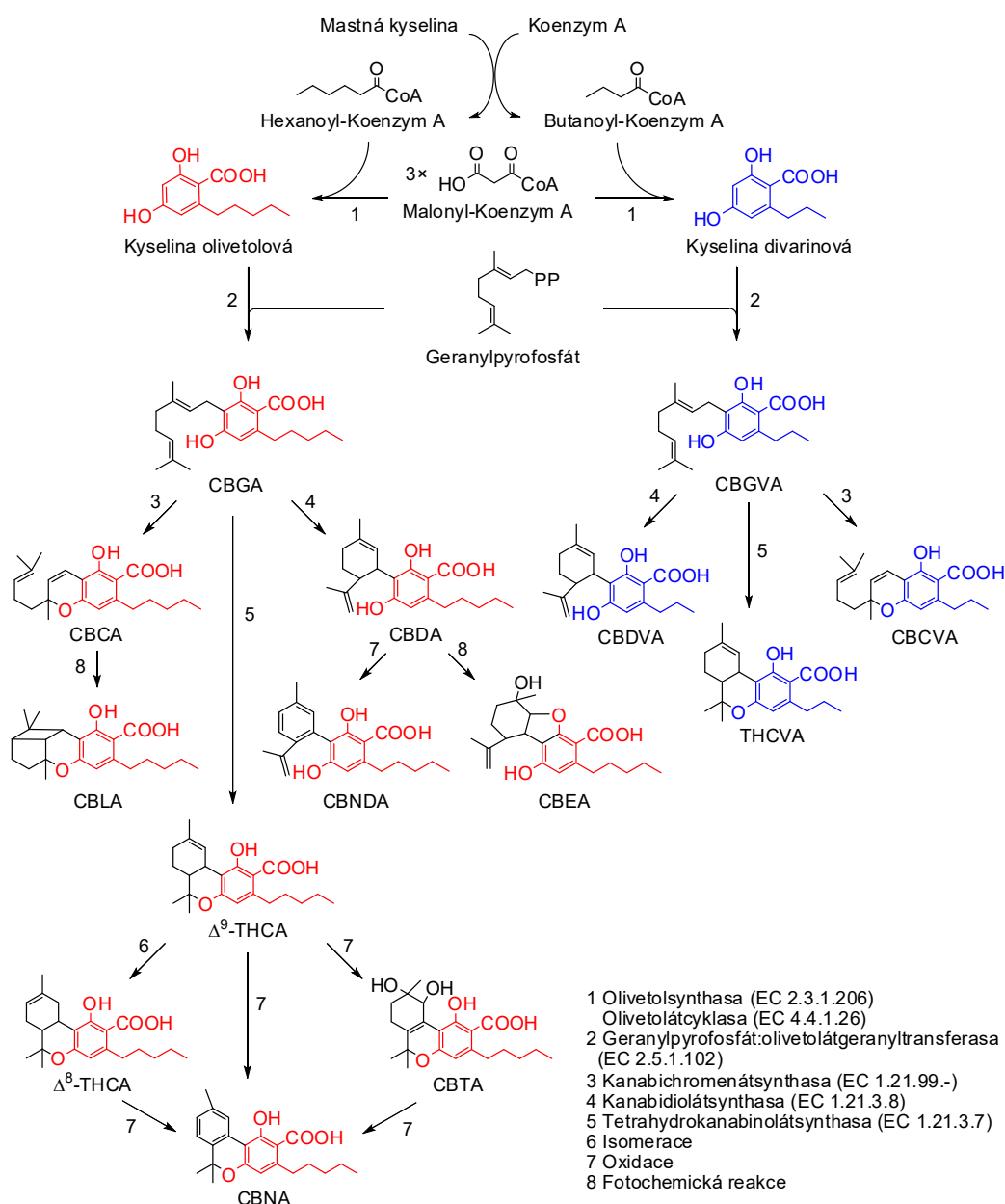


Schéma 1. Schéma biosyntézy fytokanabinoidů v konopí. CBGA = kyselina kanabigerolová, CBCA = kyselina kanabichromenová, CBDA = kyselina kanabidiolová, Δ⁹-THCA = kyselina Δ⁹-tetrahydrokanabinolová, Δ⁸-THCA = kyselina Δ⁸-tetrahydrokanabinolová, CBNA = kyselina kanabinolová, CBTA = kyselina kanabitriolová, CBNDA = kyselina kanabinodiolová, CBLA = kyselina kanabicyklolová, CBEA = kyselina kanabielsoová, CBGVA = kyselina kanabigerovarínová, CBCVA = kyselina kanabichromevarínová, CBDVA = kyselina kanabidivarínová, THCVA = kyselina tetrahydrokanabivarínová (cit.^{1,60})

