

Vyléčí konopí rakovinu?



HANUŠ, L. O.

Hebrejská Univerzita, Jeruzalém, Izrael

Citace: Hanuš, L. O. (2011). Vyléčí konopí rakovinu? *Adiktologie*, (11)Suppl., 60–67.

„A nepovídá se, že všichni posavadní lékaři jsou vlastně slepi, že přikročují k loži se zavázanýma očima a napřáhnou smrtící své umění: trefí-li nemoc, je po ní, trefí-li nemocného, je po něm. V prvním případě se řekne, že lékař svítězil, v druhém se řekne, že pánbůh tak chtěl.“

(Jan Neruda, 1872)

Konopí seté (*Cannabis sativa* L.) v sobě skrývá velký léčebný potenciál, který je lidstvu znám již několik tisíc let (Hanuš, 2009). Opomeňme tu nikdy nekončící diskuzi, zda existují různé druhy konopí (*Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* etc.), či se jedná o pouhé odrůdy konopí setého (Linnaeus, 1753; de Lamarck, 1785; Schultes, 1970; Schultes et al., 1974; Emboden, 1974; Schultes a Hofmann, 1980). To není v naší otázce tak důležité. Důležitým faktorem je, že tím aktivním konopím, o které je zájem po všech stránkách, jsou samičí rostliny, a že to konopí, které se používá k rekreačním (vrcholky samičího květenství, obvykle známé pod názvem marihuana, a pryskyřice, která na těchto vrcholcích vzniká, známá pod názvem hašiš), či léčebným účelům se hodnotí především podle obsahu psychotomimeticky aktivního kanabinoidu, (-)-trans- Δ^9 -tetrahydrokana-

binolu (známého pod zkratkou THC) (Gaoni a Mechoulam, 1964; Šantavý, 1964).

Lze říci, že v současné době je užívání konopí k rekreačním účelům v celém světě prakticky nelegální (uvědomme si, že vzácná výjimka vždy potvrzuje pravidlo) s výjimkou použití konopí k léčbě (a ta je řízená přísnými pravidly a to jen v několika zemích světa). Je starou známou skutečností, že ti, kteří díky nelegálnosti konopí na jeho pěstování a prodeji bohatnou, jsou vždy o krok před zákonem. Není proto divu, že se jim podařilo vypěstovat odrůdy, které často obsahují jen THC, a to v tak vysokých množstvích, že přírodní hašiš jim už nemůže konkurovat, a tak prakticky začíná existovat jen černý trh s marihuanou.

Zjištění aktivní látky v konopí v roce 1964 (Gaoni a Mechoulam, 1964) a určení její absolutní konfigurace (Šanta-

Došlo do redakce: 8 / PROSINEC / 2011

Přijato k tisku: 15 / PROSINEC / 2011

Korespondenční adresa: Doc. RNDr. Lumír Ondřej Hanuš, DrSc., Dr.h.c. mult. / lumirh@ekmd.huji.ac.il / Institute of Drug Research, School of Pharmacy, Faculty of Medicine, Hebrew University, Ein Kerem, Jerusalem 91120, Israel

vý, 1964), objev kanabinoidního receptoru v roce 1988 (Devane et al., 1988) a izolace prvního známého endokanabinoidu z mozku v roce 1992 (Devane et al., 1988) posunuly hranice našich možností v otázce objasnění účinku THC v lidském organismu a vlivu THC a endokanabinoidů na zdraví člověka. Vypěstování odrůd s vysokým obsahem THC umožnilo nejen objasnit účinek této látky ve zdraví a nemoci, ale i jeho praktické použití v lékařství. A co více – z těchto odrůd byly izolovány také nové kanabinoidní látky, které se v běžném konopí vyskytují zjevně v nedetekovatelných množstvích a které mají také léčebný potenciál (Ross et al., 2008).

