

KONOPIE SIEWNE W TERAPII COVID-19

Zuzanna Dudek¹, Sabina Gałka²

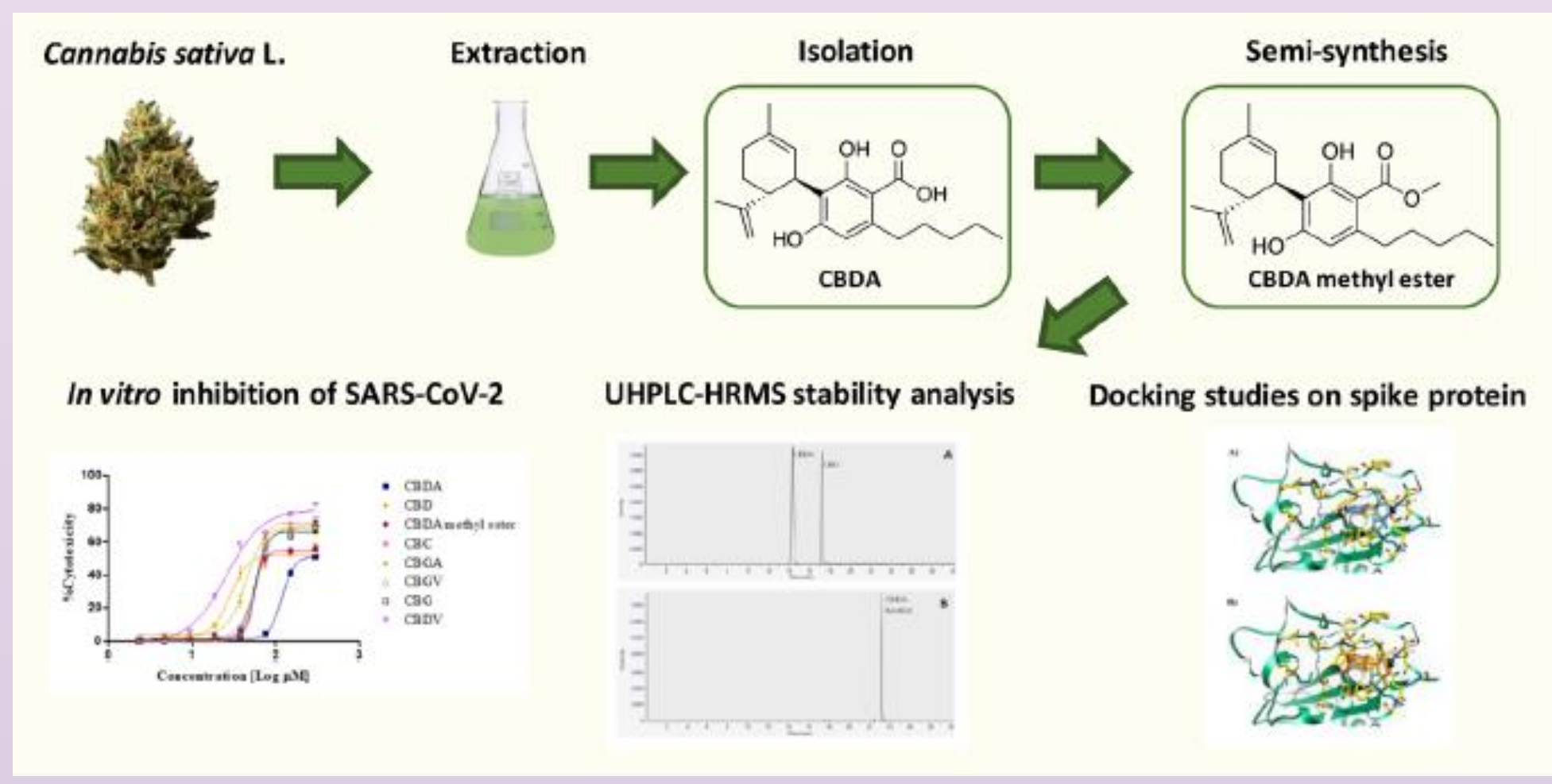
¹Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Biotechnologii i Inżynierii Genetycznej,

