

KANABIGEROL (CBG) V KONOPLJI (*Cannabis sativa* L.) IN NJEGOVI POZITIVNI UČINKI NA ZDRAVJE

Marjeta ERŽEN¹, Samo KREFT² in Andreja ČERENAK³

Pregledni znanstveni članek / review article

Prispelo / received: 25. 10. 2020

Sprejeto / accepted: 28. 11. 2020

Izvleček

Konoplja je rastlina z več kot 500 različnimi fitokemikalijami. Med najbolj preučevane spadajo kanabinoidi in sicer THC in CBD, vse bolj pogoste pa so tudi raziskave na kanabinoidih CBC in CBG. Kanabinoidi nastajajo po dveh različnih biosinteznih poteh; po poliketidni poti in po plastidni 2-C-metil-D-eritritol-4-fosfatni poti, ki vodita do nastanka kanabinoida CBG-A. CBG-A je prekurzor za nastanek glavnih kanabinoidov. Leta 1987 so prvič omenili kemotip IV, ki ima višjo vsebnost kanabinoida CBG in nizko vsebnost ostalih kanabinoidov. CBG rastline imajo B₀B₀ genotip. V kombinaciji z alelom B_D je B₀ popolnoma recesiven in ga je zato s trenutnimi molekularnimi tehnikami težko zaznati ter težko ločiti kemotip IV od kemotipa III (B_DB_D genotip). CBG se lahko veže na različne receptorje v telesu in s tem deluje pozitivno na zdravje ljudi in živali. Ima blago proti gliivično delovanje, antidepresivne učinke, antioksidativne učinke, na osnovnih raziskovalnih modelih deluje proti rakavim celicam, ima pozitivne učinke pri zdravljenju kolitisa pri miših, deluje pri zdravljenju kroničnega vnetja črevesja in ima antibakterijsko delovanje proti določenim sevom meticilin odpornih bakterij *Staphylococcus aureus* MRSA. Je stimulator apetita in inhibira aldoza reduktazo, ki vodi v diabetes. Glede na do sedaj znana dejstva o CBG je v znanosti še veliko prostora za nadaljnje raziskave na tem področju.

Ključne besede: kanabigerol, CBG, kemotip, učinki na zdravje, konoplja

CANNABIGEROL (CBG) IN HEMP (*Cannabis sativa* L.) AND ITS POSITIVE EFFECTS ON HEALTH

Abstract

Cannabis is a plant with more than 500 different phytochemicals. The most studied components are cannabinoids especially CBD and THC, but also researches on the

¹ Mag., inž. agr., Inštitut za hmeljarstvo in pivovarstvo Slovenije, Cesta Žalskega tabora 2, 3310 Žalec, Slovenija, e-pošta: marjeta.erzen@ihps.si

² Prof. dr., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana, e-pošta: samo.kreft@ffa.uni-lj.si

³ Izr. prof., dr., Inštitut za hmeljarstvo in pivovarstvo Slovenije, Cesta Žalskega tabora 2, 3310 Žalec, Slovenija, e-pošta: andreja.cerenak@ihps.si

cannabinoids CBC and CBG are becoming more common. Cannabinoids have two different biosynthetic pathways; polyketide pathway and plastidal 2-C-methyl-D-erythritol-4-phosphate pathway which both lead to CBG-A formation, a precursor for the main cannabinoids. In 1987, chemotype IV with high content of CBG and low content of other cannabinoids was first time mentioned. CBG plants have B₀B₀ genotype. Allele B₀ is in combination with B_D allele completely recessive and therefore hard to detect with current molecular techniques and also hard to differentiate chemotype IV from chemotype III (B_DB_D genotype). CBG can bind with different receptors in body and therefore have positive effects on human and animal health. CBG can have mild antifungal properties, antidepressive and antioxidant effects. It has anticancer properties on basic animal models, beneficial effects on murine colitis in mice, positive effects on inflammatory bowel disease and has antibacterial properties against MRSA. CBG is appetite stimulator and has inhibitory effects on aldose reductase activity which can cause diabetes. According to the known facts about CBG there is still a lot of potential for further research in this field.