Pokud se dnes léčebné konopí používá v lékařství, je to pouze v paliativní medicíně. Nemoc sice neléčí, ale spolehlivě odstraňuje její negativní symptomy, které výrazně zkracují nejen život pacienta, ale následně i jeho rodiny. V této léčbě je podstatné, že pacient má mnohdy dojem, že je zdravý, ale ve skutečnosti jsou odstraněny pouze negativní symptomy nemoci, která i přes toto pozitivum pokračuje kupředu. Nelegální používání konopí k léčbě není žádným překvapením. Když lékařská věda již nemůže pacientovi pomoci, pacient se neptá na legálnost použití přírodní léčby. Prostě konopí použije, neboť mu pomáhá. Je to logické a přirozené. Negativní jsou na tom jen dvě věci: 1. pacient toto konopí koupí za každou cenu na černém trhu (a tam je ta cena opravdu vysoká), a tak je třeba si klást otázku, zda zákon v tomto případě ve skutečnosti nepomáhá pouze dealérům, 2. pacient neví, jaké kvality konopí používá, neboť nebyla provedena jeho chemická analýza, a tudíž jeho účinnost pro danou chorobu je nejistá (a navíc, bylo-li pěstováno na závadné půdě, mohou v něm být těžké kovy, herbicidy, pesticidy apod.). Pacient použije odrůdu, ve které vhodný poměr a množství léčivých látek je jednou příznivý a k léčbě vhodný a podruhé marihuanu příliš silnou, či příliš slabou.

Vzhledem k tomu, že asi posledních 70 let (zhruba od roku 1937) je konopí nelegální, nešel jeho léčebný výzkum kupředu tak, jak by si zasluhoval. Proto se také dnes používá (či začíná používat) pouze v paliativní léčbě. Ti, kteří však konopí k léčbě používají prakticky nelegálně, vědí a prakticky se mnozí i sami na sobě přesvědčili, že působí i v léčbě kauzální a lze si jím i nemoc vyléčit či podstatně vylepšit. K naší lítosti je faktem, že, aby bylo takto konopí používáno, je třeba výzkumu v preklinické i klinické praxi, což nám napovídá, že cesta k tomuto bodu je doposud dlouhá a trnitá. Samoléčitelé bohužel obvykle neví nic o kvalitě konopí (o jeho obsahových látkách a jejich kvantitativním zastoupení v rostlině) a ani neuvádějí kritéria o sobě a stadiu své nemoci, takže tyto zprávy nemají tu hodnotu, která je potřebná k obecnějšímu hodnocení takovéto léčby, aby mohla být cíleně využita v legální léčbě. Výzkum na tomto poli je v současné době prakticky veden pouze na laboratorních zvířatech a *in vitro*. Nikde ovšem není psáno, že to, co fun-

guje na laboratorním zvířeti či *in vitro*, bude fungovat i *in vivo* u člověka. Tato skutečnost nám v současnosti dost svazuje ruce, co se týče kauzální léčby. Ať už se nám to líbí, nebo ne, zjevně nikdo nepovolí takové použití léčebného konopí, když nemáme exaktní výsledky. Celou věc ještě ztěžuje skutečnost, že řada odborníků raději s konopím neexperimentuje, „aby neměli problém se zákonem“. Jeví se nám proto logické, aby především vlády udělaly vstřícný krok a lidé ze sebe setřásli věčný strach a mohli se věnovat výzkumu této rostliny takovou měrou, jakou si zaslouží, a abychom mohli jasně odpovědět na otázku, jak a co tato rostlina léčí. Jen to pomůže jejímu využití v lékařství.

Vzhledem k tomu, že na tomto poli není dokonalá osvěta, lidé si často tuto rostlinu představují jako nějaké panaceum, které vyléčí všechny choroby. Je ovšem třeba si uvědomit, že každý člověk je genetický unikát a že to, co je zdravé pro jednoho, nemusí být zdravé pro druhého, a co pomáhá jednomu, nemusí pomoci druhému. S tím se samozřejmě pojí ještě řada dalších kritérií (věk, pohlaví, zdravotní stav, stadium nemoci, použitá odrůda konopí atd.). Znamená to, že ne všechny nemocné konopí (i kdyby bylo sebeúčinnější) vyléčí. Někomu nepomůže, někomu zdravotní stav mírně či podstatnělepší a někoho i zcela vyléčí. Tato fakta již byla zcela exaktně prokázána na laboratorních zvířatech. Samozřejmě zde hovoříme o kauzální léčbě, což není tak jednoznačné jako léčba paliativní. K objasnění celé věci by mohli přispět i ti, kteří se v současnosti konopím léčí a vlastně stojí na hraně zákona, kdyby objektivně informovali nejen o úspěšné, nýbrž i o neúspěšné léčbě (v současnosti se člověk může prakticky dočíst jen o úspěšné léčbě, o opaku se mlčí). A vědět o všech výsledcích léčby je pro objektivní hodnocení celé léčby více než důležité.

