

# Biološki učinci i zdravstveni rizici bioaktivnih spojeva biljke *Cannabis sativa* L. i potencijalna uporaba kao sastojaka funkcionalne hrane

---

Mišković, Paula

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:533242>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Prehrambena tehnologija**

**Paula Mišković**

7165/PT

**Biološki učinci i zdravstveni rizici bioaktivnih spojeva biljke**  
***Cannabis sativa* L. i potencijalna uporaba kao sastojaka**  
**funkcionalne hrane**

**ZAVRŠNI RAD**

**Naziv znanstveno-istraživačkog projekta:** "Primjena inovativnih tehnologija u proizvodnji biljnih ekstrakata kao sastojaka funkcionalne hrane (IT-PE-FF)"

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ivana Kmetič

**Zagreb, 2019.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski sveučilišni studij Prehrambena tehnologija**  
**Zavod za kemiju i biokemiju**  
**Laboratorij za toksikologiju**

**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti**  
**Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija**

**Biološki učinci i zdravstveni rizici bioaktivnih spojeva biljke *Cannabis sativa* L. i potencijalna uporaba kao sastojaka funkcionalne hrane**

**Paula Mišković, 0125156160**

**Sažetak:** Biljka *Cannabis sativa* L. stoljećima se primjenjuje u prehrambene i medicinske svrhe, najčešće ilegalno budući da je ova biljka zbog svoje psihoaktivne komponente tetrahidrokanabinola svrstana na listu opojnih droga. Predmet istraživanja mnogih znanstvenika je kanabidiol, fitokanabinoid izoliran iz te biljke koji ne pokazuje psihoaktivno djelovanje, ali je dokazano njegovo značajno antitumorsko, antibakterijsko i protuupalno djelovanje. I ostali visokokvalitetni sekundarni metaboliti biljke *Cannabis sativa* kao što su terpenoidi, steroidi, masne kiseline i spojevi s dušikom, pokazuju pozitivno djelovanje na ljudski organizam te zajedno s kanabinoidnim spojevima ukazuju na potencijal ove biljke odnosno nekih njenih bioaktivnih spojeva i metabolita za upotrebu kao komponenata funkcionalne hrane.

**Ključne riječi:** bioaktivni spojevi, *Cannabis sativa*, fitokanabinoidi, funkcionalna hrana, kanabinoidi

**Rad sadrži:** 31 stranica, 7 slika, 3 tablice, 124 literaturna navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ivana Kmetič

**Pomoć pri izradi:** doc. dr. sc. Teuta Murati; Marina Miletić, mag. ing., asistent

**Datum obrane:** srpanj, 2019.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**University undergraduate study Food Technology**  
**Department of Chemistry and Biochemistry**  
**Laboratory for Toxicology**

**Scientific area: Biotechnical Sciences**

**Scientific field: Food Technology**

**Biological effects and health risks of *Cannabis sativa* L. bioactive compounds and the potential use as components in functional foods**

**Paula Mišković, 0125156160**

**Abstract:** For centuries *Cannabis sativa* L. has been used in nutrition and for medicine purposes, although illegally because of psychoactive component tetrahydrocannabinol which puts this plant on the list of abused drugs. The subject of research of many scientists is cannabidiol, a phytocannabinoid isolated from this plant which does not show psychoactive activity, but its' significant anti-tumor, antibacterial and anti-inflammatory activity has been demonstrated. Besides cannabinoid compounds, *Cannabis sativa* produces other high quality secondary metabolites including compounds such as terpenoids, steroids, fatty acids and nitrogen compounds that have also shown beneficial effect on human health. These compounds together with cannabinoid compounds indicate the potential of this plant or some of its' bioactive compounds and metabolites for use as functional food components.

**Keywords:** bioactive compounds, *Cannabis sativa*, phytocannabinoids, functional food, cannabinoids

**Thesis contains:** 31 pages, 7 figures, 3 tables, 124 references

**Original in:** Croatian

**Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** PhD. Ivana Kmetič, Associate Professor

**Technical support and assistance:** PhD. Teuta Murati, Assistant Professor; BSc. Marina Miletić, Scientific Assistant

**Defence date:** July, 2019

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. Konoplja ( <i>Cannabis sativa</i> L.).....	2
2.1.1. Taksonomija i botanički pregled vrste <i>Cannabis sativa</i> L. ....	2
2.1.2. Morfologija i metabolizam vrste <i>Cannabis sativa</i> L.....	3
2.2. Bioaktivni spojevi vrste <i>Cannabis sativa</i> L. ....	4
2.2.1. Nekanabinoidi .....	5
2.2.1.1. Flavonoidi .....	5
2.2.1.2. Terpenoidi .....	5
2.2.1.3. Steroidi .....	7
2.2.1.4. Masne kiseline .....	7
2.2.1.5. Spojevi s dušikom .....	8
2.2.2. Kanabinoidi .....	9
2.2.2.1. Podjela kanabinoida.....	9
2.2.2.2. Kanabinoidni receptori i mehanizam djelovanja kanabinoida .....	11
2.3. Terapeutski učinci fitokanabinoida .....	12
2.3.1. Djelovanje fitokanabinoida (CBD i $\Delta^9$ -THC) posredstvom kanabinoidnih receptora .....	12
2.3.2. Kanabinoidi – antitumorska svojstva.....	12
2.3.3. Kanabinoidi – antibakterijska svojstva.....	14
2.3.4. Kanabinoidi – protuupalna svojstva .....	14
2.4. Potencijalno štetni učinci kanabinoida.....	17
2.5. Konoplja kao dodatak prehrani.....	18
3. ZAKLJUČAK.....	20
4. POPIS LITERATURE .....	21

## 1. UVOD

Konoplja (*Cannabis sativa* L.) je široko rasprostranjena jednogodišnja dvodomna biljka, vjerojatno podrijetlom iz Južne Azije (Bouquet, 1950). Metaboliti biljke *Cannabis sativa* mogu se podijeliti na kanabinoidne (fitokanabinoidi) i nekanabinoidne (flavonoidi, terpenoidi, steroidi, masne kiseline i spojevi s dušikom) spojeve (Gazdek, 2014), a koncentracije ovih komponenata ovise o tipu biljnog tkiva, starosti, podvrsti, uvjetima rasta, vremenu berbe i uvjetima skladištenja (Kushima i sur., 1980; Ross i ElSohly, 1996). Zbog psihoaktivne komponente tetrahidrokanabidiola (THC), konoplja se u mnogim državama nalazi na listi opojnih droga što uvelike ograničava istraživanje i konzumaciju.

Nekada su istraživanja kanabinoidnih spojeva bila ograničena na djelovanje THC-a na kanabinoidne receptore, a trenutno je glavni predmet istraživanja fitokanabinoid kanabidiol (CBD), koji je pokazao značajna neuroprotektivna, antitumorska, protuupalna i antioksidacijska svojstva (Pertwee i Cascio, 2014). Istraživanjima su opisani i negativni učinci kanabinoida, i to na stvaranje ovisnosti, pojavu kognitivnih poremećaja, anksioznosti i depresije, te pojavu psihoza.

Pojam funkcionalna hrana veže se uz namirnice, odnosno proizvode koji mogu biti cjelovita funkcionalna komponenta ili hrana koja je obogaćena određenim bioaktivnim komponentama s potencijalno blagotvornim učinkom na prehranu i zdravlje ljudi.

Značajan broj država već intenzivno koristi ekstrakte konoplje, odnosno njenih bioaktivnih komponenti kao dodatak prehrani i kao lijek, poput konopljinog sjemena i brašna, čaja od konoplje, kanabinoidnih ekstrakata (isključivo CBD ekstrakti) raznih koncentracija, te različitih načina primjene (ulje, kapsule, granule). Najveći interes javlja se za ulja sjemena konoplje obogaćena ekstraktom CBD-a određene koncentracije (CannaBio, 2018).

Cilj ovog rada je prikazati biološke učinke i moguće zdravstvene rizike bioaktivnih spojeva biljke *Cannabis sativa* L. te raspraviti potencijalnu uporabu tih spojeva kao mogućih sastojaka funkcionalne hrane.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Konoplja (*Cannabis sativa* L.)

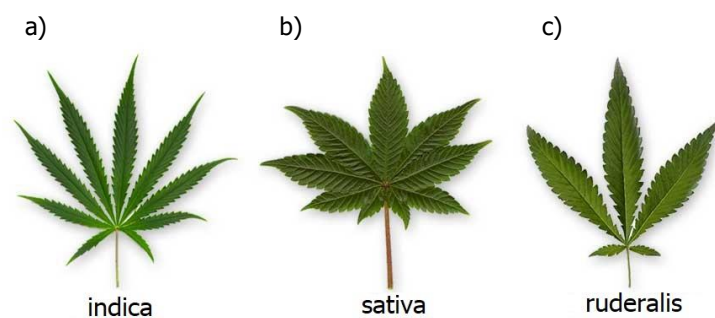
#### 2.1.1. Taksonomija i botanički pregled vrste *Cannabis sativa* L.

Konoplja odnosno *Cannabis sativa* L. (lat. *Cannabis* – konoplja, lat. *sativa* – korisna) jedini je predstavnik vrste roda *Cannabis*, porodice *Cannabaceae*. To je jednogodišnja dvodomna zeljasta biljka podrijetlom iz Južne Azije, a smatra se da je uzgoj započeo na području Kine prije više tisuća godina (Bouquet, 1950). Taksonomski pregled vrste *Cannabis sativa* L. prikazan je u Tablici 1 (ITIS, 2018).

**Tablica 1.** Taksonomija vrste *Cannabis sativa* L. (ITIS, 2018)

<b>Carstvo</b>	<i>Plantae</i>
<b>Odjeljak</b>	<i>Tracheophyta</i>
<b>Razred</b>	<i>Magnoliopsida</i>
<b>Podrazred</b>	<i>Rosanae</i>
<b>Red</b>	<i>Rosales</i>
<b>Porodica</b>	<i>Cannabaceae</i>
<b>Rod</b>	<i>Cannabis</i> L.
<b>Vrsta</b>	<i>Cannabis sativa</i> L.

Prvi puta vrstu *Cannabis sativa* imenovao je Carl Linnaeus, kao jedinog predstavnika u svojoj klasifikaciji vrsta 1753. godine. Kasnije, 1785. Lamarck je uočio razliku u biljkama uzgajanim u Europi odnosno Indiji, te je imenovao novu vrstu *Cannabis indica*. Tijekom godina provodile su se razne rasprave oko konačnog taksonomskog nazivlja određenih vrsta, podvrsta te varijeteta. Konačno, ujedinivši istraživanja koja su provodili Schultes i suradnici (1974), Small i Cronquist (1976) te McPartland i suradnici (2000) zadržala se podjela roda *Cannabis* na dvije podvrste i dva varijeteta: 1. *Cannabis sativa* L. subsp. *indica* - indijska konoplja (Slika 1a), 2. *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa* - industrijska konoplja (Slika 1b), 3. *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa* var. *sativa*, 4. *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa* var. *spontanea* (sinonim: *C. ruderalis* – ruderalna konoplja (divlja ili ruska konoplja) (Slika 1c). Kvalitativna karakterizacija vrste *Cannabis sativa* L. određena je omjerom dva glavna predstavnika kanabinoida: tetrahidrokanabinola (THC) i kanabidiola (CBD) (Small i Cronquist, 1976). S obzirom na određeni omjer ovih kanabinoida u biljci, one se pridružuju određenom kemijskom fenotipu (kemotipu).