Keywords: cannabigerol, CBG, chemotype, health effects, hemp

1 UVOD

Konoplja (*Cannabis sativa* L.), ki izvira iz Centralne Azije, vsebuje številne spojine, ki imajo terapevtski učinek in pozitivno delujejo na zdravje ljudi in živali (Andre in sod., 2016). Več kot 500 različnih fitokemikalij je bilo do sedaj določenih v konoplji (Namdar in sod., 2018). Poleg kanabinoidov se v konoplji nahajajo še terpenoidi, steroidi, alkaloidi, lignani, flavonoidi. Danes je poznanih več kot 100 različnih kanabinoidov (Namdar in sod., 2018), med katerimi ima samo Δ -9-tetrahidrokanabinol (THC) psihoaktivne učinke (DeLong in sod., 2010) in ravno zaradi tega kanabinoida je konoplja dobila status najbolj preganjane rastline. Poleg THC so pomembni še kanabinoidi kanabidiol (CBD), kanabikromen (CBC) in kanabigerol (CBG) (Hillig in Mahlberg, 2004). Kanabinoidi so znani predvsem po svojih pozitivnih učinkih na zdravje kot so zdravljenje epilepsije, Alzheimerjeve bolezni, Parkinsonove bolezni, multiple skleroze, zmanjšujejo bolečino in slabost pri rakavih bolnikih, imajo pozitivne učinke na zdravljenje diabetesa in prehranskih motenj. Poleg naštetega imajo protivnetne, antioksidativne učinke, delujejo protibolečinsko (Namdar in sod., 2018). Kanabinoidi imajo lahko s terpeni oz. spojinami eteričnega olja sinergistične učinke na zdravje (Russo, 2011). Največja vsebnost kanabinoidov je v trihomih, in sicer do 60 %, v neoprašenih ženskih socvetjih do 30 %, v opršenih socvetjih do 13 %, v listih do 0,05 % in v steblih do 0,02 %. V semenih in koreninah se kanabinoidi ne nahajajo (Russo in Marcu, 2017).

Glede na kemijsko sestavo lahko konopljo razdelimo na pet glavnih kemotipov: kemotip I, kjer je vsebnost THC višja od 0,3 %, vsebnost CBD pa nižja od 0,5 %, kemotip II oz. mešani tip, kjer je vsebnost THC in CBD približno enaka, kemotip III; kje je vsebnost CBD višja od 0,3 %, vsebnost THC pa nižja, kemotip IV, pri katerem prevladuje vsebnost CBG in kemotip V, pri katerem vsebnosti kanabinoidov ni mogoče zaznati (Small in Beckstead, 1973; Fournier in sod., 1987).

V preteklosti je bilo največ raziskav namenjenih kanabinoidoma THC in CBD, danes pa se v raziskovanje vedno bolj vključuje tudi kanabinoid CBG, ki je znan po svojih številnih pozitivnih učinkih na zdravje ljudi. Naš namen preglednega članka je povzeti dosedanje raziskave namenjene kanabinoidu CBG, predstaviti biosintezne pot in dedovanje kemotipov.