Jelikož v současné době se v laické veřejnosti hovoří o léčebném konopí především jako o prostředku, který spolehlivě léčí rakovinu, všimněme si především současných znalostí na tomto poli.

Chceme-li hovořit o rakovině, je třeba si ujasnit, kolik je vlastně druhů rakoviny. Z jednoho pohledu je tolik druhů rakoviny, kolik je různých lidí, neboť geny každého člověka jsou rozdílné, takže žádná rakovina není tatáž. Můžeme to brát také z jiného hlediska – existuje tolik druhů rakovin, kolik je rozdílných druhů lidských buněk – a těch je asi 220. A obecně jsou dva druhy rakoviny: karcinomy (rakovina, která vznikla na vnějším či vnitřním povrchu těla) a sarkomy (rakovina, která vznikla v buňkách uvnitř těla). Už nyní vidíme, že otázka rakoviny není tak jednoduchá, jak by laik předpokládal, a zrovna takové to bude i s její léčbou!

Kanabinoidní receptory regulují několik cest, které jsou zapojeny do kontroly buněčného dělení a přežití. Na základě pokusů prováděných jak v buněčných kulturách, tak na zvířecích modelech rakoviny byly kanabinoidy navrženy jako potenciální protinádorové látky (Bifulco et al., 2002; Guzmán, 2003). Před 35 lety vyšla odborná práce o antipro-

liferativních účincích látek z konopí, kde tetrahydrokanabinol inhiboval *in vitro* růst buněk plicního adenokarcinomu po orálním podání myším (Munson et al., 1975).

Kanabinoidní látky (především THC pod názvem Marinol či Dronabinol) z konopí a jejich deriváty (nabilon pod názvem Cesamet) se v současnosti užívají u pacientů s rakovinou pouze k paliativní léčbě dávení a zvracení jakožto následků chemoterapie. K tomu přistupují v této léčbě jejich účinky, které zvyšují chuť k jídlu a odstraňují bolest. Kromě paliativních účinků jsou kanabinoidní látky potenciálními protinádorovými látkami, což vyplynulo z pokusů na pěstovaných buňkách a zvířecích modelech rakoviny. Kanabinoidy aplikované holým laboratorním myším s genetickou mutací potlačily růst různých typů nádorových štěpů z cizí tkáně jako karcinom plic (Munson et al., 1975), gliom (Galve-Roperh et al., 2000), epitelium štítné žlázy (Bifulco et al., 2001), lymfom (McKallip et al., 2002), karcinom kůže (Casanova et al., 2003), karcinom slinivky břišní (Carracedo et al., 2006a) a melanom (Blázquez et al., 2006). Nezbytnost přítomnosti kanabinoidních receptorů pro tyto protinádorové účinky byla prokázána.

Jelikož v tomto stručném článku nelze pojmut všechny druhy rakoviny, na něž by konopí a jeho produkty mohly působit léčivě, všimněme si alespoň – a to zase pouze stručně – jednoho druhu rakoviny – gliomů.

● 1 GLIOMY

Gliomy jsou nejčastějšími nádory mozkové tkáně, které vykazují histologickou, imunohistochemickou a ultrastrukturní gliální diferenciaci. Jde o benigní a maligní nádory odvozené z gliálních buněk: astrocytů, oligodendrocytů, astrocytů i oligodendrocytů a ependymocytů. Glioblastoma multiforme (astrocytom stupně IV) je nejběžnější a nejagresivnější typ primárního mozkového nádoru u člověka. Přežití je po stanovení diagnózy obvykle půl roku až rok. Současná běžná léčba tohoto nádoru je obvykle neúčinná a pouze paliativní, zahrnuje chirurgickou resekci a radioterapii. Proto je důležité vypracovat nové léčebné postupy, které s největší pravděpodobností budou zahrnovat kombinace několika léčebných postupů, aby klinické výsledky byly dostatečně výmluvné.