**Slika 1.** Prikaz listova podvrsti biljke *Cannabis sativa* L. (Dankr.ca, 2018)

Takvom karakterizacijom, Fetterman i Turner (1971) razlučili su dva kemotipa: jednom pripadaju biljke čiji je omjer THC/CBD veći od 1 i takve biljke se koriste u medicinske i rekreativne svrhe, a drugom pripadaju biljke čiji je omjer THC/CBD manji od 1, te se ovaj kemotip spominje i kao "industrijski kemotip". Naknadno su Small i Beckstead (1973) u ovu podjelu uvrstili i treći kemotip, za biljke kojima je omjer THC/CBD približno 1. Količina kanabinoida uvjetovana je mnogim biotičkim i abiotičkim čimbenicima, kao što su spol, starost biljke, temperatura, intenzitet izloženosti UV zračenju, duljina dana te karakteristike tla. Udio THC-a i CBD-a u ženskim biljkama može doseći do 10% suhe mase kada je riječ o zreloj ženskoj biljci, dok u mladim listovima ta količina može biti i manja od 1% (Hillig i Mahlberg, 2004; Mišković, 2016).

### **2.1.2. Morfologija i metabolizam vrste *Cannabis sativa* L.**

Konoplja je obično dvodomna biljka, muški i ženski cvjetovi nalaze se na odvojenim biljkama. Muška biljka nosi prašnike, a ženska plodne listove koji se na kraju pretvaraju u plodove ili sjemenke. Osnovna funkcija muških biljaka je oprašivanje ženske biljke koja nosi brojne cvjetove. Obično je biljka kratkog dana, koja zahtijeva izmjenu tame i svjetla kako bi došlo do cvjetanja, koje se odvija u kasno ljeto, kada se duljina dana počinje skraćivati (Small i Cronquist, 1976). Prije nego što započne cvjetanje, biljka najveći dio energije preusmjerava za razvoj stabljike i listova. Kada se dosegne "kritična duljina dana", započinje razvoj cvjetova. Biljka zapravo reagira na promjenu izloženosti i osjetljivosti na svjetlo, nastankom fitokromnih proteinskih dimera tijekom mraka (Halliday i Fankhauser, 2003). Na listovima, lapovima i stabljikama biljaka nalaze se epidermalne izbočine u obliku žljezdanih dlaka, koje nazivamo i glandularni trihomi. Žljezdane dlake imaju sposobnost izlučivanja (ili pohranjivanja) sekundarnih metabolita koji nastaju kao produkti obrambenog mehanizma biljke. U konoplji se sekundarni metaboliti nakupljaju u glavama (žljezdama) kod glavičastih žljezdanih dlaka sa stalkom (Slika 2) i bez stalka (sjededeće), ali s izraženijom koncentracijom u prednjim dijelovima biljke (Mahlberg i Kim, 2004). Ovisno o njihovoj boji, žljezdane dlake



konoplje pokazuju različite faze izlučivanja: zrele sekretorne žlijezde su prozirne (u ovom stadiju koncentracija kanabinoida je najviša), dok se žlijezde koje stare javljaju u žutoj ili smeđoj boji (Mahlberg i sur., 1984).



**Slika 2.** Glavičasta dlaka sa stalkom (Pertwee i Cascio, 2014)

Primarni produkti metabolizma su aminokiseline, masne kiseline i steroidi, dok kanabinoidi, flavonoidi, terpenoidi, lignani, stilbenoidi te alkaloidi predstavljaju sekundarne metabolite biljke *Cannabis sativa*. Koncentracije ovih komponenata ovise o tipu biljnog tkiva, starosti, podvrsti, uvjetima rasta (prehrana biljke, vlažnost te količina svjetla), vremenu berbe i uvjetima skladištenja (Kushima i sur., 1980; Roos i ElSohly, 1996). Sinteza primarnih metabolita odvija se unutar dijelova biljke kao što su plastidi i vakuole (Mahlberg i Kim, 2004). Biosinteza kanabinoida povećana je uslijed staničnog stresa (Pate, 1999), uzrokovanog ponajviše izlaganjem biljke UV zračenju, te ostalim mogućim nepovoljnim uvjetima.

## **2.2. Bioaktivni spojevi vrste *Cannabis sativa* L.**

*Cannabis sativa* L., kao jedna od najkontroverznijih biljaka, svoju popularnost zasigurno pripisuje bogatstvu svojih bioaktivnih komponenti. Ukupno je iz ove biljke izolirano više od 525 različitih molekula (Mariotti i sur., 2016). Brojne molekule su sekundarni metaboliti, od kojih su najznačajniji predstavnici kanabinoidi, a ujedno je velik udio terpena te fenolnih spojeva. Općenito sve sintetizirane spojeve možemo podijeliti na kanabinoidne i nekanabinoidne. Osim navedenih, u kanabisu nalazimo nitrozamine, policikličke aromatske ugljikovodike, aromatske amine, proteine, glikoproteine, alkohole i aldehide, masne kiseline i estere (Gazdek, 2014). U posljednje vrijeme se sve više pažnje posvećuje ostalim nekanabinoidnim aktivnim spojevima koji također mogu imati vrlo značajno sinergističko djelovanje i doprinijeti farmakološkom učinku i medicinskoj uporabi konoplje (Russo, 2011).

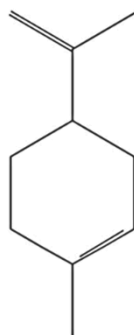
## 2.2.1. Nekanabinoidi

### 2.2.1.1. Flavonoidi

Flavonoidi ili bioflavonoidi velika su skupina sekundarnih biljnih metabolita. Često pokazuju značajno antioksidacijsko djelovanje koje se manifestira uspostavom ravnoteže nesparenih elektrona i neutralizacijom potencijalnog štetnog djelovanja slobodnih radikala u stanicama. Odlikuju ih izražena antioksidacijska, antibakterijska, antiviralna, antimutagena, antitumorska te hepatoprotektivna svojstva (Panche i sur., 2016). Konoplja sadrži više od 20 različitih flavonoida. Radwan i suradnici (2008) su iz uzoraka biljke *Cannabis* uspjeli izolirati šest novih nekanabinoidnih spojeva, te pet već poznatih spojeva, od kojih 6-prenilapigenin i krisoeriol po prvi puta iz te biljke. Cheng i suradnici (2008) su izolirali apigenin iz lišća te grančica konoplje koristeći ekstrakciju metanolom. Flavonoidi izolirani iz konoplje pokazuju protuupalna, antioksidacijska, analgetska i antikancerogena svojstva (McPartland i Russo, 2001). Također je dokazana i očuvana aktivnost flavonoida u dimu kanabisa (Sauer i sur., 1983). Produkti nastali sagorijevanjem biljke *Cannabis* pokazuju izražena protuupalna svojstva (Burstein i sur., 1976; Spronck i sur., 1978), dok rezultirajući policiklički aromatski ugljikovodici mogu biti odgovorni za antiestrogeno djelovanje (Andre i sur., 2015).

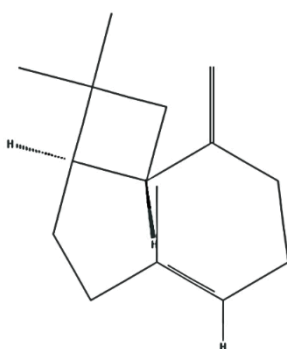
### 2.2.1.2. Terpenoidi

Terpenoidi su velika skupina prirodnih metabolita koju čini više od 30 000 različitih molekula (Maimone i Baran, 2007). Njihova osnovna struktura građena je od 2-metilbutanske jedinice, poznate i kao izoprenska jedinica. Ovi hlapljivi spojevi odgovorni su za karakterističan miris biljke. U konoplji je pronađeno više od 100 različitih terpena, u obliku mono- i seskviterpena najviše u korijenu, cvjetovima i listovima. Najbrojniji monoterpeni su D-limonen (Slika 3),  $\beta$ -mircen,  $\alpha$ - i  $\beta$ -pinen, terpinolen i linalool, dok su najbrojniji seskviterpeni  $\beta$ -kariofilen te  $\alpha$ -humulen kao najzastupljeniji terpen u ekstraktima konoplje u kojima se pojavljuje u velikim količinama (Brenneisen, 2007). U korijenu prevladavaju triterpeni friedelin i epifriedelanol, a u ulju sjemenki su pronađeni cikloartenol,  $\beta$ -amirin i damaradienol. Istraživanjem je dokazano da sastav terpena ima značajnu ulogu u otkrivanju podrijetla konoplje i procjenjivanju potencijala uporabe takve biljke u terapijske svrhe (Fischedick i sur., 2010). Terpeni se, kao druga najveća skupina sekundarnih metabolita biljke *Cannabis sativa*, uz kanabinoide uspješno koriste kao markeri vrsta. Dokazana je pozitivna korelacija između ova dva metabolita, a razlog tome je isto mjesto sinteze, u glandularnim trihomima.



**Slika 3.** Strukturni prikaz molekule D-limonena (PubChem, 2018a)

Terpeni zbog svoje lipofilne prirode lagano prolaze staničnu membranu. Monoterpen D-limonen značajan je sastojak medicinskih preparata kod tegoba sa žučnim kamencem zbog topljivosti kolesterola u njemu kao otapalu. Također, provodi neutralizaciju želučane kiseline i tako pomaže pri tegobama sa žgaravicom i gastroezofagealnom refluksnom bolešću, uz to dokazana su i njegova antikancerogena, anksiolitička i imunostimulirajuća svojstva (Sun, 2007). Drugi predstavnik monoterpena u konoplji,  $\beta$ -mircen, prepoznat je po svom analgetskom i anksiolitičkom djelovanju, te je pri tretiranju stanica osteoartritisa pokazao i svoja protuupalna te antikatabolička svojstva (Rufino i sur., 2015). Linalool također pokazuje većinu svojstava pripisanih monoterpenima, te se osim toga koristi u brojnim kozmetičkim proizvodima zbog svog karakterističnog mirisa (Kamatou i Viljoen, 2008). Poznata sastavnica crnog papra,  $\beta$ -kariofilen (Slika 4) nalazi se među terpenima prisutnima u konoplji. Istraživanjima su dokazana njegova protuupalna, analgetska i antipiretička svojstva (Russo, 2011). Triterpeni  $\beta$ -amirin i cikloartenol pokazuju antibakterijska, antifungalna, protuupalna te antikancerogena svojstva (da Silva i sur., 2011).



**Slika 4.** Strukturni prikaz molekule  $\beta$ -kariofilena (PubChem, 2018b)

### 2.2.1.3. Steroidi

Među najvažnije prirodne spojeve ubrajamo i steroide, koji se u konoplji javljaju u obliku steroidnih alkohola - sterola. To su biljni steroli koji imaju sličnu kemijsku strukturu i biološku funkciju kao kolesterol te zbog toga imaju i svojstvo ometanja apsorpcije kolesterola, s kojim se "natječu" za pristup receptorima. U kanabisu su otkriveni stigmasterol,  $\alpha$ -spinasterol (Cheng i sur., 2008) te daukosterol (Qian i sur., 2009). Steroli imaju izražena protuupalna i antikancerogena svojstva, te djeluju blagotvorno u prevenciji ateroskleroze (Andre i sur., 2015).