²Zakład Biotechnologii i Inżynierii Genetycznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu,

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec

Koronawirus SARS-CoV-2, wywołujący chorobę COVID-19, doprowadził w 2019 do wybuchu globalnej pandemii. W celu jej zwalczania naukowcy na całym świecie poszukiwali skutecznych metod leczenia tej choroby. Oprócz opracowanych szczepionek, badacze przebadali również szereg naturalnych substancji, m.in., pochodzących z konopi siewnych (*Cannabis sativa*), kannabinoidów, w tym różnych chemotypów tetrahydrokannabinolu (THC), kannabidiolu (CBD), kannabigerolu (CBG), kannabichromenu (CBC), kannabinodiolu (CBN), kannabicyklolu (CBL), kannabinoli (CBN) i kannabitrioli (CBT) [1,2,3].

W przebiegu choroby wywoływanej przez wirus SARS-CoV-2 zaobserwowano burzę cytokinową, wywołaną przez cytokiny prozapalne. Podwyższony poziom cytokin prowadził do zwłóknienia płuc, nieprawidłowej dyfuzji tlenu i niewydolności wielonarządowej. W jednym z badań zbadano wpływ kannabinoidów na aktywność cytokin prozapalnych i zaobserwowano ich hamujący wpływ na wytwarzanie cytokin, co skutkowało zahamowaniem procesu zapalnego oraz poprawą funkcji tkanki płucnej [2]. Jednak biorąc pod uwagę niską stabilność niektórych kannabinoidów, np. kwasu CBDA, który łatwo ulega dekarboksylacji, zsyntetyzowano jego ester metylowy (Ryc.1). Pochodna ta odznaczała się nie tylko wyższą stabilnością, ale także znacznie większą cytotoxycznnością w stosunku do poszczególnych wariantów koronawirusa (Ryc.2) [1].