Bylo publikováno několik souborných referátů k tomuto tématu (Piomelli, 2000; Velasco et al., 2004; Guzmán, 2006; Velasco et al., 2007; Stella, 2010), které stojí za přečtení.

Vzorek lidského glioblastomu vykázal zhruba šestkrát nižší obsah N-acylethanolamidů, nežli je ve zdravém mozku (Maccarone et al., 2001). Glioblastomy byly charakterizovány zvýšenou hladinou N-acylethanolamidů (8krát), což zahrnovalo anandamid (17krát) a některé druhy N-acylfosfatidylethanolamidů (3 až 8krát) (Petersen et al., 2005).

Skutečnost, že kanabinoidní látky mohou hrát výraznou roli v léčbě nádorů, rozvířila hladinu vědeckého zkou-

mání problému. Kanabinoidy chrání astrocyty od ceramidem vyvolané citlivosti k oxidativnímu poškození a podporují názor, že tyto sloučeniny mohou hrát hlavní roli v gliu ochraně (Carracedo et al., 2004). Použití kanabinoidů inhibuje angiogenezi nádorů – exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, neúčinnějšího a všudypřítomného proangiogenního faktoru je výrazně snížena (Blázquez et al., 2003). Kanabinoidy vyvolaná inhibice produkce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a aktivace receptoru 2 vaskulárního endoteliálního růstového faktoru byla anulována farmakologickou blokadou biosyntézy ceramidu *in vivo* a *in vitro*. Změny byly úměrné změnám velikosti nádoru (Blázquez et al., 2004). Cílem kanabinoidů jsou gliomové buňky, které jsou podobné kmenovým. Podporují jejich diferenciaci a inhibují gliomogenezi. V gliomových buňkách je exprese kanabinoidních receptorů a stimulace kanabinoidy redukuje iniciaci gliomů *in vivo*, což je ve vzájemném vztahu se zvýšenou buněčnou diferenciací (Aguado et al., 2007).

McAllister se svými spolupracovníky prokázali, že THC snižuje buněčnou proliferaci a zvyšuje buněčnou smrt u lidských buněk glioblastoma multiforme (McAllister et al., 2005). THC výrazně ovlivňuje životaschopnost buněk glioblastoma multiforme a měl by být zahrnut spolu s dalšími kanabinoidy do budoucích studií glioblastoma multiforme a další možné léčby nádorů (Galanti et al., 2008). Při místním podání THC snížil tkáňové inhibitory exprese metaloproteinázy u myši se subkutánními gliomy. Kanabinoidy vyvolaná inhibice exprese tkáňového inhibitoru metaloproteinázy-1 u gliomů byla také zjevná u dvou pacientů s rekurentní glioblastoma multiforme (Blázquez et al., 2008a). Lokální podání THC snížilo expresi metaloproteinázy 2 v gliomech vyvolaných u myši (Blázquez et al., 2008b).

Studie, kterou vedl Duntsch, prokázala jak *in vivo*, tak *in vitro*, že KM-233 (syntetický derivát Δ^8 -THC) vykázal s minimální toxicitou účinnost proti lidským gliomovým liniím (Duntsch et al., 2006). Není bez zajímavosti, že amphiregulin, ligand receptoru epidermálního růstového faktoru, může vyvolávat rezistenci gliomových buněk k léčbě kanabinoidy (Lorente et al., 2009).