### 2.2.1.4. Masne kiseline

Glavna vrijednost sjemenki konoplje i ulja iz sjemenki konoplje je sastav prisutnih masnih kiselina (Tablica 2), u kojem se nalaze esencijalne sastavnice koje pripadaju  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 kiselinama, potrebnim u mnogim fiziološkim procesima. Sudjeluju u održavanju strukture stanične membrane, sintezi prostaglandina i leukotriena, te očuvanju kože (Crescente i sur., 2018). Esencijalnost ovih komponenti potječe iz nedostatka enzima u životinjskim stanicama koji bi uvodili dodatnu dvostruku vezu između postojeće dvostruke veze i terminalne metilne skupine nakon biosinteze oleinske kiseline. Ipak, životinje trebaju linolnu kiselinu (LA; 18:2  $\Delta^{9, 12}$ ) za biosintezu dihomo- $\gamma$ -linolenske kiseline (DGLA; 20:3  $\Delta^{8, 11, 14}$ ) i arahidonske kiseline (AA; 20:4  $\Delta^{5,8,11,14}$ ), preteče za sintezu prostaglandina. Isto tako,  $\alpha$ -linolenska kiselina (ALA; 18:3  $\Delta^{9,12,15}$ ) bi trebala biti uključena u prehranu za stvaranje  $\Delta^{5,8,11,14,17}$ - eikosapentaenoične kiseline (EPA), preko koje se biosintetiziraju neki prostaglandini (Crescente i sur., 2018). Ulje sjemenki konoplje sadrži visoke količine ovih nezasićenih masnih kiselina, od čega najveći udio predstavljaju LA i ALA kiseline, čiji udio doseže i do 80 g/100 g ukupne količine masnih kiselina (Matthaüs i Brühl, 2008). Od ostalih prisutnih kiselina, također nalazimo i oleinsku kiselinu (OA; 18:1  $\Delta^9$ ), rijetku esencijalnu polinezasićenu  $\omega$ -6 masnu kiselinu te stearedonsku kiselinu. Nađene su i ostale nezasićene masne kiseline kao što su gadoleinska, palmitoleinska, eikozadienska i erukična kiselina (Kiralan i sur., 2010). Zasićene masne kiseline (posebno palmitinska i stearinska) zastupljene su tek oko 10% u ulju sjemenki konoplje (Crescente i sur., 2018). Izuzetna obogaćenost konopljinog ulja  $\alpha$ -linolenskom kiselinom osigurava izvrstan omjer između  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 masnih kiselina (otprilike 2.5:1–3:1), što odgovara preporukama o kvalitetnoj prehrani (Simopoulos i sur., 2000; Crescente i sur., 2018).

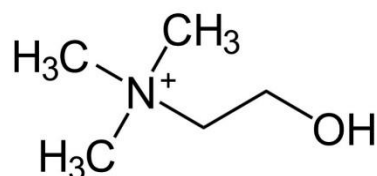
**Tablica 2.** Prikaz uobičajenog sastava masnih kiselina u ulju sjemena konoplje (Aether Naturals, 2018)

UOBIČAJENI SASTAV MASNIH KISELINA U ULJU SJEMENA KONOPLJE	
<b>NEZASIĆENE MASNE KISELINE</b>	
linolna kiselina 18:2 ( $\omega$ -6)	54-57%
$\alpha$ -linolenska kiselina 18:3 ( $\omega$ -3)	16-20%
$\gamma$ -linolenska kiselina 18:3 ( $\omega$ -6)	2-4%
stearedonska kiselina 18:4 ( $\omega$ -3)	0,5-1,5%
eikosenoična kiselina 20:1 ( $\omega$ -9)	0,5%
oleinska kiselina 18:1 ( $\omega$ -9)	10-13%
<b>ZASIĆENE MASNE KISELINE</b>	
palimitinska kiselina 16:0	6-7%
stearinska kiselina 18:0	2-3%
arahidonska kiselina 20:0	0,5-0,8%

Pravilan omjer masnih kiselina i povećano uzimanje  $\omega$ -3 masnih kiselina pridonosi dovoljnoj količini prostanoida i leukotriena s antitrombotskim, antivazokonstriktijskim te protupalnim svojstvima, te tako smanjuje rizik od koronarnih bolesti srca i ostalih krvožilnih oboljenja. Dobrobiti masnih kiselina mogu se proširiti i u smjeru rješavanja tegoba drugih kroničnih bolesti, kao što su pretilost, upalne bolesti crijeva, reumatoidni artritis i Alzheimerova bolest (Patterson i sur., 2012).

#### **2.2.1.5. Spojevi s dušikom**

Od spojeva s dušikom u biljnom svijetu glavnu skupinu čine alkaloidi. To su kompleksni organski spojevi koji nastaju u biljci kao produkti sekundarnog metabolizma. U biljkama dolaze u obliku soli, a rijetko kao slobodne baze. Svoje izraženo biološko djelovanje pokazuju pri vrlo niskim koncentracijama, a nastaju sintezom iz jednostavnih aminokiselina. Dušik se kod većine alkaloida nalazi u heterocikličkom prstenu (Bukarica, 2015). U konoplji je pronađeno deset alkaloida (Ross i ElSohly, 1995), od kojih su od protoalkaloida prisutni kolin, neurin, L-(+)-izoleucin, betain i muskarin. Kolin (Slika 5) ima značajnu ulogu u metabolizmu i potreban je za sintezu neurotransmitera (acetilkolin), transmembransku signalizaciju (fosfolipidi), transport lipida (lipoproteini) te metabolizam metilne grupe (redukcija homocisteina) (Penry i Manore, 2008).



**Slika 5.** Strukturni prikaz molekule kolina (Homestead on the Range, 2018)

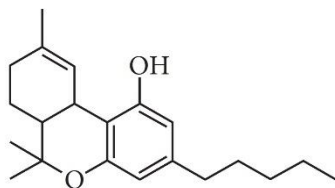
Dokazana je važna uloga u funkciji mozga, razvoju pamćenja kod fetusa te smanjenju rizika od razvoja oštećenja neuralne cijevi (Shaw i sur., 2004). Od ostalih alkaloida, spominju se još i hordenin, koji je fenetilamin, trigonelin te poliamini kanabisativin te anhidrokanabisavitin (Bienz i sur., 2002). Piperidin i piroldin su također identificirani u kanabisu, a mogu se naći u korijenu, lišću, stabljici, peludu i sjemenkama biljke (Paris i sur., 1975). Koncentracija alkaloida u kanabisu je niska, tek oko 0,01% za neurin i kolin u sušenom korijenju (Turner i Mole, 1973), ali njihova fiziološka aktivnost je izražena i pri vrlo niskim koncentracijama.

## 2.2.2. Kanabinoidi

### 2.2.2.1. Podjela kanabinoida

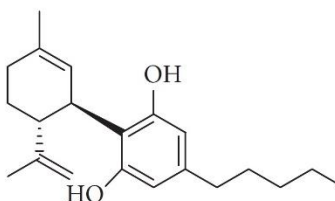
Kanabinoidi su ciklički terpenofenolni spojevi koji u svojoj strukturi sadrže 21 ugljikov atom. Ovoj skupini ne pripadaju samo spojevi izolirani iz vrste *Cannabis sativa* L., već i njeni metaboliti i ostali derivati. Kanabinoidi se mogu razvrstati u tri grupe s obzirom na mjesto njihovog nastanka: endogeni kanabinoidi ili endokanabinoidi, fitokanabinoidi i sintetski kanabinoidi (Pertwee i Cascio, 2014). Endokanabinoidi se sintetiziraju u postsinaptičkim stanicama kao odgovor na vezanje neurotransmitera te difundiraju kroz sinaptičku pukotinu na presinaptičku membranu gdje se vežu na kanabinoidne (CB) receptore, što zatim dovodi do smanjenja otpuštanja neurotransmitera te tako djeluju kao retrogradni sinaptički glasnici. Također imaju važnu ulogu u metabolizmu, osjetljivosti na inzulin, probavi masti, diferencijaciji adipocita i stvaranju energije (Ruminska i Dobrzyn, 2012). Fitokanabinoidi nastaju procesom biosinteze u biljnim tkivima (glandularnim trihomima) biljke kanabisa. Stotinu i trinaest fitokanabinoida (Aizpurua-Olaizola i sur., 2016) izoliranih iz biljke *Cannabis sativa* možemo podijeliti u devet tipova spojeva: kanabigerolni (CBG), kanabikromni (CBC), kanabidiolni (CBD), timilni fitokanabinoidi (kanabinodiol - CBND i kanabifuran), tetrahidrokanabinolni ( $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^8$ -THC), kanabiciklolni (CBL), kanabielsoinski (CBE), kanabinolni (CBN) i 8,9-sekomentilni kanabidioli (Hanuš i sur., 2016). Uglavnom se u povišenim koncentracijama nalaze u vršnim dijelovima ženske biljke. Sintetiziraju se u žljezdanim dlakama, kondenzacijom optički aktivnog monoterpena i olivetola. Položaj dvostruke veze ovisi o izboru monoterpena i uvjetima u kojima dolazi do reakcije (Razdan,

2007). Kanabigerol (CBG) nastaje C-izoprenilacijom geranil-difosfatne kiseline i olivetola (Hanuš i sur., 2016). (-)- $\Delta$ -9-trans-tetrahidrokanabinol, poznatiji kao "THC" (Slika 6), najzastupljeniji je i glavni psihoaktivni fitokanabinoid, zbog čijeg je djelovanja ova biljka svrstana na popis opojnih droga. Psihoaktivno djelovanje ostvaruje se aktivacijom endokanabinoidnih receptora, a njih osim THC-a mogu aktivirati i drugi kanabinoidi kao što su kanabinol (CBN),  $\Delta$ -8-tetrahidrokanabinol ( $\Delta^8$ - THC),  $\Delta$ -9-tetrahidrokanabivarin ( $\Delta^9$  - THCV) i seskviterpen (E)- $\beta$ -kariofilen (E-BCP) (Pertwee i Cascio, 2014).



**Slika 6.** Strukturni prikaz molekule  $\Delta^9$ -THC-a (Pertwee i Cascio, 2014)

Većina ostalih kanabinoida ne pokazuje gotovo nikakvo psihoaktivno djelovanje, a uz THC jedan od najznačajnijih kanabinoida zasigurno je CBD (Slika 7).



**Slika 7.** Strukturni prikaz molekule CBD-a (Pertwee i Cascio, 2014)

Njegov terapijski potencijal tek se otkriva, a već je u istraživanjima pokazao značajnu neuroprotektivnu, protuupalnu i antioksidacijsku ulogu. Ne posjeduje psihoaktivna svojstva, što pridonosi pojednostavljenju konzumacije kao glavne sastavnice raznih pripravaka te također istraživanju ove molekule (Lee i sur., 2008).

Sintetski kanabinoidi se pretežito koriste kao farmakološki agens, stoga se ispituju *in vivo* i *in vitro*, kako bi se stekao što bolji uvid u funkciju kanabinoida te procijenio njihov potencijal za uporabu u terapijske svrhe. Dosad su dokazana i antitumorska i protumorska djelovanja, ovisno o vrsti agonista, ciljanom tkivu, načinu primjene, dozi i duljini izloženosti (Qamri i sur., 2009).