V lidském těle se nachází endokanabinoidní systém, jež se významně podílí na udržení homeostázy organismu. Tento systém je řízen receptory CB₁ a CB₂, jejichž ligandy jsou endokanabinoidy (kanabinoidy přirozeně produkované lidským tělem) i fytokanabinoidy. Kanabinoidy se podílejí na regulaci neuro- a imunomodulačních aktivit a tím ovlivňují řadu tkání a orgánů lidského organismu. Psycho-

aktivní THC vykazuje protizánětlivé, analgetické, neuroprotektivní, antioxidační účinky a uvolňuje svaly. Nicméně je spojován s řadou vedlejších účinků (úzkost, imunosuprese), které naopak zmírňuje další převládající kanabinoid CBD. Ten také nachází terapeutické využití v klinické praxi, například při léčbě epilepsie, neurodegenerativních onemocnění, schizofrenie a roztroušené sklerózy.

Kanabichromen (CBC) má protizánětlivé, sedativní, analgetické a antimikrobiální účinky²⁹.

Obsah hlavních kanabinoidů THC a CBD slouží pro zařazení rostlin do chemotypů a jejich poměr je neměnný v průběhu růstu, což je podstatné pro forenzní účely, jelikož není nutné čekat do kvetoucí fáze pro identifikaci rostlin s vyšším obsahem THC a lze chemotyp určit již na začátku dle obsahu v listech^{30,61}.

4.2. Terpeny a terpenoidy

Terpeny jsou těkavé látky, které jsou součástí silic z konopí a jsou produkovány stejnými žlázami jako kanabinoidy. Kvůli těkavosti je velká část terpenů přítomna pouze v čerstvém materiálu⁶². Jedná se o uhlovodíky složené z izoprenových jednotek. Terpeny jsou jednoduché uhlovodíky a jejich modifikací (oxidace, přeskupení uhlíkatého skeletu) vznikají terpenoidy. Kombinací izoprenových jednotek mohou vznikat tisíce molekulových kombinací terpenoidů a v rostlině zastávají mnoho biologických funkcí, podílejí se například na fotosyntéze, růstu, vývoji, ochraně, odolnosti rostlin, struktuře a funkci membrán⁶³.

Přibližně 140 terpenoidů je zodpovědných za typickou vůni konopí¹¹ a asi 17 nejběžnějších terpenů by mohlo být použito pro hodnocení fenotypických a/nebo biologických vlastností odrůd konopí⁶⁴. Monoterpenoidy jsou obecně nejvíce zastoupenou skupinou terpenoidů v konopí a zahrnují převážně myrcen, α - a β -pinen, limonen, terpinolen a *cis*-ocimen. Ze skupiny seskviterpenoidů jsou nejvíce zastoupeny β -karyofylen a humulen⁶⁵. Pro biosyntézu terpenoidů existují dvě metabolické dráhy: cytosolární dráha kyseliny mevalonové (seksvi- a triterpeny) a plastidová dráha 2-C-methyl-D-erythritol-4-fosfátu (mono-, di- a tetraterpeny)²⁹.

Obsah terpenoidů je odlišný podle typu konopí⁵ a odrůdy. Chemické odlišení jednotlivých odrůd na základě jejich obsahu seskviterpenů⁶⁶ není dostačující, je nutné znát zastoupení monoterpenoidů pro identifikaci odrůd s podobným obsahem seskviterpenů a kanabinoidů⁶⁵. Hydroxylované terpeny mohou sloužit jako markery pro identifikaci rostlin typu *C. indica*⁵. Terpeny a kanabinoidy mohou působit synergicky při některých biologických aktivitách, například při úzkosti a poruchách spánku¹⁹.