Jednou z nejzajímavějších a nejslibnějších oblastí současného výzkumu kanabinoidů je jejich schopnost kontrolovat a rozhodovat o buněčném přežití či smrti (Guzmán et al., 2001). Pokusy na C6.9 gliomových buňkách prokázaly, že jejich inkubace s kanabinoidy vyvolává apoptotickým mechanismem buněčnou smrt (Sanchez et al., 1998). THC a N-acetylsfingosin, buňkami prostupný analog ceramidu, vyvolává apoptózu u několika transformovaných neutrálních buněk, nikoliv však u primárních astrocytů či neuronů. Tento účinek je založen na aktivaci kanabinoidních receptorů a akumulaci proapoptického sfingolipidu ceramidu (amidu mastné kyseliny se sfingosinem) (Galve-Roperh et al., 2000; Gómez del Pulgar et al., 2002; Ogretmen a Han-

nun, 2004). Při protinádorovém účinku kanabinoidů hraje ceramid hlavní úlohu. Místní aplikace THC redukovala velikost nádoru vyvolaného intrakraniální inokulací C6 gliomových buněk u krys, což vedlo k úplné eradikaci gliomů a zvýšilo přežití u jedné třetiny zkoumaných krys (Galve-Roperh et al., 2000). Místní aplikace THC, WIN-55,212-2 či JWH-133 snížila růst nádorů odvozených jak od C6 gliomových buněk krys, tak i buněk glioblastoma multiforme, které byly získány z biopsií nádorů pacientů (Galve-Roperh et al., 2000; Sanchez et al., 2001). Byla identifikována řada genů, jejichž počet je při působení THC selektivně zvýšen u na kanabinoidy citlivých, nikoliv však u na kanabinoidy rezistentních gliomových buněk (Carracedo et al., 2006). Kanabinoidy podporují u různých modelů zranění přežití astrocytů (Gómez del Pulgar et al., 2002), oligodendrocytů (Molina-Holgado et al., 2002) a neuronů (Mechoulam et al., 2002). To napovídá, že antiproliferativní účinek kanabinoidů je zřejmě selektivní u mozkových nádorových buněk. Životaschopnost normálních mozkových buněk zůstává nedotčena, nebo je kanabinoidní stimulací dokonce podporována.

C6 gliomových buněk bylo při těchto výzkumech použito vícekrát. V současné době není zjevný univerzální mechanismus, s jehož pomocí rostlinné, syntetické a endogenní kanabinoidy ovlivňují životaschopnost buněk a proliferaci (Jacobsson et al., 2001). Selektivní aktivace CB₁ inhibuje u astroglálních buněk (C6 gliomové buňky krys) expresi iNOS proteinu a nadprodukcí NO (Esposito et al., 2001). Bylo prokázáno, že hojně užívané uptake inhibitory – AM404, VDM11, UCM707 a OMDM2, mají zhoubné účinky na životaschopnost C6 gliomových buněk, které jsou závislé na hustotě buněk (De Lago et al., 2006). Anandamid a 2-arachidonoylglycerol inhibují proliferaci C6 gliomových buněk, čemuž lze zabránit kombinací capsazepinu a antagonistů kanabinoidního receptoru. Byla porovnána účinnost capsazepinu a účinného a selektivnějšího antagonisty na vaniloidní receptor 1 (Fowler et al., 2003). Výsledky další práce ukazují, že jak THC, tak i syntetický kanabinoid HU-210 zvyšují rychlost oxidace glukózy na oxid uhličitý a začlenění glukózy do fosfolipidů a glykogenu u C6 gliomových buněk (Sánchez et al., 1997). Další autoři ukázali, že ošetření C6 gliomových buněk tetrahydrokanabinolem zvyšuje prostřednictvím kanabinoidních receptorů poškození buněk převážně jako výsledek oxidativního stresu. THC také snižuje vstřebávání glukózy, a zvyšuje tak buněčnou smrt (Goncharov et al., 2005).

Léčba lidských astrocytomů a gliomů kanabinoidy musí být vedena s opatrností vzhledem k možným vedlejším účinkům (Held-Feindt et al., 2006). Byla studována exprese CB₁ a CB₂ kanabinoidních receptorů, neurotrofinů NGF a NT-3 a jejich receptorů TrkA a TrkC u gliomů a endotelálních buněk (Calatozzolo et al., 2007). Imunoreaktivita CB₁ receptorů je u glioblastoma multiforme výrazně nižší a CB₂ receptorů výrazně vyšší (De Jesús et al., 2010). Bylo

referováno, že lidské buněčné linie maligního astrocytomu U373MG jsou citlivé pouze k vysokým koncentracím kanabinoidů (Widmer et al., 2008).