### 2.2.2.2. Kanabinoidni receptori i mehanizam djelovanja kanabinoida

Otkriće glavne psihoaktivne komponente  $\Delta^9$ -THC stvorilo je bazu za daljnja farmakološka istraživanja psihoaktivnog djelovanja kanabisa, što je zatim dovelo do tri nova značajna otkrića. Znanstvenici su 1990-ih otkrili dva dotad nepoznata G-protein spregnuta receptora, nazvanih kanabinoidni receptori CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub>, koji su dio endokanabinoidnog sustava koji uključuje kanabinoidne receptore, endogene ligande (endokanabinoide) te enzime koji sudjeluju u metabolizmu kanabinoida (Hermanson i Marnett, 2011). Naknadno je otkriven mehanizam kojim fitokanabinoidi djeluju na funkciju mozga aktivacijom CB<sub>1</sub> receptora (Howlett i sur., 2002). CB<sub>1</sub> receptori su najbrojniji u središnjem živčanom sustavu, dok su CB<sub>2</sub> receptori najviše prisutni u tkivima i stanicama imunološkog sustava (Gonzalez, 2007). Aktivacija CB receptora dovodi do inhibicije adenilat-ciklaze, što uzrokuje smanjeno nastajanje cikličkog adenozin monofosfata (cAMP), te aktivaciju puteva mitogen aktivirane protein kinaze (MAPK) i fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K) (Bowles i sur., 2012). Kanabinoidni receptori građeni su od 7 transmembranskih domena ili heliksa, spregnutih s G-proteinom. Do aktivacije receptora dolazi vezanjem endogenih liganda (kanabinoida/endokanabinoida) s ekstracelularne strane receptora. CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> receptori pripadaju A klasi (rodopsinu slični receptori) spregnutih G-protein receptora, a sličnost njihove aminokiselinske sekvence je 44 % (Pertwee i sur., 2010). CB<sub>1</sub> receptori nalaze se na presinaptičkim završecima središnjih i perifernih neurona. Na tim mjestima posreduju u inhibiciji oslobađanja brojnih ekscitacijskih te inhibicijskih neurotransmitera. Kao najbrojniji kanabinoidni receptori, raspoređeni su u središnjem živčanom sustavu tako da njihova aktivacija može utjecati na procese u područjima odgovornim za motoričku aktivnost i koordinaciju (bazalni gangliji i mali mozak), kratkoročno pamćenje te razmišljanje (hipokampus i neokorteks). Nalaze se i u području hipotalamusa te limbičkog sustava, gdje mogu utjecati na apetit, raspoloženje ili uzrokovati sedirajuća svojstva (Borgelt i sur., 2013).

Ligandi CB<sub>1</sub> receptora moduliraju funkcionalna svojstva naponski reguliranih ionskih kanala poput Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>2+</sup> i K<sup>+</sup> kanala (Pertwee i sur., 2010, Hermanson i Marnett, 2011). CB<sub>2</sub> receptori su pretežito pronađeni u stanicama (B-limfociti, monociti, makrofagi, mastociti) i tkivima imunskog sustava (slezena, tonzile, koštana srž), a kada su aktivni mogu pokazivati imunomodulatorni efekt te regulirati citokinsku aktivnost. Istraživanjima je dokazana i prisutnost ovih receptora na neuronima u mozgu i drugdje (Pertwee i Cascio, 2014). Osim egzogenih kanabinoida, kanabinoidne receptore mogu aktivirati i endokanabinoidi kao što su N-arahidonoil-etanolamin (anandamid) i 2-arahidonoil-glicerol (2-AG). Ovi endokanabinoidi sintetiziraju se u neuronima i sudjeluju u normalnom odvijanju različitih fizioloških procesa.



Fitokanabinoide koji djeluju na kanabinoidne receptore možemo podijeliti na one koji aktiviraju oba receptora CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub>, a to su Δ<sup>9</sup>-THC, Δ<sup>9</sup>-THCV, Δ<sup>8</sup>-THC i CBN te fitokanabinoid Δ<sup>9</sup>-THCV koji djeluje kao antagonist CB<sub>1</sub> receptora (Howlett i sur., 2002; Pertwee i Cascio, 2014).

## **2.3. Terapeutski učinci fitokanabinoida**

### **2.3.1. Djelovanje fitokanabinoida (CBD i Δ<sup>9</sup>-THC) posredstvom kanabinoidnih receptora**

Većina istraživanja učinka THC-a provedena je u hipokampalnom tkivu i hipokampalnim neuronskim kulturama. Dobiveni rezultati pokazali su kako je Δ<sup>9</sup>-THC, kao i Δ<sup>8</sup>-THC, parcijalni agonist CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> receptora (Pertwee 1997; Pertwee, 1999). Naime, učinak Δ<sup>9</sup>-THC-a na ove receptore je puno manji u usporedbi s pravim agonističkom djelovanjem kojeg pokazuju njegov metabolit 11-hidroksi-Δ<sup>9</sup>-THC, endokanabinoidi te sintetički kanabinoidi, kao što je nabilon (Matsuda i sur., 1990). Δ<sup>9</sup>-THC može istovremeno blokirati ili aktivirati kanabinoidne receptore, ovisno o prisutnoj koncentraciji u stanici (Martin i sur., 1991). Najveća vjerojatnost maksimalnog djelovanja Δ<sup>9</sup>-THC-a je u tkivima u kojima su kanabinoidni receptori posebno izraženi ili u kojima signaliziraju velikom učinkovitošću. U tkivima smanjene ekspresije učinak Δ<sup>9</sup>-THC-a izostaje ili čak može antagonizirati djelovanje pravih agonista. Δ<sup>9</sup>-THC djeluje kao pravi agonist u GABA-ergičnim sinapsama, ali i kao parcijalni agonist u glutamatnim sinapsama. Djelovanje Δ<sup>9</sup>-THC-a na periferni živčani sustav je inhibicijsko, blokirajući neurotransmisiju između simpatičkih i parasimpatičkih neurona i inerviranih tkiva (Pertwee i Cascio, 2014; Mišković, 2016). Glavna nepsihotropna komponenta kanabidiol (CBD) pokazuje antagonističko djelovanje na CB<sub>1</sub> receptor, odnosno djeluje kao inverzni agonist na CB<sub>2</sub> receptore, umanjujući tako psihotropni učinak Δ<sup>9</sup>-THC. Već postoje uvjerljivi dokazi da inverzni agonisti na CB<sub>2</sub> receptore mogu utjecati na migraciju stanica imunološkog sustava (Lunn i sur., 2006), a sposobnost CBD-a da djeluje kao inverzni agonist na CB<sub>2</sub> receptore objašnjava njegova potencijalna protuupalna svojstva (Pertwee, 2004; Izzo i sur., 2009). CBD dakle djeluje antagonistički na CB<sub>1</sub> receptore, a agonist je CB<sub>2</sub> receptora, pozitivan je alosterički modulator na α<sub>1</sub> i α<sub>1β</sub> glicin receptorima, djeluje kao GPR55 antagonist, TRPA1 agonist, TRPM8 antagonist, PPAR8 agonist i dr. (Izzo i sur., 2009).

### **2.3.2. Kanabinoidi – antitumorska svojstva**

Prvi zapisi o antiproliferativnim svojstvima THC-a zabilježeni su 1975., i kasnije 1976. godine. Dokazano je da THC inhibira proliferaciju stanica adenokarcinoma pluća *in vitro* i rast tumora na modelu murina (Munson i sur., 1975). Antitumorska svojstva kanabinoida

uključuju djelovanje endokanabinoida: N-arahidonoil-etanolamin (AEA) i 2-arahidonoil-glicerol (2-AG); fitokanabinoida (THC, CBD) i sintetskih kanabinoida (JWH-133, WIN 55, 212-2). Mnoga istraživanja pokazuju sposobnost kanabinoida u inhibiciji proliferacije tumorskih stanica, kod induciranja apoptoze/autofagije i inhibicije angiogeneze i stvaranja metastaza (Velasco i sur., 2012). Inhibicija angiogeneze tumora djelovanjem kanabinoida uključuje najmanje dva mehanizma djelovanja: izravnu inhibiciju migracije i preživljavanja endotelne stanice, odnosno redukciju ekspresije vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i angiopoetina 2 (Ang2) te smanjenu aktivnost i ekspresiju matriksne metaloproteinaze 2 (MMP2) u tumorima (Blázquez i sur., 2003). Shrivastava i suradnici (2011) svojim su istraživanjem otkrili da CBD onemogućava preživljavanje estrogen-receptor pozitivnih i estrogen-receptor negativnih staničnih linija raka dojke, te da potiče apoptozu u određenoj primijenjenoj koncentraciji. Značajno otkriće predstavili su Lim i suradnici (2011) gdje je utvrđeno da CBD može inducirati staničnu smrt kroz apoptozu neovisno o djelovanju posredstvom kanabinoidnih receptora. Uočene promjene u morfologiji endoplazmatskog retikuluma (ER), koje rezultiraju promjenom distribucije kalneksina i dilataciji endoplazmatskog retikuluma, upućuju na to da CBD inducira stres endoplazmatskog retikuluma.

CBD pokazuje široki spektar zanimljivog biološkog djelovanja i *in vitro* i *in vivo*. Posebni značaj pridaje se sposobnosti CBD-a da regulira "sudbinu" života stanice. Antiproliferativno djelovanje CBD-a dokazano je kod leukemije, raka dojke te glioma (Sacerdote i sur., 2005; Ligresti i sur., 2006). Sličan proapoptotski potencijal uz povećanu ekspresiju NADPH oksidaze 4 (Nox4) i p22<sup>phox</sup>, CBD pokazuje u različitim linijama leukemijskih stanica (Jurkat, MOLT - 4) (McKallip i sur., 2006). Daljnja imunomodulatorna djelovanja CBD-a na sekreciju leukocita uključuju modulaciju faktora nekroze tumora (eng. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- $\alpha$ ), interleukina-1 (IL-1), te interferona (IFN)- $\gamma$  (Watzl i sur., 1991). Shrivastava i suradnici (2011) su istraživanjima zaključili da CBD inhibira proliferaciju stanica i inducira apoptozu kod ljudskih stanica raka dojke (MCF-10A, MDA-MB-231, MCF-7, SK-BR-3 i ZR-75-1), a daljnjim istraživanjima je dokazano potencijalno djelovanje kod staničnih linija raka prostate (Roberto i sur., 2017). Kliničkim istraživanjem raka dojke, McAllister i suradnici (2007) dokazali su regulatorno djelovanje CBD-a na ekspresiju Id-1 gena. Sposobnost CBD-a da inhibira proliferaciju tumorskih stanica povezana je s oštećenjem mitohondrija i povećanjem produkcije reaktivnih kisikovih radikala (ROS) (Massi i sur., 2006; McKallip i sur., 2006).

Antitumorska svojstva CBD-a pokazuju selektivno djelovanje na tumorske stanice, barem *in vitro* jer ne utječu na normalne stanične linije. Efikasnost CBD-a povezuje se s njegovom

sposobnosti u djelovanju na višestruke stanične puteve koji kontroliraju tumorogenezu modulacijom različitih međustaničnih signalizacija ovisno o tipu raka. Dokazano je također da i  $\Delta^9$ -THC smanjuje rast tumorskih stanica raka dojke (Caffarel i sur., 2010).