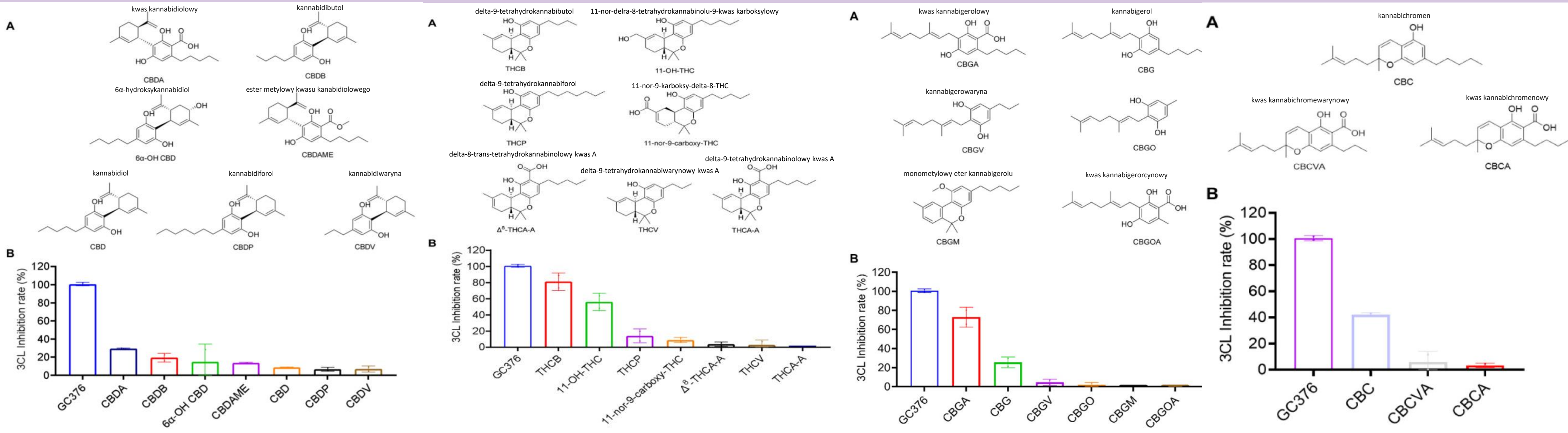


Ryc.1. Izolacja z konopi siewnych kwasu kannabidiolowego (CBDA), synteza jego estru metylowego. Ocena, *in silico*, zdolności CBDA i jego pochodnej do interakcji z białkiem kolca wirusa. Potwierdzenie stabilności estru metylowego CBDA metodą ultra wysokowydajnej chromatografii cieczowej (UHPLC) ze spektrometrią mas o wysokiej rozdzielczości (HRMS). Inhibicja *in vitro* chemotypów kannabinoidów wobec SARS-CoV-2 [1].

compound	virus variant	IC ₅₀ value (µM) ± SD
CBDA	SARS-CoV-2 PV10734	42.7 ± 7.4
	Delta	30.7 ± 2.7
	Omicron BA.1	45.4 ± 7.5
	Omicron BA.2	35.1 ± 7.0
	Omicron BA.3	31.7 ± 3.3
CBDA methyl ester	SARS-CoV-2 PV10734	18.4 ± 1.3
	Delta	15.9 ± 0.9
	Omicron BA.1	15.5 ± 2.6
	Omicron BA.2	16.6 ± 0.8
	Omicron BA.3	18.6 ± 2.0
	Omicron BA.4	47.7 ± 11.2
	Omicron BA.5	47.5 ± 4.2
	Omicron BA.4	19.0 ± 1.1
	Omicron BA.5	18.6 ± 1.3

Ryc.2. Cytotoksyczność kwasu CBDA i jego estru metylowego w stosunku do poszczególnych wariantów SARS-CoV-2 [1].

W kolejnym badaniu również potwierdzono przeciwwirusowe działanie różnorodnych kannabinoidów (Ryc.3), m.in. CBDA obniżał aktywność SARS-CoV-2 o 29,4%, pochodne THC: THCB i 11-OH-THC odpowiednio o 81% i 56%, CBGA o 72,87%, a CBC o 42,13% [1].



Ryc.3. Struktury chemiczne kannabinoidów typu CBD, THC, CBG, CBC i ich hamujący wpływ na aktywność SARS-CoV-2. Kontrola dodatnia: GC376 – inhibitor proteazy stosowany w leczeniu zakaźnego zapalenia otrzewnej kotów wywołanego przez koronawirusa [3].

- Wnioski:**
- ✳ Konopie siewne są bogatym surowcem zawierającym liczne kannabinoidy o działaniu przeciwwirusowym wobec SARS-CoV-2, które mogą być stosowane jako skuteczne leki przeciwko COVID-19
 - ✳ Półsyntetyczne pochodne fitokannabinoidów mogą wykazywać wyższą stabilność oraz cytotoxycznność w stosunku do SARS-CoV-2
 - ✳ Antywirusowa aktywność fitokannabinoidów i ich półsyntetycznych pochodnych występuje w stosunku do wielu różnych wariantów SARS-CoV-2

Piśmiennictwo:

1. Tamburello, M. Salamone, S. Anceschi, L. Governa, P. Brighenti, V. Morellini, A. Rossini, G. Manetti, F. Gallinella, G. Pollastro, F. Pellati, F. Antiviral Activity of Cannabidiolic Acid and Its Methyl Ester against SARS-CoV-2. *J. Nat. Prod.* 2023, 86, 7, s. 1698-1707.
2. Dudek, Z. Hodowla *in vitro* oraz genetyczna modyfikacja *Cannabis sativa* do celów medycznych. Praca licencjacka, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach. 2024.
3. Liu, C. Puopolo, T. Li, H. Cai, A. Seeram, N.P. Ma, H. Identification of SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors from a Library of Minor Cannabinoids by Biochemical Inhibition Assay and Surface Plasmon Resonance Characterized Binding Affinity. *Molecules* 2022,27,6127