4.3. Fenolové látky

Fenolové látky jsou rozšířenou skupinou sekundárních metabolitů a tvoří ji více jak deset tisíc látek různých struktur zahrnujících fenolové kyseliny, flavonoidy, stilbeny a lignany⁶⁷. V konopí bylo identifikováno více než 20 flavonoidů se sedmi chemickými strukturami, které mohou být modifikovány. Cannflavin A a cannflavin B jsou methylované isoprenoidní flavony⁶⁸, které jsou unikátní pro konopí a mají protizánětlivé účinky⁶⁹. Pouze nepolární, nízkomolekulární fenolové látky jsou těkavé⁷⁰, tudíž je efektivita inhalačního podání (kouření, vaporizace) v případě těchto látek sporná.

Fenolové látky jsou produkovány fenylypropanoidní dráhou, nicméně v současné době neexistují přesné údaje

biosyntézy flavonoidů v konopí²⁹. K zásadnímu pokroku došlo identifikací a charakterizací dvou enzymů podílejících se na biosyntéze flavonů v konopí. Enzym *O*-methyltransferasa specificky přeměňuje široce rozšířený rostlinný flavon luteolin na chrysoeriol a prenyltransferasa poté katalyzuje regiospecifickou adici geranyldifosfátu nebo dimethylallyldifosfátu na chrysoeriol. Takto vznikají cannflavin A a cannflavin B (cit.⁷¹).

Polyfenoly mají antioxidační vlastnosti a mohou být uplatněny při léčbě pacientů cytostatiky, kardiovaskulárních a neurodegenerativních onemocnění, při regulaci krevního tlaku a alergií⁶⁷. Některé flavonoidy také mohou pravděpodobně regulovat farmakokinetiku THC inhibicí jaterních enzymů P450 (cit.²⁹).

4.4. Alkaloidy

Alkaloidy jsou dusíkaté látky odvozené od aminokyseliny. V konopí byly identifikovány dva alkaloidy spermidinového typu: cannabissativin a anhydrocannabissativin¹¹. Dále mohou být přítomny cholin, neurin, L-(+)-isoleucin-betain, muskarin, hordenin a trigonellin⁶⁸.

5. Závěr

Konopí je po tisíce let využívanou plodinou a její význam pro zemědělství, potravinářství, stavebnictví, textilní průmysl, automobilový průmysl a humánní medicínu je zcela nepochybnitelný. Přesto zneužívání jediné malé skupiny substancí s psychoaktivním účinkem, kterou tato rostlina produkuje, už od 50. let minulého století zásadně ovlivňuje její širší využití a dynamičtější výzkum. Společnost stojí před rozhodnutím, zda je pro ni výhodné držet se přísných restriktivních opatření ve vztahu k nakládání s konopím a na tyto restriktive vynakládat nemalé prostředky. Ani autoři tohoto článku se neshodnou na vhodné míře liberalizace užívání konopí pro rekreační účely. Shoda panuje pouze na tom, že destigmatizace konopí jako léčivé a průmyslově mnohostranně využitelné rostliny by prospěla nejen pacientům, pro které je momentálně dostupné jen v omezené míře, ale i medicínskému výzkumu, udržitelnému zemědělství či ekologizaci výroby textilií, biopolymerů a stavebních materiálů. Požadavkem pro efektivní léčbu je standardizace léčebného konopí. Z tohoto hlediska je žádoucí výzkum v oblasti rostlinných biotechnologií a také farmakologie. V současné době jsou standardizovány pouze hlavní kanabinoidy (THC, CBD a CBN), ovšem v klinické praxi je potřeba znát i farmakologickou relevanci ostatních látek. Vývoj v této oblasti je ale do značné míry omezen legislativou, kdy konopí a pryskyřice z něj jsou klasifikovány jako omamné látky společně s heroinem dle Jednotné úmluvy o omamných látkách (vyhláška č. 47/1965 Sb. ve znění sdělení č. 458/1991 Sb.) a THC spadá mezi psychotropní látky stejně jako metamfetamin či LSD dle Úmluvy o psychotropních látkách (vyhláška č. 62/1989 Sb.)⁸. Za úvahu jistě stojí přehodnocení a následně vyčlenění konopí z klasifikace, kde se nachází poměrně nebezpečnější substance.