2 BIOSINTEZNA POT IN DEDOVANJE KEMOTIPA PRI CBG

Kanabinoidni prekurzorji nastajajo s kombinacijo dveh biosinteznih poti in sicer preko a) poliketidne poti kjer nastaja olivetolna kislina (OLA) in b) plastidna 2-C-metil-D-eritritol 4 fosfatna (MEP) pot kjer se sintetizira geranil difosfat (GPP). Geranilpirofosfat:olivetolat geraniltransferaza katalizira alkilacijo OLA in GPP, kar vodi do nastanka kanabinoida CBG-A, ki pa je glavni prekurzor za nastanek različnih kanabinoidov. Δ -9-tetrahidrokanabinolno kislinska (THC-A) sintaza pretvarja kanabigerolno kislino (CBG-A) v THC-A, kanabidiolno kislinska (CBD-A) sintaza pretvarja CBG-A v CBD-A in kanabikromensko kislinska (CBC-A) sintaza pretvarja CBG-A v CBC-A (Andre in sod., 2016). Kanabinoidi, ki imajo C5 stransko verigo oz. propilno stransko verigo nastanejo kadar GPP kondenzira z divarinsko kislino v kanabigerovarin (CBG-V), ki se s pomočjo treh različnih sintaz pretvarja v kanabidivarin (CBD-V), kanabikormevarin (CBC-V) in v Δ -9-tetrahidrokanabivarin (THC-V) (De Meijer in sod., 2009).

Leta 1987 so Fournier in sod. (1987) prvič opisali kemotip IV, pri katerem prevladuje vsebnost CBG (do 94 %), vsebnost THC in CBD pa je nižja od 0,3 %. CBD in THC imata približno enako afiniteto do CBG, medtem ko ima kanabinoid CBC višjo afiniteto (De Meijer in Hammond, 2005).

De Meijer in Hammond (2005) sta preučevala izražanje alelov v različnih populacijah, in sicer eno populacijo s prevladujočim kanabinoidom CBG, eno populacijo s prevladujočim kanabinoidom THC in tri populacije s prevladujočim kanabinoidom CBD. Ugotovila sta, da se preučevani kemotipi razlikujejo glede na lokus B, ki ima dva alela in sicer alel B_D in alel B_T, ki določata CBD- in THC-sintazo, ter redkejši alel B₀, ki določa sintazni encim »z napako« in s tem kopičenje CBG-A. Glede na to predpostavko vsebujejo rastline s prevladujočim CBD kanabinoidom B_DB_D genotip in rastline s prevladujočim THC kanabinoidom B_TB_T

genotip. Za rastline s prevladujočim CBG kanabinoidom se predvideva B_0B_0 genotip. Križanci med CBG prevladujočo rastlino in CBD prevladujočo rastlino bi v F_1 generaciji imeli potomce genotipa B_0B_0 , medtem ko bi križanci med CBG prevladujočo rastlino in THC prevladujočo rastlino imeli potomce genotipa B_1B_0 . V F_1 generaciji pa se lahko pojavijo tudi rastline s prevladujočim CBD ali THC kanabinoidom, kar bi lahko pojasnili z domnevo, da se alel B_0 v kombinaciji z aleloma B_D in B_T izraža recesivno zaradi sintaze z napako, ki jo kodira ta alel. Ugotovila sta tudi, da se v F_2 generaciji pri rastlinah s prevladujočim B_0 genotipom lahko pojavi do 15 % kanabinoida CBD, kar kaže na to, da ima sintaza z napako, ki kodira B_0B_0 alel v majhnih količinah sposobnost pretvarjanja CBG v CBD. Prav tako so v F_2 generaciji pri križancih med CBG in CBD/THC maternimi rastlinami vse ostale rastline, ki nimajo B_0B_0 genotipa, CBD/THC prevladujoče. S tem se lahko potrdi, da imajo CBG prevladujoče rastline na lokusu B prisoten homozigoten alel B_0 . V kombinaciji z alelom B_D je alel B_0 v celoti recesiven. Glede na to, da se lahko CBG v manjših količinah pretvarja v CBD predpostavljata, da je alel B_0 mutirana oblika B_D alela.

2.1 Določanje kemotipa IV s pomočjo markerjev

Molekulske markerje uporabljamo za določanje genetskih variabilnosti na nivoju DNA, in sicer na osnovi polimorfizmov nukleinskih kislin. Z genetskimi markerji lahko zagotovimo obširne podatke, ki se lahko uporabijo pri določanju in izboljšavi genetskega materiala ter pri nadaljnjem žlahtnjenju. Pri konoplji se markerji uporabljajo predvsem zaradi določanja genetskih raznolikosti, izvora genetskega materiala, določanja in razvrščanja različnih sort, sestavljanja genetskih kart, določanja spola in določanja kemotipov (Hesami in sod., 2020).