### **2.3.3. Kanabinoidi – antibakterijska svojstva**

Antibakterijsko djelovanje kanabinoida višestruko se istražuje. Borchardt i suradnici (2008) su proveli ekstrakciju aktivnih spojeva iz biljke *Cannabis sativa* L. organskim otapalima te otkrili vrlo značajno antibakterijsko djelovanje. Znanstvenici su zabilježili antibakterijsko djelovanje kanabinoida na širok spektar bakterija (Appendino i sur., 2008; Radwan i sur., 2009; Lone i Lone, 2012). Appendino i suradnici (2008) ekstrahirali su pet glavnih kanabinoida: CBD, CBC, CBG,  $\Delta^9$ -THC i CBN te zabilježili njihovo antibakterijsko djelovanje. Dokazano je da svi navedeni kanabinoidi pokazuju snažno antibakterijsko djelovanje na meticilin rezistentnu bakteriju *Staphylococcus aureus* (MRSA). Nadalje, Ali i suradnici (2012) su dokazali da ulje sjemenki konoplje pokazuje antibakterijsku aktivnost na *Bacillus subtilis* i *Staphylococcus aureus*, umjerenu aktivnost na bakteriju *Escherichia coli* i snažnu aktivnost na bakteriju *Pseudomonas aeruginosa*. Ekstrakcijom kanabinoida acetonom, Lone i Lone (2012) dokazuju antibakterijsku aktivnost kanabinoida na bakterije *Pseudomonas aeruginosa* i *Vibro cholerae* te na gljivice *Cryptococcus neoforms* i *Candida albicans*. Također, vlakna konoplje pokazuju antibakterijska svojstva (Khan i sur., 2014) te se upotrebljavaju u proizvodnji antibakterijskih sredstava za završnu obradu (Bao i sur., 2014) kirurških uređaja (Gu, 2006) i funkcionalnih tekstila (Cassano i sur., 2013). Ovo svojstvo vezuje se uz kemijski sastav vlakana, koji uključuje esterificirane sterole te terpenoide, od kojih su zabilježeni  $\beta$ -sitosterol i  $\beta$ -amirin (Gutiérrez i del Río, 2005), komponente koje posjeduju već dokazana antibakterijska svojstva (Kiprono i sur., 2000; Ibrahim, 2012).

### **2.3.4. Kanabinoidi – protuupalna svojstva**

Kanabinoidi moduliraju imunološki odgovor tijekom upalnih procesa i njihovi immunosupresivni učinci proučavani su u mnogim modelima bolesti poput multiple skleroze (MS), dijabetesa, septičkog šoka, reumatoidnog artritisa i alergijske astme. Studije ovih modela bolesti zajedno s mnogim drugim *in vitro* istraživanjima pokazuju da kanabinoidi iskazuju svoja immunosupresivna svojstva na četiri načina: (1) indukcijom apoptoze, (2) inhibicijom stanične proliferacije, (3) inhibicijom proizvodnje citokina i kemokina te (4) indukcijom regulatornih T stanica (Reider i sur., 2010). Istraživanja Zhu i suradnika (1998) pokazala su da primjena THC-a inducira apoptozu mišjih makrofaga i T limfocita. Daljnja

istraživanja su pokazala da THC aktivira apoptozu T limfocita i dendritičkih stanica, dovodeći tako do imunosupresije. Također, istraživanja su pokazala da i ostali prirodni i sintetski kanabinoidni spojevi (CBD, AEA, Aja i JWH-015) induciraju apoptozu u mišjim i humanim T limfocitima. Kanabidiol (CBD), nepsihoaktivni sastojak kanabisa, inducira apoptozu u CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> T limfocitima pri koncentracijama 4 – 8 μM uz povećanje proizvodnje reaktivnih kisikovih vrsta (ROS), te povećanje aktivnosti kaspaze 3 i 8. Ajulemična kiselina (Aja) je metabolit THC-a i pripada karboksi-tetrahidrokanabinolima, snažan je analgetik i protuupalni spoj. U ispitivanjima bolesnika s neuropatskom boli, Aja se pokazala jednako djelotvornom kao i morfij kod štakora te je značajno smanjila ozbiljnost kemijski induciranog artritisa (Nagarkatti i sur., 2009; Rieder i sur., 2010).

Broj kliničkih ispitivanja koja istražuju terapijski potencijal kanabinoida je u porastu, te se oni sve više uključuju u ispitivanja brojnih poremećaja središnjeg živčanog sustava kao što su neurodegeneracija i ozljede mozga, spastičnost uzrokovana MS-om te gubitak apetita i pojavu mučnine (kod oboljelih od AIDS-a i pacijenata koji primaju kemoterapiju) (Robson, 2001). CB<sub>1</sub> receptori su lokalizirani u važnim strukturama unutar mozga, čije se promjene povezuju s brojnim neurološkim oboljenjima. Inhibitorni učinak koji se javlja stimulacijom tako smještenih receptora, usmjerava istraživanja na potencijalno terapijsko djelovanje kanabinoida kod poremećaja kao što su Parkinsonova bolest, MS te ozljede mozga (Croxford, 2003). Prisutnost CB<sub>2</sub> receptora u limfnim organima dokaz je da, uz poznata psihoaktivna djelovanja u središnjem živčanom sustavu, endokanabinoidni sustav pokazuje i potencijalno imunomodulatorno djelovanje. Kanabinoidi imaju snažan učinak na staničnu imunost uključujući inhibiciju proliferacije T stanica, sekreciju proinflammatoryh citokina te humoralnih reakcija B stanica (Howlett i sur., 2002). Inhibitorno djelovanje kanabinoida na ROS, glutamat i faktor nekroze tumora (TNF)-α ukazuju na potencijalno neuroprotektivno djelovanje kanabinoida (Croxford, 2003). Relativno visoka koncentracija CB<sub>1</sub> receptora u malom mozgu i inhibitorni učinak kanabinoida na kondukciju neurona, neuromuskularnu transmisiju i otpuštanje neurotransmitera ukazuju da kanabinoidi mogu biti učinkoviti u liječenju spastičnosti (Croxford, 2003). Simptomi koji se obično javljaju kod oboljelih od MS uključuju ukočenost i spastičnost mišića, tremor, umor i bol (Croxford, 2003). Mnogi oboljeli od MS potvrdili su blagotvorni učinak kanabisa na spastičnost, tremor, bol i anksioznost, a studija je pokazala da primjena arvanila, hibrida između kapsaicina i anandamida, može učinkovito inhibirati spastičnost i trajnu bol u životinjskim modelima (Consroe i sur., 1997; Croxford, 2003).

Preventivna oralna primjena  $\Delta^9$ -THC kod štakora ili intraperitonealna injekcija zamorcu s EAE-om (eng. *experimental autoimmune encephalomyelitis*) pokazala se učinkovitom u smanjenju ozbiljnosti bolesti i odgađanju početka bolesti. Druga studija koristila je  $\Delta^8$ -THC, stabilniji i manje psihoaktivni kanabinoidni analog  $\Delta^9$ -THC-a, na modelu štakora s EAE-om. Oralna, ali ne i intraperitonealna, primjena je smanjila ozbiljnost i učestalost EAE-a i dvostruko povećala koncentracije kortikosterona u cirkulaciji. Deksanabinol je nepsihotropni kanabinoid za koji se pokazalo da inhibira izlučivanje TNF- $\alpha$  iz makrofaga stimuliranih lipopolisaharidima. Nedavna studija je pokazala da intravenska primjena deksanabinola u modelu štakora s EAE-om dovodi do smanjenja ozbiljnosti bolesti kada je lijek primijenjen na početku bolesti, ali ne i profilaktički. Kanabinoidi također mogu štiti od EAE-a inhibicijom oslobađanja glutamata. Toksičnost glutamata predložena je kao mogući posrednik oštećenja neurona i oligodendrocita tijekom MS-a i EAE-a, a dokazano je da CB<sub>1</sub> receptor agonist i endokanabinoid PEA (eng. *palmitoylethanolamide*) štite cerebelarne granule od toksičnosti glutamata (Croxford, 2003; Croxford i Yamamura, 2005).

Upotreba kanabinoida pokazala se učinkovita u liječenju alergijske astme. Alergijsku astmu karakterizira povećanje razine serumskog alergena-specifičnog IgE, regrutiranje eozinofila u plućima, aktiviranje izlučivanja sluzi od strane vrčastih stanica i preosjetljivost dišnih puteva. Liječenje kanabinoidima inhibiralo je porast serumskog IgE i prekomjernu proizvodnju sluzi u plućima. Uz imunomodulatorne učinke, kanabinoidi također imaju ulogu u bronhodilataciji. Studije učinka  $\Delta^9$ -THC-a kod oboljelih od astme, pokazale su da kanabinoidi imaju bronhodilatacijska svojstva kada se apliciraju oralno ili aerosolom (Kumar i sur., 2001; Croxford i Yamamura, 2005).

Kanabinoidi u optimalnim koncentracijama iskazuju svoj protuupalni terapijski potencijal. Izazivaju apoptozu stanica imunološkog sustava, ublažavajući upalne odgovore i štite domaćina od akutnih i kroničnih upala. Kumulativni učinak kanabinoida na stanice imunološkog sustava može biti koristan kada postoji potreba za supresijom imuniteta. Na primjer, u bolesnika s autoimunim bolestima poput MS, artritisa i lupusa, ili u bolesnika sa septičkim šokom, gdje je bolest uzrokovana aktiviranim imunološkim stanicama, ciljanjem imunoloških stanica putem CB<sub>2</sub> agonista može se potaknuti apoptoza i djelovati protuupalno. CB<sub>2</sub> agonisti nisu psihoaktivni i zato što je CB<sub>2</sub> izražen prvenstveno u stanicama imunološkog sustava, upotreba CB<sub>2</sub> agonista može osigurati novi terapijski modalitet protiv autoimunih i upalnih bolesti (Rieder i sur., 2010).

## 2.4. Potencijalno štetni učinci kanabinoida

Stoljećima se biljka *Cannabis sativa* koristi u medicinske i u rekreacijske svrhe, međutim često su "neželjeni" efekti ti kojima se pridaje najviše pažnje u javnosti i oko kojih se postavlja najviše pitanja. Kanabinoidi su visoko lipofilne molekule koje se zadržavaju u područjima bogatim lipidima, stoga se naknadno postepeno otpuštaju u krvotok (Croxford, 2003). Endokanabinoidi mogu preko kanabinoidnih receptora u mozgu (CB<sub>1</sub>) utjecati na otpuštanje neurotransmitera kao što su  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina (GABA) i glutamat, i tako utjecati na brojne mehanizme u mozgu stvarajući ovisnost (Devane i sur., 1988; Grant i Cahn, 2005). Istraživanjima su opisana četiri glavna područja negativnog utjecaja kanabinoida, i to na stvaranje ovisnosti, pojavu kognitivnih poremećaja, anksioznosti i depresije, te pojavu psihoza (Tablica 3) (Croxford, 2003). Sva ova područja se međusobno preklapaju i ukazuju na slična djelovanja (Pertwee i Cascio, 2014). Akutni štetni učinci nakon uporabe kanabisa uključuju sedaciju i pojavu anksioznosti (Croxford, 2003). Psihoaktivni učinak kanabisa ovisi o dozi, vrsti te učestalosti konzumacije. Većina korisnika nakon konzumacije ukazuje na pojavu osjećaja blage euforije, osjećaja opuštenosti, povećan apetit, pojačanu senzornu osjetljivost. Međutim, javljaju se i neželjeni simptomi, kao što su anksioznost, dezorijentacija, oslabljena kognitivna sposobnost, poremećaji u pažnji i pamćenju, te paranoja i psihotična stanja. Vrste s većim udjelom kanabidiola (CBD) umanjuju navedene psihoaktivne učinke (Pertwee i Cascio, 2014). Učestala konzumacija u adolescenciji povezana je s većom mogućnosti razvoja shizofrenije. Tijekom razvitka mozga dolazi do promjena u formiranju sinapsa i neurotransmisiji, procesu u kojem kanabinoidi imaju značajan utjecaj. Također, učestalom konzumacijom dolazi do poremećaja prirodne regulacije endokanabinoidnog sustava (Iseger i Bossong, 2015). Dokazani akutni učinci djelovanja kanabinoida uključuju euforiju, sedaciju, smanjene kognitivne funkcije te ataksiju. Pretpostavljeno je da upotreba kanabinoida potencijalno može pojačati psihozu kod mentalnih bolesnika, osobito oboljelih od shizofrenije (Kovaszny i sur., 1997), također kod bolesnika predisponiranih za razvoj shizofrenije, dolazi do ubrzanja i povećanja rizika početka shizofrenih epizoda. Kronična i učestala uporaba  $\Delta^9$ -THC dovodi do teških kognitivnih poremećaja, poremećaja u pamćenju i depresivnih epizoda (Pertwee, 2014). Nadalje, poremećaj rada endokanabinoidnog sustava povezuje se s povećanom impulzivnošću i izraženijom suicidalnošću. Rizik od pojave ovisnosti postoji, ali on se javlja tek kod oko 8 – 10 % korisnika. Akutna toksičnost manifestira se smanjenom koordinacijom, smanjenom mišićnom snagom, letargijom, sedacijom, usporenim govorom te usporenim vremenom reagiranja uz koji se javljaju i poremećaji koncentracije. Ostali simptomi koji se spominju su i suhoća usta te tahikardija (Volkow i sur., 2014; van Amsterdam i sur., 2015). Iako postoji

mogućnost dugoročnog kognitivnog oštećenja, smatra se da kod osoba koje redovito koriste konoplju, razvoj tolerancije na učinak ograničava povezane nuspojave (Croxford, 2003).