Výsledek vznikl za podpory Ministerstva zemědělství České republiky, institucionální podpora MZE-RO0418, grantu MŠMT LO1611 v programu NPU I a Ministerstva vnitra České republiky (MV0/VI20172020056).

LITERATURA

1. Thomas B. F. (ed.): *The analytical chemistry of cannabis: Quality assessment, assurance, and regulation of medicinal marijuana and cannabinoid preparations*, Elsevier, Amsterdam 2016.
2. Escobocado A.: *Stručné dějiny drog*, Volvox Globator, Praha 2003.
3. Erkelens J. L., Hazekamp A.: *Cannabinoids* 9, 9 (2014).
4. Hazekamp A., Fischechick J. T.: *Drug Test. Anal.* 4, 660 (2012).
5. Hazekamp A., Tejkalová K., Papadimitriou S.: *Cannabis Cannabinoid Res.* 1, 202 (2016).
6. Pacifico D., Miselli F., Carboni A., Moschella A., Mandolino G.: *Euphytica* 160, 231 (2008).
7. Magagnini G., Grassi G., Kotiranta S.: *Med. Cannabis Cannabinoids* 1, 19 (2018).
8. Zákon č. 167/1998 Sb. o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů. Sbirka zákonů 1998, částka 57, str. 6770.
9. Zákon č. 273/2013 Sb. kterým se mění zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a některé další zákony. Sbirka zákonů 2013, částka 105, str. 2925.
10. Bonn-Miller M. O., ElSohly M. A., Loflin M. J., Chandra S., Vandrey R.: *Int. Rev. Psychiatry* 30, 277 (2018).
11. Brenneisen R., v knize: *Marijuana and the Cannabinoids* (ElSohly M. A., ed.), kapitola 2, str. 17, Humana Press Inc., New Jersey 2007.
12. http://ec.europa.eu/food/plant/plant_propagation_material/plant_variety_catalogues_databases/search/public/index.cfm, staženo 4. 10. 2019.
13. Zákon č. 65/2017 Sb. o ochraně zdraví před škodlivými účinky návykových látek. Sbirka zákonů 2017, částka 21, str. 671.
14. Zákon č. 40/2009 Sb. trestní zákoník. Sbirka zákonů 2009, částka 11, str. 354.
15. <https://www.policie.cz › soubor › konopi-pdf>, staženo 23. 8. 2019.
16. World Health Organization: *Cannabis: a health perspective and research agenda* (No. WHO/MSA/PSA/97.4). Geneva, World Health Organization (1997).
17. McGilveray I. J.: *Pain Res. Manag.* 10, 15 (2005).
18. Zobel F.: *Cannabis Regulation in Europe: Country Report Switzerland* (2019). https://www.tni.org/files/publication-downloads/cr_swiss_27032019.pdf, staženo 23. 8. 2019.
19. Russo E. B.: *Br. J. Pharmacol.* 163, 1344 (2011).
20. Russo E., Guy G. W.: *Med. Hypotheses* 66, 234 (2006).
21. Farag S., Kayser O., v knize: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment* (Preedy V. R., ed.), kapitola 1, str. 3, Academic Press, Amsterdam 2017.
22. Callaway J. C.: *J. Ind. Hemp* 9, 97 (2004).
23. Bjelková M., Šmirous P., Vrbová M., Vaculík A.: *Komplexní metodika pěstování konopí setého*. AGRI-TEC, výzkum, šlechtění a služby, s.r.o. a Agritec Plant Research, s.r.o., Šumperk 2017.
24. Carus M., Sarmiento L.: *The European Hemp Industry: Cultivation, processing and applications for fibres, shivs, seeds and flowers* (2016). http://eiha.org/media/2017/12/17-03_European_Hemp_Industry.pdf, staženo 5. 8. 2019.
25. Matthäus B., Brühl L.: *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 110, 655 (2008).
26. Pojić M., Mišan A., Sakač M., Hadnadev T. D., Šarić B., Milovanović I., Hadnadev M.: *J. Agric. Food Chem.* 62, 12436 (2014).
27. Guerriero G., Sergeant K., Hausman J. F.: *Int. J. Mol. Sci.* 14, 10958 (2013).
28. Vyhláška č. 236/2015 Sb. o stanovení podmínek pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití. Sbirka zákonů 2015, částka 98, str. 2978.
29. Andre C. M., Hausman J. F., Guerriero G.: *Front. Plant Sci.* 7, 19 (2016).
30. De Backer B., Maebe K., Verstraete A. G., Charlie C.: *J. Forensic Sci.* 57, 918 (2012).
31. <http://www.sukl.cz/konopi-pro-lecebne-pouziti>, staženo 23. 8. 2019.
32. Bridgeman M. B., Abazia D. T.: *Pharm. Ther.* 42, 180 (2017).
33. Beaulieu P.: *Pain Res. Manag.* 10, 23A (2005).
34. Carter G. T., Weydt P., Kyashna-Tocha M., Abrams D. I.: *IDrugs* 7, 464 (2004).
35. Appendino G., Gibbons S., Giana A., Pagani A., Grassi G., Stavri M., Smith E., Rahman M. M.: *J. Nat. Prod.* 71, 1427 (2008).
36. Callaway J. C., Pate D., v knize: *Gourmet and Health-Promoting Specialty Oils* (Moreau R., Kamal-Eldin A., ed.), kapitola 5, str. 185, AOCS Press, Urbana, II 2009.
37. Mamone G., Picariello G., Ramondo A., Nicolai M. A., Ferranti P.: *Food Res. Int.* 115, 562 (2019).
38. Wang X. S., Tang C. H., Yang X. Q., Gao W. R.: *Food Chem.* 107, 11 (2008).
39. Callaway J. C.: *Euphytica* 140, 65 (2004).
40. WHO & FAO Joint Expert Consultation Report: *Nutr. Rev.* 53, 202 (1995).
41. House J. D., Neufeld, J., Leson G.: *J. Agric. Food Chem.* 58, 11801 (2010).
42. Callaway J. C., Tennilä T., Pate D. W.: *J. Ind. Hemp* 3, 61 (1997).
43. Matthäus B., Schumann E., Brühl L., Kriese U.: *J. Ind. Hemp* 10, 45 (2006).