Nikdy nebylo pochyb o tom, že tam, kde hrají roli kanabinoidní receptory, jsou důležité i endokanabinoidní látky. Anandamid může vyvolávat antiproliferativní a apoptotický účinek u gliomových buněk U251 částečně vzrůstem *de novo* syntézy ceramidu (Chao et al., 2007). Lidské maligní gliomové buněčné linie, ve kterých je exprese jak kanabinoidních (CB₁ a CB₂), tak i vaniloidního receptoru, jsou citlivé na anandamid. Není bez zajímavosti, že apoptóza byla zprostředkována hlavně vaniloidním, a ne kanabinoidními receptory, které naopak vykazaly ochrannou roli (Contasot et al., 2004).

Byla realizována průzkumná fáze I klinické zkoušky, při které devíti pacientům s aktivně rostoucí recidivující glioblastoma multiforme, kterým nepomohl chirurgický zásah a radioterapie, byl THC podán přímo do nádoru (Guzmán et al., 2006). U dvou pacientů THC snížil proliferaci nádorových buněk a zvýšil jejich apoptózu. Průměrná hodnota přežití po chirurgické operaci recidivy nádoru byla 24 týdnů. Dva uvedení pacienti přežili přibližně jeden rok.

V současnosti sestávají strategie zaměřené na optimalizaci protirakovinné účinnosti kanabinoidů ze zvyšování stavu znalostí základních molekulárních mechanismů protinádorové účinnosti kanabinoidů, identifikace molekulárních faktorů odpovědných za odolnost nádorových buněk vůči protinádorové aktivitě kanabinoidů a návrhů nejnvhodnějších protinádorových kombinovaných terapií založených na kanabinoidech (Guzmán, 2011). „Podstata“ mechanismu smrti nádorových buněk vyvolané kanabinoidy je popsána (Carracedo et al., 2006b; Salazar et al., 2009). Pro protinádorovou aktivitu kanabinoidů je nezbytná autofagie, která má v nádorových buňkách dvojí roli – buněčnou smrt, nebo jejich přežití. Kanabinoidy stimulují buněčnou smrt vyvolanou autofagií (Salazar et al., pokračující výzkum, 2011; Hernández-Tiedra et al., pokračující výzkum, 2011).

Důležitá je identifikace molekulárních faktorů zodpovědných za odolnost nádorových buněk vůči kanabinoidní protinádorové aktivitě. Bylo charakterizováno 10 řad lidských gliomových buněk na základě jejich různé citlivosti k THC-indukované buněčné smrti (THC citlivé a THC rezistentní) a vybráno 20 genů jako potenciálních kandidátů k určení rezistence gliomových buněk k účinku kanabinoidů (Lorente et al., 2011). Exprese potenciálního tumor markeru midkinu (MDK) je spojena s rezistencí vůči kanabinoidní protinádorové aktivitě. MDK propůjčuje odolnost vůči kanabinoidní protinádorové aktivitě, a tak exprese MDK je spojena se špatnou prognózou pacientů s gliomy. V budoucnu by tak mohlo jít o cílenou léčbu pacientů s gliomy pomocí kanabinoidů.

Studium léčby gliomů se neomezilo pouze na aktivní tetrahydrokanabinol z konopí, ale je studován i další hlavní kanabinoid – kanabidiol (CBD). Tato potenciální protinádo-

rová látka může inhibovat migraci nádorových buněk (Vacani et al., 2005). Bylo ukázáno, že CBD je nadějnou nepsychoaktivní antineoplastickou látkou. U myši výrazně inhiboval růst implantovaných U87 lidských gliomových buněk (Massi et al., 2004). Autoři prokázali, že CBD spouští celulárním mechanismem apoptózu lidských gliomových buněk (Massi et al., 2006). CBD vyvolává inhibici růstu nádoru specifickou modulací dráhy prokancerogenní LOX a následně endokanabinoidního systému (Massi et al., 2008). Není bez zajímavosti, že CBD zvyšuje účinnost THC při léčbě glioblastomu (Marcu et al., 2010).