**Tablica 3.** Nepoželjni učinci konzumacije konoplje (Croxford, 2003)

NEPOŽELJNI UČINCI		
akutni učinci	opis učinka	literatura
<b>euforija</b>	smanjenje napetosti i depresije, euforično ponašanje	Paton i Pertwee (1973)
<b>sedacija</b>	depresija središnjeg živčanog sustava, pospanost	Nahas (1993)
<b>percepcija</b>	vremenska i prostorna distorzija	Nahas (1993)
<b>motorika</b>	ataksija, neusklađenost, produljeno vrijeme reakcije	Nahas (1993)
<b>psihomotorika</b>	smanjena usklađenost očiju i ruku	Pertwee (1991)
<b>svijest</b>	gubici u kratkotrajnom pamćenju, zbunjenost	Nahas (1993)
<b>psihoza</b>	anksioznost, zbunjenost, dezorijentiranost	Hall i Solowij (1998)

## 2.5. Konoplja kao dodatak prehrani

Proizvodnja i distribucija industrijske konoplje u Republici Hrvatskoj regulirana je Zakonom o suzbijanju zlorabe opojnih droga (NN 107/01, 87/02, 163/03, 141/04, 40/07, 149/09, 84/11, 80/13, 39/19) i Pravilnikom o uvjetima za uzgoj konoplje, načinu prijave uzgoja maka te uvjetima za posjedovanje opojnih droga u veterinarstvu (NN 18/12, NN 57/16). Prema navedenom zakonu i pravilniku, dopušten je uzgoj industrijske konoplje u svrhu proizvodnje hrane i hrane za životinje, uz ograničenje prema kojem sadržaj psihoaktivne komponente konoplje (THC) ne smije prelaziti 0,2 % suhe tvari biljke. Uzgoj konoplje moguć je tek uz potrebnu dozvolu o uzgoju. Kada je riječ o proizvodnji hrane ili dodataka hrani na bazi konoplje u Hrvatskoj, najveći dio te proizvodnje odnosi se na proizvodnju ulja od sjemena konoplje. Sjemenke konoplje sadrže otprilike 20 – 25% proteina, 20 – 25% ugljikohidrata te 10 – 15% netopljivih vlakana (Deferne i Pate, 1996; Callaway, 2004). U području Europske Unije, a i izvan nje značajan broj država već intenzivno koristi ekstrakte konoplje, odnosno njenih bioaktivnih komponenti fitokanabinoida kao dodatak prehrani i kao lijek. Većina proizvoda dostupna je tek preko *online* tržišta, a uključuju razne pripravke: proteinski prah (organski proteini konoplje), čaj od konoplje, kanabinoidne ekstrakte (isključivo CBD ekstrakti) raznih koncentracija, te različitih načina primjene (ulje, kapsule, granule). Najveći interes javlja se za ulja sjemena konoplje obogaćena ekstraktom CBD-a određene koncentracije (CannaBio, 2018). Dokazano je da pojedini sekundarni metaboliti u konoplji (poput CBD-a) mogu pojačati povoljno djelovanje

THC-a. Ostali kanabinoidni i nekanabinoidni spojevi utječu na nuspojave konzumacije THC-a tako da smanjuju THC-om induciranu anksioznost i imunosupresiju. Terpenoidi i flavonoidi identificirani u konoplji utječu povoljno na poboljšanje cirkulacije i moždane aktivnosti, uzrokuju inhibiciju rasta plućnih patogena te pokazuju protuupalna svojstva (McPartland i Russo, 2001). Brojni spojevi pronađeni u konoplji pokazuju protuupalna svojstva, od kojih jaka protuupalna svojstva imaju upravo najzastupljeniji fitokanabinoidi THC i CBD (Hartsel i sur., 2016). Silvestri i suradnici (2015) pokazali su kako THCV i CBD djeluju pozitivno na smanjenje akumulacije lipida u adipocitima i na modelu hepatosteatoze. Dva najzastupljenija proteina u sjemenki konoplje, edestin i albumin, prepoznatljivi su po svojoj značajnoj prehranbenoj vrijednosti. Ovi visokokvalitetni skladišni proteini su lako probavljivi te sadrže visok udio svih esencijalnih aminokiselina (Callaway, 2004).

Funkcionalna hrana je hrana koja sadrži komponente s potencijalno blagotvornim učinkom na zdravlje ljudi, te koja ima sposobnost eliminacije negativnog učinka nekih drugih, štetnih komponenti. U konoplji su prisutni flavonoidi koji pokazuju antioksidacijska, antibakterijska, antiviralna, antimutagena, antitumorska i hepatoprotektivna svojstva (McPartland i Russo, 2001; Radwan i sur., 2008), masne kiseline koje pokazuju antibakterijska, antivazokonstriksijska i protuupalna svojstva (Patterson i sur., 2012), steroli koji pokazuju protuupalna i antitumorska svojstva te djeluju blagotvorno u prevenciji ateroskleroze (Andre i sur., 2015). Ulje sjemena konoplje ima svojstvo visoko funkcionalne namirnice zbog svog sastava masnih kiselina. Manje komponente uljne frakcije ulja sjemena konoplje čine tokoferoli, koji antioksidacijskim svojstvima utječu na očuvanje oksidacijske stabilnosti polinezasićenih masnih kiselina (Chen i sur., 2010). Ulje namijenjeno prehrani, koje se dobiva prešanjem, pokazuje bogati sadržaj visokokvalitetnih proteina, najviše edestina i albumina (Docimo i sur., 2014). Proteini sjemena konoplje poznati su po svojoj probavljivosti i sadržaju esencijalnih aminokiselina, te zajedno s ostalim nutrijentima pokazuju blagotvorni učinak na ljudsko zdravlje (Pojić i sur., 2015). Aminokiselina arginin pronađena je u iznenađujuće visokoj koncentraciji, a kao primarni metabolit služi kao preteča za sintezu dušikaste kiseline ( $\text{HNO}_2$ ). Djeluje kao središnji glasnik u signalizaciji krvožilnog sustava. Sudjeluje u kontroli homeostaze, fibrinolize, interakcije leukocita, regulaciji mišićnog tonusa te proliferaciji stanica glatkih mišića (Rodriguez-Leyva i Pierce, 2010). Konoplja je jedinstvena po tome što mnoge od njenih bioaktivnih spojeva mogu biti okarakterizirane kao farmakološki sastojak, nutrijent, dodatak prehrani ili biljni proizvod (Hartsel i sur., 2016). S obzirom na sve navedene bioaktivne komponente biljke *Cannabis sativa*, vrlo je jasno kako postoji jako veliki potencijal za iskorištenje produkata proizvodnje industrijske konoplje kao komponenata funkcionalne hrane.



### 3. ZAKLJUČAK

Biljke roda *Cannabis* obiluju različitim bioaktivnim spojevima koji u svom izvornom obliku ili kao metaboliti ostvaruju značajne blagotvorne biološke učinke, no također konzumacija ovih biljaka može dovesti i do neželjenih zdravstvenih rizika (npr. negativni učinci psihoaktivne tvari tetrahidrokanabinola (THC)). Ipak, uzevši u obzir sve bioaktivne komponente, pronalazi se veliki potencijal za prehranbenu i medicinsku uporabu konoplje. Nekada su znanstvena istraživanja kanabinoidnih spojeva bila prvenstveno usmjerena na djelovanje THC-a na kanabinoidne receptore, a trenutno su glavnim predmetom istraživanja fitokanabinoidi (poput CBD-a), koji je pokazuju značajna neuroprotektivna, antitumorska, protuupalna i antioksidacijska svojstva. Medicinske indikacije odobrene za primjenu konoplje u Republici Hrvatskoj (prema *Pravilniku o uporabi indijske konoplje/kanabinoida u medicinske svrhe*, 2015) su „ublažavanje simptoma bolesti kod multiple skleroze praćene mišićnim spazmima, zloćudne bolesti s bolovima, epileptički napadaji rezistentni na uobičajeno liječenje, kao i koprnica kako bi se poboljšao tek, tjelesna masa i raspoloženje“.

U smislu korištenja bioaktivnih komponenata biljaka roda *Cannabis* kao sastojaka funkcionalne hrane, pronalazimo visok sadržaj kvalitetnih i funkcionalnih spojeva uključujući uz spomenute kanabinoidne, i nekanabinoidne spojeve (flavonoidi, terpenoidi, steroidi, masne kiseline i spojevi s dušikom). Prikazana antitumorska i antibakterijska svojstva te općenito imunomodulatorni učinci kanabidiola (CBD) te ostalih komponenti koje pokazuju slična svojstva, pokazuju kako postoji veliki prostor za daljnja istraživanja aktivnosti takvih molekula, stavljajući djelovanje psihoaktivne komponente tetrahidrokanabinola u drugi plan.

#### 4. POPIS LITERATURE

Aether Naturals (2018) Typical fatty acid composition of hemp seed oil, <[https://www.alchemiecbd.com/?page\\_id=5463](https://www.alchemiecbd.com/?page_id=5463)> Pristupljeno 10. rujna 2018.

Aizpurua-Olaizola O., Soydaner U., Öztürk E., Schibano D., Simsir Y., Navarro P., Etxebarria N., Usobiaga A. (2016) Evolution of the cannabinoid and terpene content during the growth of *Cannabis sativa* plants from different chemotypes. *Journal of Natural Products* **79**: 324 – 331.

Ali E. M. M., Almagboul A. Z. I., Khogali S. M. E., Gergeir U. M. A. (2012) Antimicrobial activity of *Cannabis sativa* L. *Chinese Medicine* **3**: 61 – 64.

Andre C. M., Hausman J. F., Guerriero G. (2015) *Cannabis sativa*: The plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science* **7**: 2 – 14.

Appendino G., Gibbons S., Giana A., Pagani A., Grassi G., Stavri M., Smith E., Rahman M. M. (2008) Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study. *Journal of Natural Products* **71**: 1427 – 1430.