44. Simopoulos A. P.: *Biomed. Pharmacother.* 56, 365 (2002).
45. Frega N., Mozzon M., Lercker G.: *J. Am. Oil Chem. Soc.* 76, 325 (1999).
46. Oomah B. D., Busson M., Godfrey D. V., Drover J. C.: *Food Chem.* 76, 33 (2002).
47. Liang J., Aachary A. A., Thiyam-Holländer U.: *Lipid Technol.* 27, 231 (2015).
48. Kriese U., Schumann E., Weber W. E., Beyer M., Brühl L.: *Euphytica* 137, 339 (2004).
49. Hampson A. J., Grimaldi M., Lolic M., Wink D., Rosenthal R., Axelrod J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 899, 274 (2000).
50. Mattila P., Mäkinen S., Eurola M., Jalava T., Pihlava J. M., Hellström J., Pihlanto A.: *Plant Foods Hum. Nutr.* 73, 108 (2018).
51. Daley P., Lampach D., Sguerra S.: Testing Cannabis for Contaminants, v knize: *BOTEC Analysis Corp. I-502 Project #430-1a. Final*, Alexander Shulgin Research Institute, Lafayette, CA, September 12, (2013).
52. Shi G., Cai Q.: *Biotechnol. Adv.* 27, 555 (2009).
53. Linger P., Ostwald A., Haensler J.: *Biol. Plant.* 49, 567 (2005).
54. Linger P., Müssig J., Fischer H., Kobert J.: *Ind. Crops Prod.* 16, 33 (2002).
55. Pandey V. C., Bajpai O., Singh N.: *Renewable Sustainable Energy Rev.* 54, 58 (2016).
56. Busse F., Omidi L., Leichtle A., Windgassen M., Kluge E., Stumvoll M.: *N. Engl. J. Med.* 358, 1641 (2008).
57. Hanuš L. O., Meyer S. M., Muñoz E., Tagliabatella Scafati O., Appendino G.: *Nat. Prod. Rep.* 33, 1357 (2016).
58. Degenhardt F., Stehle F., Kayser O., v knize: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment* (Preedy V. R., ed.), kapitola 2, str. 13, Academic Press, Amsterdam 2017.
59. Stout J. M., Boubakir Z., Ambrose S. J., Purves R. W., Page J. E.: *Plant J.* 71, 353 (2012).
60. Berman P., Futoran K., Lewitus G. M., Mukha D., Benami M., Shlomi T., Meiri D.: *Sci. Rep.* 8, 14280 (2018).
61. Aizpurua-Olaizola O., Soydaner U., Öztürk E., Schibano D., Simsir Y., Navarro P., Etxebarria N., Usobiaga A.: *J. Nat. Prod.* 79, 324 (2016).
62. Small E.: *Bot. Rev.* 81, 189 (2015).
63. Tholl D., v knize: *Biotechnology of isoprenoids* (Schrader J., Bohlmann J. ed.), kapitola 3, str. 63, Springer, Basel 2015.
64. Giese M. W., Lewis M. A., Giese L., Smith K. M.: *J. AOAC Int.* 98, 1503 (2015).
65. Fishedick J. T., Hazekamp A., Erkelens T., Choi Y. H., Verpoorte R.: *Phytochemistry* 71, 2058 (2010).
66. Hillig K. W.: *Biochem. Syst. Ecol.* 32, 875 (2004).
67. Andre C. M., Larondelle Y., Evers D.: *Curr. Nutr. Food Sci.* 6, 2 (2010).
68. Flores-Sanchez I. J., Verpoorte R.: *Phytochem. Rev.* 7, 615 (2008).
69. Werz O. a 10 spoluautorů: *PharmaNutrition* 2, 53 (2014).
70. Cheynier V.: *Phytochem. Rev.* 11, 153 (2012).
71. Rea K. A., Casaretto J. A., Al-Abdul-Wahid M. S., Sukumaran A., Geddes-McAlister J., Rothstein S. J., Akhtar T. A.: *Phytochemistry* 164, 162 (2019).