Pacifico in sod. (2006) so preučevali 12 različnih sort in akcesij konoplje različnega izvora. S pomočjo plinsko kromatografskih (GC) analiz so določili vsebnost kanabinoidov ter s pomočjo SCAR markerjev B190/B200 in B1080/B1192 določili njihovo povezavo s kemotipom. Na podlagi GC analiz so kemotip IV določili pri dveh akcesijah in sicer pri 5 od 9 rastlin sorte Barnabeo in pri vseh preučevanih rastlinah F_1 generacije sorte Barnabeo. Ko so določili kemotipe z markerji, se kemotipa IV in V na genetskem nivoju nista razlikovala od kemotipa III. Predpostavljajo, da je pri vseh rastlinah kemotipa IV prišlo do obratnega razmerja med CBG in CBD. Pri križancih z visoko vsebnostjo CBG so takšna opažanja podali tudi drugi avtorji (De Meijer in sod., 2009). Zaradi prej omenjenih ugotovitev, da je alel B_0 mutirana oblika B_D alela, na podlagi markerjev, ki so jih uporabili v raziskavi (Pacifico in sod., 2006) niso bili uspešni pri razlikovanju med obema kemotipoma.

Onofri in sod. (2015) so preučevali heterogenost CBD-A sintaze in THC-A sintaze. Tudi oni so ugotovili, da se CBG(A) kemotip pojavi zaradi minimalne

funkcionalnosti CBD-A in THC-A sintaze in tako prihaja do sprememb na proteinskem nivoju, kar onespособijo delovanje omenjenih sintaz in akumulacijo CBD(A), kar so dokazali s SNP analizo.

3 CBG IN UČINKI NA ZDRAVJE

CBG je bil izoliran leta 1964 (Russo, 2011, Gaoni in Mechoulam, 1964). V konoplji ga ponavadi najdemo pri nižji koncentraciji, z novimi žlahtniteljskimi tehnikami pa lahko določeni kemotipi dosežejo tudi do 100 % zastopanost med kanabinoidi (De Meijer in Hammond, 2005).

Ljudje imamo v telesu endokanabinoidni sistem, kjer so prisotni endokanabinoidi (tako kot v konoplji kanabinoidi) poleg tega pa so prisotni tudi kanabinoidni receptorji, na katere se kanabinoidi vežejo. Najbolj znana receptorja sta CB1 in CB2 (Bíró et al. 2009). CBG ima relativno šibko afiniteto do glavnih dveh receptorjev, se pa lažje veže na receptorje kot so TRPV1, TRPV2, TRPA1, TRPV3, TRPV4 in α 2-adrenoceptor. Ti receptorji so pomembni pri uravnavanju bolečine, vnetja, in zaznavanju toplote (De Petrocellis in sod., 2011). CBG je potencialen antagonist receptorja TRPM8, ki uravnava bolečine v mehurju in deluje pri raku prostate (De Petrocellis in Di Marzo, 2010).

CBG deluje blago proti glivično in ima antidepresivne učinke. Ligresti in sod., (2006) so dokazali, da CBG deluje proti raku pri osnovnih raziskovalnih modelih, še posebej pri raku dojk, kar so dokazali na miših. Andre in sod. (2016) pa navajajo pozitivne učinke na kolitis pri miših. Borrelli in sod. (2013) so ugotovili pozitivne učinke zdravljenja s CBG pri kroničnem vnetju črevesja, CBG namreč zmanjšuje razmerje med dolžino in težo črevesja, ki je indikator odziva na vnetje. Dokazali so, da pri 30 mg/kg CBG zmanjšuje poškodbe na črevesju. Preučevali so tudi možne antioksidativne učinke CBG na črevesno sluznico, kjer zmanjšuje oksidativni stres. CBG ima pomembno vlogo tudi kot antibakterijsko sredstvo proti določenim sevom MRSA kot sta EMRSA-15 in EMRSA-16 (Appendino in sod., 2008).