Bao Q., Liu H., Fu K., Zhang C., Wang C., Feng Y. (2014) Hemp bast fiber extract with antibacterial activity, preparation method and application of hemp bast fiber extract. US Patent CN104018343A

Bienz S., Detterbeck R., Ensch C., Guggisberg A., Häusermann U., Meisterhans C., Wendt B., Werner C., Hesse M. (2002) Putrescine, spermidine, spermine and related polyamine alkaloids. *The Alkaloids, Chemistry and Biology* **58**: 83 – 338.

Blázquez C., Casanova M. L., Planas A., Gómez Del Pulgar T., Villanueva C., Fernández-Aceñero M. J., Aragonés J., Huffman J. W., Jorcano J. L., Guzmán M. (2003) Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *The FASEB Journal* **17**: 529 – 531.

Borchardt J. R., Wyse D. L., Sheaffer C. C., Kauppi K. L., Fulcher R. G., Ehlke N. J., Biesboer D. D., Bey R. F. (2008) Antimicrobial activity of native and naturalized plants of Minnesota and Wisconsin. *Journal of Medicinal Plants Research* **2**: 98 – 110.

Borgelt L. M., Franson K. L., Nussbaum A. M., Wang G. S. (2013) The Pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy* **33**: 195 – 209.

Bouquet, R. J. (1950) Cannabis. *Bulletin on Narcotics* **2**: 14 – 30.

Bowles D. W., O'Bryant C. L., Camidge D. R., Jimeno A. (2012) The intersection between cannabis and cancer in the United States. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **83**: 1 – 10.

Brenneisen R. (2007) Chemistry and analysis of phytocannabinoids and other cannabis constituents. U: Marijuana and the cannabinoids forensic science and medicine, ElSohly M. A., ur., The School of Pharmacy, The University of Mississippi, Humana Press, Inc. str. 17 – 27.

Bukarica I. (2015) Alkaloidi - izvor ljekovitosti i otrovnosti, Agronomski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Burstein S., Taylor P., El-Ferally F. S., Turner. C. (1976) Prostaglandins and *Cannabis* - V. Identification of *p*-vinylphenol as a potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochemical Pharmacology* **25**: 2003 – 2004.

Caffarel M. M., Andradas C., Mira E., Pérez-Gómez E., Cerutti C., Moreno-Bueno G., Flores J. M., García-Real I., Palacios J., Mañes S., Guzmán M., Sánchez C. (2010) Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Molecular Cancer* **9**: 196.

Callaway J. C. (2004) Hempseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica* **140**: 65 – 72.

CannaBio.com (2018) Konoplja kao hrana, <<http://www.cannabio.hr/prehrambeni-proizvodi>> Pristupljeno 13. rujna 2018.

Cassano R., Trombino S., Ferrarelli T., Nicoletta F. P., Mauro M. V., Giraldi C. (2013) Hemp fiber (*Cannabis sativa* L.) derivatives with antibacterial and chelating properties. *Cellulose* **20**: 547 – 557.

Chen T., He J., Zhang J., Zhang H., Qian P., Hao J., Li L. (2010) Analytical characterization of hempseed (seed of *Cannabis sativa* L.) oil from eight regions in China. *Journal of Dietary Supplements* **7**: 117 – 129.

Cheng L., Kong D., Hu G. (2008) Study on hemp I. Chemical constituents from petroleum ether and *n*-butanol portions of the methanol extract. *Chinese Journal of Pharmaceutics* **39**: 101 – 103.

Consroe P., Musty R., Rein J., Tillery W., Pertwee R. (1997) The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *European Neurology* **38**: 44 – 48.

- Crescente G., Piccolella S., Esposito A., Scognamiglio M., Fiorentino A., Pacifico S. (2018) Chemical composition and nutraceutical properties of hempseed: an ancient food with actual functional value. *Phytochemistry Reviews* **17**: 733 – 749.
- Croxford L. J. (2003) Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs* **17**: 179 – 202.
- Croxford L. J., Yamamura T. (2005) Cannabinoids and the immune system - potential for the treatment of inflammatory diseases. *Journal of Neuroimmunology* **166**: 3 – 18.
- da Silva K. A., Paszcuk A. F., Passos G. F., Silva E. S., Bento A. F., Meotti F. C., Calixto J. B. (2011) Activation of cannabinoid receptors by the pentacyclic triterpene  $\alpha,\beta$ -amyrin inhibits inflammatory and neuropathic persistent pain in mice. *Pain* **8**: 1872 – 1887.
- Dankr.ca (2018) <<http://dankr.ca/the-community/different-kinds-cannabis-different>> Pristupljeno 8. rujna 2018.
- Deferne J. L. and Pate D. W. (1996) Hemp seed oil: A source of valuable essential fatty acids. *Journal of the International Hemp Association* **3**: 1, 4 – 7.
- Devane W. A., Dysarz F. A., Johnson M. R., Melvin L. S., Howlett A. C. (1988) Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology* **34**: 605 – 613.
- Docimo T., Caruso I., Ponzoni E., Mattana M., Galasso I. (2014) Molecular characterization of edestin gene family in *Cannabis sativa* L. *Plant Physiology and Biochemistry* **84**: 142 – 148.
- Fetterman P. S., Turner C. E. (1971) Constituents of *Cannabis sativa* L. I: propyl homologs of cannabinoids from an Indian variant. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **61**: 1476 – 1477.
- Fishedick J. T., Hazekamp A., Erkelens T., Choi Y. H., Verpoorte R. (2010) Metabolic fingerprinting of *Cannabis sativa* L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. *Phytochemistry* **71**: 2058 – 2073.
- Gazdek D. (2014) Marihuana u medicinske svrhe - javnozdravstveni aspekt, *Liječnički vijesnik* **236**: 192 – 199.
- Gonzalez R. (2007) Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychology Review* **17**: 347 – 361.
- Grant I., Cahn B. R. (2005) Cannabis and endocannabinoid modulators: Therapeutic promises and challenges. *Clinical Neuroscience Research* **5**: 185 – 199.

Gu L. F. (2006) Surgical sewing free zipper made of antibiotic material hemp fiber. US Patent CN2829641Y

Gutiérrez A., del Río J. C. (2005) Chemical characterization of pitch deposits produced in the manufacturing of high-quality paper pulps from hemp fibers. *Bioresource Technology* **96**: 1445 – 1450.

Hall W., Solowij N. (1998) Adverse effects of cannabis. *Lancet* **352**: 1611 – 1616.

Halliday K. J., Fankhauser C. (2003) Phytochrome-hormonal signalling networks. *New Phytologist* **157**: 449 – 463.

Hanuš L. O., Meyer S. M., Muñoz E., Tagliabue O., Appendino G. (2016) Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Natural Product Reports* **33**: 1357 – 1392.

Hartsel A. J., Eades J., Hickory B., Makriyannis A. (2016) Cannabis sativa and hemp. *Nutraceuticals* **2016**: 735 – 745.

Hermanson D. J., Marnett L. J. (2011) Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Reviews* **30**: 599 – 612.

Hillig K. W., Mahlberg P. G. (2004) A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in *Cannabis* (*Cannabaceae*). *American Journal of Botany* **91**: 966 – 975.

Homestead on the Range (2018) Choline, <<https://homesteadontherange.com/2014/10/29/choline/7>> Pristupljeno 10. rujna 2018.

Howlett A. C., Barth F., Bonner T. I., Cabral G., Casellas P., Devane W. A., Felder C. C., Herkenham M., Mackie K., Martin B. R., Mechoulam R., Pertwee R. G. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews* **54**: 161 – 202.

Ibrahim T. A. (2012) Chemical composition and biological activity of extracts from *Salvia bicolor* Desf. growing in Egypt. *Molecules* **17**: 11315 – 11334.

Iseger T. A., Bossong M. G. (2015) A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophrenia Research* **162**: 153 – 161.

ITIS (2018) ITIS – Integrated Taxonomic Information System, <[https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=19109#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=19109#null)> Pristupljeno 7. rujna 2018.

- Izzo A. A., Borrelli F., Capasso R., Di Mavzo V., Mechoulam R. (2009) Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences* **30**: 515 – 527.
- Kamatou G. P. P., Viljoen A. (2008) Linalool - A review of a biologically active compound of commercial importance. *Natural Product Communications* **3**: 1183 – 1192.
- Khan B. A., Warner P., Wang H. (2014) Antibacterial properties of hemp and other natural fibre plants: a review. *Bioresources* **9**: 3642 – 3659.
- Kiprono P. C., Kaberia F., Keriko J. M., Karanja J. N. (2000) The *in vitro* anti-fungal and anti-bacterial activities of beta-sitosterol from *Senecio lyratus* (Asteraceae). *Zeitschrift für Naturforschung* **55**: 485 – 488.
- Kiralan M., Gül V., Metin Kara S. (2010) Fatty acid composition of hempseed oils from different locations in Turkey. *Spanish Journal of Agricultural Research* **8**: 385 – 390.
- Kovaszny B., Fleischer J., Tanenberg-Karant M., Jandorf L., Miller A. D., Bromet E. (1997) Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophrenia Bulletin* **23**: 195 – 201.
- Kumar R. N., Chambers, W. A., Pertwee R. G. (2001) Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia* **56**: 1059 – 1068.
- Kushima H., Shoyama Y., Nishioka L. (1980) Cannabis XII. Variations of cannabinoid contents in several strains of *Cannabis sativa* L. with leaf-age, season and sex. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **28**: 594 – 598.
- Lee C. Y., Wey S. P., Liao M. H., Hsu W .L., Wu H. Y., Jan T. R. (2008) A comparative study on cannabidiol-induced apoptosis in murine thymocytes and EL-4 thymoma cells. *International Immunopharmacology* **8**: 732 – 740.
- Ligresti A., Moriello A. S., Starowicz K., Matias I., Pisanti S., De Petrocellis L., Laezza C., Portella G., Bifulco M., Di Marzo V. (2006) Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **318**: 1375 – 1387.
- Lim M. P., Devi L. A., Rozenfeld R. (2011) Cannabidiol causes activated hepatic stellate cell death through a mechanism of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *Cell Death & Disease* **2**: 170

- Lone T. A., Lone R. A. (2012) Extraction of cannabinoids from *Cannabis sativa* L. plant and its potential antimicrobial activity. *Universal Journal of Medicine and Dentistry* **1**: 51 – 55.
- Lunn C. A., Fine J. S., Rojas-Triana A., Jackson J. V., Fan X., Kung T. T., Gonsiorek W., Schwarz M. A., Lavey B., Kozlowski J. A., Narula S. K., Lundell D. J., Hipkin R. W., Bober L. A. (2006) A novel cannabinoid peripheral cannabinoid receptor-selective inverse agonist blocks leukocyte recruitment *in vivo*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **316**: 780 – 788.
- Mahlberg P. G., Hammond C. T., Turner J. C., Hemphill J. K. (1984) Structure, development and composition of glandular trichomes of *Cannabis sativa* L. U: Biology and Chemistry of Plant Trichomes, Rodriguez E.O., Healey L., Mehta I., ur., London, Plenum Press. str. 23 – 51.
- Mahlberg P. G., Kim E. S. (2004) Accumulation of cannabinoids in glandular trichomes of cannabis (*Cannabaceae*). *Journal of Industrial Hemp* **9**: 15 – 36.
- Maimone T. J., Baran P. S. (2007) Modern synthetic efforts toward biologically active terpenes. *Nature Chemical Biology* **3**: 396 – 407.
- Mariotti K. de C., Marcelo M. C., Ortiz R. S., Borille B. T., Dos Reis M., Fett M. S., Ferrão M. F., Limberger R. P. (2016) Seized cannabis seeds cultivated in greenhouse: A chemical study by gas chromatography-mass spectrometry and chemometric analysis. *Science and Justice* **56**: 35 – 41.
- Martin B. R., Compton D. R., Thomas B. F., Prescott R. W., Little J. P., Razdan K. R., Johnson Ross M., Melvin S. L., Mechoulamn R., Ward J. S. (1991) Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **40**: 471 – 478.
- Massi P., Vaccani A., Bianchessi S., Costa B., Macchi P., Pardaro D. (2006) The non-psychoactive cannabidiol triggers caspase activation and oxidative stress in human glioma cells. *Cellular and Molecular Life Sciences* **63**: 2057 – 2066.
- Matsuda L. A., Lolait S. J., Brownstein M. J., Young A. C., Bonner T. I. (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* **346**: 561 – 564.
- Matthäus B., Brühl L. (2008) Virgin hemp seed oil: An interesting niche product. *European Journal of Lipid Science and Technology* **110**: 655 – 661.