D. Kaczorová^{a,b}, T. Béres^a, S. Čavar Zeljković^{a,c}, M. Bjelková^d, M. Kucharč^{e,f}, and P. Tarkowski^{a,c}
^aCentre of the Region Haná for Biotechnological and Agricultural Research, Department of Phytochemistry, Palacký University, Olomouc; ^bFaculty of Science, Department of Biochemistry, Palacký University, Olomouc; ^cCentre of the Region Haná for Biotechnological and Agricultural Research, Department of Genetic Resources for Vegetables, Medicinal and Special Plants, Crop Research Institute, Olomouc; ^dAgritec Plant Research Ltd., Šumperk; ^eLaboratory of Forensic Analysis of Biologically Active Compounds, The Department of Chemistry of Natural Compounds, University of Chemistry and Technology Prague, Prague; ^fNational Institute of Mental Health, Klecany): **About Cannabis without Prejudice**

Cannabis is a plant containing a mixture of chemical substances of unique composition, and therefore it has vast array of applications. Hemp fiber and shives are used in the paper, construction and textile industries. Hemp seeds and products have high nutritional value for humans. They contain significant amounts of essential amino acids and represent a source of ω -3 and ω -6 essential fatty acids. In addition, cannabis flowers contain a broad spectrum of secondary metabolites (phytocannabinoids, terpenoids, and phenylpropanoids), which possess beneficial properties against various disorders. This review summarizes the current knowledge of cannabis chemistry, as well as its utilization for various purposes. Special attention is focused on the biosynthesis of phytocannabinoids.

Keywords: cannabis, hemp, medicinal cannabis, nutrients, secondary metabolites, phytocannabinoids, terpenoids

Acknowledgements

Supported by the Ministry of Agriculture of the Czech Republic, institutional support MZE-RO0418, by the grant MŠMT LO1611 in the program NPU I and by the Ministry of the Interior of the Czech Republic (MV0/VI20172020056).