Leta 2016 so Brierley in sod. (2016) preiskovali učinek CBG na vnos hrane in hranjenje pri podganah. CBG se je pri testu izkazal kot stimulator apetita pri odmerku 120-140 mg/kg. Ta odmerek je sicer nepredstavljivo visok, saj bi to pomenilo vsaj 10 g čistega CBG za 70 kg težko osebo. Predhodna raziskava je pokazala, da pri 4 urnem testu odmerek CBG pri 0,176-17,60 mg/telesno maso ni imel bistvenega učinka na prehranjevalni vzorec podgan (Farrimond in sod., 2012). Hiperfagija (zauživanje večje količine hrane, kot je potrebno) povzročena z vnosom CBG je rezultat antagonističnega učinka CBG z receptorjem α 2-adrenoceptor (Brierley in sod., 2016). Te ugotovitve so pomembne za nadaljnje

raziskave v zvezi z zdravljenjem raka in pri kemoterapijah za spodbujanje apetita pri pacientih.

Aldoza reduktaza povzroča medcelično akumulacijo sorbitola in povečuje nivo glukoze v krvi kar vodi v diabetes. Smeriglio in sod. (2018) so preučevali inhibicijo aldoza reduktaze s kanabinoidoma CBG in CBD, ki sta pokazala statistično značilno inhibicijo. Inhibicijo pa sta prav tako pokazala tudi kanabinoida CBG-A in CBD-A. S to raziskavo in s pomočjo teh kanabinoidov bi lahko preprečili oz. zdravili diabetes in z njim povezane bolezni.

V raziskavi leta 2007 sta Wilkinson in Williamson (2007) dokazala anti-proliferativni učinek (zaviranje rasti določenih celic) kanabinoida CBG, namreč v raziskavi je CBG poleg kanabinoidov Δ -9-THC, CBD in CBN inhibiral proliferacijo keratinocitov kar lahko pomembno vpliva na zdravljenje luskavice.

4 ZAKLJUČEK

Poleg raziskovanja in pozitivnih učinkov kanabinoidov CBD in THC postajajo študije na področju pozitivnih učinkov CBG na zdravje vse bolj v porastu. Tako kot ostali kanabinoidi razen THC, CBG nima psihoaktivnih učinkov in je zato še bolj primeren za uporabo v zdravstvene namene in za uporabo v kliničnih raziskavah na ljudeh, saj je bilo do sedaj večina raziskav narejenih na živalih. Glede na dokaj nizko vsebnost tega kanabinoida v rastlinah, razen pri kemotipu IV, obstaja velik potencial na področju žlahtnjenja rastlin konoplje za višjo vsebnost CBG. Prav tako se velik potencial kaže tudi pri raziskavah na genetskem nivoju, saj sta glede na literaturo na tem področju kar se kanabinoidov tiče podrobneje preučevani samo CBD-A in THC-A sintaza.

5 REFERENCE

- Andre C. M., Hausman J. F., Guerriero G. Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*. 2016; 7: 1–17.
- Appendino G., Gibbson S., Giana A., Pagani A., Grassi G., Stavri M., Rahman M. M. Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: A structure-activity study. *Journal of Natural Products*. 2008; 71: 1427–1430.
- Bíró T., Tóth B. I., Haskó G., Paus R., Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends in Pharmacological Science*. 2009; 30: 411–420.
- Borrelli F., Fasolino I., Romano B., Capasso R., Maiello F., Coppola D., Orlando P., Battista G., Pagano E., Di Marzo V., Izzo A. A. Beneficial effect of the non-psychoactive plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. *Biochemical Pharmacology*. 2013; 85: 1306–1316.