- McAllister S.D., Christian R.T., Horowitz M.P., Garcia A., Desprez P.Y. (2007) Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics* **6**: 2921 – 2927.
- McKallip R. J., Jia W., Schlomer J., Warren J. W., Nagarkatti P .S., Nagarkatti M. (2006) Cannabidiol-induced apoptosis in human leukemia cells: A novel role of cannabidiol in the regulation of p22phox and Nox4 expression. *Molecular Pharmacology* **70**: 897 – 908.
- McPartland J. M., Clarke R. C., Watson D. P. (2000) Hemp diseases and pests: management and biological control, CABI, Oxford. str. 9 – 25.
- McPartland J. M., Russo E. B. (2001) *Cannabis* and cannabis extracts: greater than the sum of their parts? *Journal of Cannabis Therapeutics* **1**: 103 – 132.
- Mišković M. (2016) Terapijski potencijal kanabinoida u neurološkim oboljenjima. Diplomski rad, Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska
- Munson A. E., Harris L. S., Friedman M. A., Dewey W. L., Carchman R. A. (1975) Antineoplastic activity of cannabinoids. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **55**: 597 – 602.
- Nagarkatti P., Pandey R., Rieder S. A., Hegde V. L. i Nagarkatti M. (2009) Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Medicinal Chemistry* **1**: 1333 – 1349.
- Nahas G. (1993) General toxicity of cannabis. U: Cannabis: pathophysiology, epidemiology, detection, Nahas G. G., Latour C., ur., Boca Raton, CRC Press. str. 5 – 17.
- Panche A. N., Diwan A. D., Chandra S. R. (2016) Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science* **5**
- Paris M., Boucher F., Cosson L. (1975) The constituents of *Cannabis sativa* pollen. *Economic Botany* **29**: 245 – 253.
- Pate D. (1999) Anandamide structure-activity relationships and mechanisms of action on intraocular pressure in the normotensive rabbit model. Diplomski rad. Kuopio: Sveučilište Kuopio, Finska
- Paton W. D. M., Pertwee R. G. (1973) The actions of cannabis in man. U: Marijuana: chemistry, pharmacology, metabolism and clinical effects, Mechoulam R., ur., New York, Academic Press, str. 288 – 334.



Patterson E., Wall R., Fitzgerald G. F., Ross R. P., Stanton C. (2012) Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *Journal of Nutrition and Metabolism* **2012**

Penry J. T., Manore M. M. (2008) Choline: an important micronutrient for maximal endurance-exercise performance? *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* **18**: 191 – 203.

Pertwee R. G. (1991) Tolerance to and dependence on psychotropic cannabinoids. U: The biological basis of drug tolerance and dependence, Pratt J. A., ur., New York, Academic Press. str. 232 – 263.

Pertwee R. G. (1997) Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology & Therapeutics* **74**: 129 – 180.

Pertwee R. G. (1999) Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Current Medicinal Chemistry* **6**: 635 – 664.

Pertwee R. G. (2004) The pharmacology and therapeutic potential of cannabidiol. U: Di Marzo V, ur. Kluwer Academic/Plenum Publishers. str. 32 – 83.

Pertwee R. G., Howlett C., Abood M. E., Alexander S. P. H., Di Marzo V., Elphick M. R., Greasley P. J., Hansen H. S., Kunos G., Mackie K., Mechoulam R., Ross R. A. (2010) International union of basic and clinical pharmacology LXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacological Reviews* **62**: 588 – 631.

Pertwee R. G., Cascio M. G. (2014) Known Pharmacological Action of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and of Four Other Chemical Constituents of Cannabis that activate Cannabinoid Receptors, U: Handbook of Cannabis, Oxford University Press. str. 148 – 152.

Pojić M., Dapčević Hadnađev T., Hadnađev M., Rakita S., Brlek T. (2015) Bread supplementation with hemp seed cake: a by-product of hemp oil processing. *Journal of Food Quality* **38**: 431 – 440.

Pravilnik o uvjetima za uzgoj konoplje, načinu prijave uzgoja maka te uvjetima za posjedovanje opojnih droga u veterinarstvu, *Narodne novine* (NN 18/12, NN 57/16)

PubChem (2018a) Limonene, Pharmacology and Biochemistry, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Limonene#section=Pharmacology-and-Biochemistry>> Pristupljeno 7. kolovoza 2018.

PubChem (2018b),  $\beta$ -kariofilen, Pharmacology and Biochemistry, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/beta-caryophyllene#section=Pharmacology-and-Biochemistry>> Pristupljeno 7. kolovoza 2018.

Qamri Z., Preet A., Nasser M. W., Bass C. E., Leone G., Barsky S. H., Ganju R. K. (2009) Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer. *Molecular Cancer Therapeutics* **8**: 3117 – 3129.

Qian S., Cai G.- M., He G.- X., Du F. L. (2009) Study of the chemical constituents of the fruits of *Cannabis sativa* L. *Natural Product Research and Development* **21**: 784 – 786.

Radwan M. M., Elsohly M. A., Slade D., Ahmed S. A., Wilson L., El-Alfy A. T., Khan I. A., Ross S. A. (2008) Non-cannabinoid constituents from a high potency *Cannabis sativa* variety. *Phytochemistry* **69**: 2627 – 2633.

Radwan M. M., Ibrahim A. K., Ahmed B. S., Slade D., Ross S. A., ElSohly M. A., Khan A. I. (2009) Microbial metabolism of cannflavin A and B isolated from *Cannabis sativa*. *Phytochemistry* **71**: 1014 – 1019.

Razdan R. K. (2007) The total synthesis of cannabinoids. U: Total Synthesis of Natural Products, 4. izd., John Wiley & Sons, Inc. str. 185 – 262.

Rieder S. A., Chauhan A., Singh U., Nagarkatti M., Nagarkatti P. (2010) Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology* **215**: 598 – 605.

Roberto D., Klotz H. L., Venkateswaran V. (2017) Cannabinoids as an Anticancer Agent for Prostate Cancer. *Journal of Urology and Research* **4**: 1090.

Robson P. (2001) Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *The British Journal of Psychiatry* **178**: 107 – 115.

Rodriguez-Leyva D., Pierce G. N. (2010) The cardiac and haemostatic effects of dietary hempseed. *Nutrition & Metabolism* **7**: 32.

Ross S.A., ElSohly M.A. (1996) The volatile oil composition of fresh and air-dried buds of *Cannabis sativa*. *Journal of Natural Products* **59**: 49 – 51.

Rufino A. T., Ribeiro M., Sousa C., Judas F., Salgueiro L., Cavaleiro C., Mendes A. F. (2015) Evaluation of the anti-inflammatory, anti-catabolic and pro-anabolic effects of E-caryophyllene, myrcene and limonene in a cell model of osteoarthritis. *European Journal of Pharmacology* **750**: 141 – 150.

- Ruminska A., Dobrzyn A. (2012) The endocannabinoid system and its role in regulation of metabolism in peripheral tissues. *Postepy Biochem* **58**: 127 – 134.
- Russo E. B. (2011) Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology* **163**: 1344 – 1364.
- Sacerdote P., Martuccia C., Vaccanib A., Barisellia F., Paneraia A.E., Colombo A., Parolarob D., Massia P. (2005) The nonpsychoactive component of marijuana cannabidiol modulates chemotaxis and IL-10 and IL-12 production of murine macrophages both *in vivo* and *in vitro*. *Journal of Neuroimmunology* **159**: 97 – 105.
- Sauer M. A., Rifka S. M., Hawks R. L., Cutler G. B., Loriaux D. I. (1983) Marijuana: interaction with the estrogen receptor. *Journal of Pharmacy and Experimental Therapeutics* **224**: 404 – 407.
- Schultes R. E., Klein W. M., Lockwood T. E., Plowman T. (1974) Cannabis: an example of taxonomic neglect. *Botanical Museum Leaflets* **23**: 337 – 367.
- Shaw G., Carmichael S., Yang W., Selvin S., Schaffer D. (2004) Periconceptional dietary intake of choline and betaine and neural tube defects in offspring. *American Journal of Epidemiology* **160**: 102 – 109.
- Shrivastava A., Kuzontkoski P. M., Groopman J. E., Prasad A. (2011) Cannabidiol induces programmed cell death in breast cancer cells by coordinating the cross-talk between apoptosis and autophagy. *Molecular Cancer Therapeutics* **10**: 1161 – 1172.
- Silvestri C., Paris D., Martella A., Melck D., Guadagnino I., Cawthorne M., Motta A., Di Marzo V. (2015) Two non-psychoactive cannabinoids reduce intracellular lipid levels and inhibit hepatosteatosis. *Journal of Hepatology* **62**: 1382 – 1390.
- Simopoulos A., Leaf A., Salem N. (2000) Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* **63**: 119 – 121.
- Small E., Beckstead H. D. (1973) Cannabinoid phenotypes in *Cannabis sativa*. *Nature* **245**: 147 – 148.
- Small E., Cronquist A. (1976) A practical and natural taxonomy for cannabis. *Taxon* **25**: 405 – 435.

- Spronck H. J., Lutejin J. M., Salemink C. A., Nugteren D. H. (1978) Inhibition of prostaglandin biosynthesis by derivatives of olivetol formed under pyrolysis of cannabidiol. *Biochemical Pharmacology* **27**: 607 – 608.
- Sun J. (2007) D-Limonene: safety and clinical applications. *Alternative Medicine Review* **12**: 259 – 264.
- Turner C. E., Mole M. L. (1973) Chemical components of Cannabis sativa. *JAMA* **225**: 639.
- van Amsterdam J., Nutt D., Phillips L., van den Brink W. (2015) European rating of drug harms. *Journal of Psychopharmacology* **29**: 655 – 660.
- Velasco G., Sánchez C., Guzmán M. (2012) Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Current Oncology* **23**: 23 – 32.
- Volkow N. D., Baler R. D., Compton W. M., Weiss S. R. (2014) Adverse health effects of marijuana use. *The New England Journal of Medicine* **370**: 2219 – 2227.
- Watzl B., Scuderi P., Watson R.R. (1991) Marijuana components stimulate human peripheral blood mononuclear cell secretion of interferon-gamma and suppress interleukin-1 alpha in vitro. *International Journal of Immunopharmacology* **13**: 1091 – 1097.
- Zakon o suzbijanju zlorporabe opojnih droga, *Narodne novine* (NN 107/01, 87/02, 163/03, 141/04, 40/07, 149/09, 84/11, 80/13, 39/19)
- Zhu W., Friedman H., Klein T. W. (1998)  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol induces apoptosis in macrophages and lymphocytes: involvement of Bcl-2 and caspase-1. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **286**: 1103 – 1109.

## Izjava o izvornosti

*Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.*

Paula Mišković

ime i prezime studenta