- Brierley D. I., Samuels J., Duncan M., Whalley B. J., Williams C. M. Cannabigerol is a novel, well-tolerated appetite stimulant in pre-satiated rats. *Psychopharmacology*. 2016; 233: 3603–3613.
- De Meijer E. P. M. in Hammond K. M. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. (II): Cannabigerol predominant plants. *Euphytica*. 2005; 145: 189–198.
- De Meijer E. P. M., Hammond K. M., Micheler M. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. (III): Variation in cannabichromene proportion. *Euphytica*. 2009; 165: 293–311.
- De Petrocellis L. in Di Marzo, V. Non-CB1, Non-CB2 Receptors for Endocannabinoids, Plant Cannabinoids, and Synthetic Cannabimimetics: Focus on G-protein-coupled Receptors and Transient Receptor Potential Channels. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2010; 5: 103–121.
- De Petrocellis L., Ligresti A., Moriello A. S., Allara M., Bisogno T., Petrosino S., Stott C. G. Di Marzo V. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched *Cannabis* extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *British Journal of Pharmacology*. 2011; 163: 1479–1494.
- DeLong G. T., Wolf C. E., Poklis A., Lichtman A. H. Pharmacological evaluation of the natural constituent of *Cannabis sativa*, cannabichromene and its modulation by Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Drug and Alcohol Dependence*. 2010; 112: 126–133.
- Farrimond J. A., Whalley B. J., Williams C. M. Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology*. 2012; 223: 117–129.
- Fournier G., Richez-Dumanois C., Duvezin J., Mathieu J. P., Paris M. Identification of a new chemotype in *Cannabis sativa*: Cannabigerol-dominant plants, biogenetic and agronomic prospects. *Planta Medica*. 1987; 53: 277–280.
- Hesami M., Pepe M., Alizadeh M. Recent advances in cannabis biotechnology. *Industrial Crops and Products*. 2020; 158: 113026.
- Hillig K. W. in Mahlberg P. G. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in *Cannabis* (Cannabaceae). *American Journal of Botany*. 2004; 91: 966–975.
- Ligresti A., Moriello A. S., Starowicz K., Matias I., Pisanti S., De Petrocellis L., Laezza C., Portella G., Bifulco M., Di Marzo V. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*. 2006; 318: 1375–1387.
- Namdar D., Mazuz M., Ion A., Koltai H. Variation in the compositions of cannabinoid and terpenoids in *Cannabis sativa* derived from inflorescence position along the stem and extraction methods. *Industrial Crops and Products*. 2018; 113: 376–382.
- Onofri C., De Meijer E. P. M., Mandolino G. Sequence heterogeneity of cannabidiolic- and tetrahydrocannabinolic acid-synthase in *Cannabis sativa* L. and its relationship with chemical phenotype. *Phytochemistry*. 2015; 116: 57–68.
- Pacifico D., Miselli F., Micheler M., Carboni A., Ranalli P., Mandolino G. Genetics and marker-assisted selection of the chemotype in *Cannabis sativa* L. *Molecular Breeding*. 2006; 17: 257–268.
- Russo E. B. in Marcu J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Advances in Pharmacology*. 2017; 80: 67-134.
- Russo E. B. Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*. 2011; 163: 1344–1364.
- Small E. in Beckstead H. D. Common cannabinoid phenotypes in 350 stocks of *Cannabis*. *Lloydia*. 1973; 36: 144–165.

Smeriglio A., Giofre S. V., Galati E. M., Monoforte M. T., Cicero N., D'Angelo V., Grassi G., Circosta C. Inhibition of aldose reductase activity by *Cannabis sativa* chemotypes extracts with high content of cannabidiol or cannabigerol. *Fitoterapia*. 2018; 127: 101–108.

Wilkinson J. D. in Williamson E. M. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *Journal of Dermatological Science*. 2007; 45: 87–92.