V současnosti se také plánují nejhodnější kombinální protinádorové léčby založené na kanabinoidech. Účinnost v léčbě maligních gliomů (stupeň IV astrocytom – glioblastoma multiforme) prokazuje perorální alkylační cytostatikum temozolomid (TMZ). Léčebný prospěch temozolomidu závisí na jeho schopnosti alkylace/metylace DNA, která se nejčastěji objevuje v N-7 nebo O-6 pozici zbylých částí guaninu. Tato metylace poškozuje DNA a vyvolává smrt nádorových buněk. Některé nádorové buňky jsou přesto schopné opravit tento druh poškození DNA, a tudíž zeslabit léčebnou účinnost TMZ expresí enzymu O⁶-methylguanin-DNA metyltransferázy (MGMT) nebo O⁶-alkylguanin alkyltransferázy (AGT nebo AGAT). MGMT tak vlastně propůjčuje odolnost vůči protinádorové aktivitě TMZ. Nádory s vysokou aktivitou MGMT jsou nádory chemorezistentní především vůči cytostatikům s alkylačním účinkem. Hladinu MGMT lze tedy považovat za prognostický indikátor, který poskytuje náhled na pravděpodobnost přežití pacienta v závislosti na daném indikátoru. MGMT je reparační enzym, zodpovědný za odstranění metylačních aduktů guaninu. Je prokázáno, že hypermetylace CpG ostrůvku MGMT je asociována s lepším přežitím pacientů s gliomem léčených alkylujícími látkami. Výhodnější v léčbě se jeví kombinace temozolomidu a kanabinoidů. Kanabinoidy umožňují účinnost TMZ na nádory, ve kterých je vysoká exprese MGMT. Podání kanabinoidů a TMZ orálně (žaludeční sondou) výrazně snižuje růst nádoru. THC zvyšuje cytotoxickou a protinádorovou aktivitu TMZ (Torres et al., 2011). Submaximální dávka THC + CBD zvyšuje protinádorovou aktivitu TMZ. Kombinální léčba by tak mohla být další nadějí v boji s touto nemocí.

Zdá se, že kanabinoidy jsou bezpečné a jejich potenciální nepříznivé účinky jsou v rozsahu těch, které jsou přípustné u jiné léčby, zvláště pak u léčby rakoviny. (Obrázek 1.)

● 2 ZÁVĚR

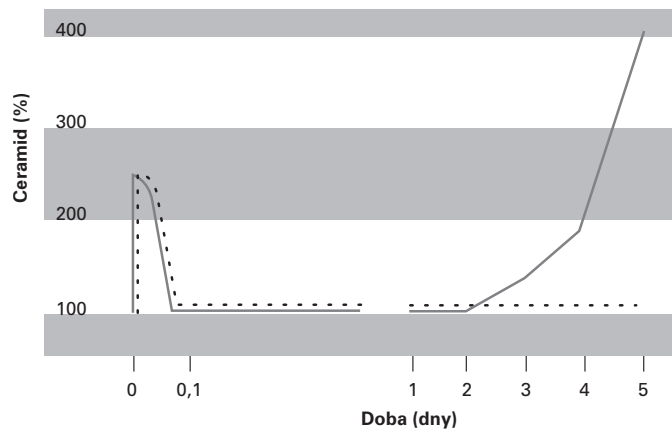
Vzhledem k tomu, že se pravděpodobně brzy bude používat marihuana v České republice jako lék, je třeba mít na takový lék samozřejmě přísné požadavky na pěstování, sklizeň a zpracování konopných rostlin a na kvalitu (důraz na hlavní aktivní kanabinoidy a homogenitu rostlinného materiálu) nejen surového materiálu (tj. vrcholků samičího květen-

ství konopí), ale i na z nich připravené léčebné přípravky a v nich obsažené léčivé látky. Důležitý je také způsob podání (kouření, vaporizace, perorálně extrakt či rostlinu v potravě, sublinguálně v oleji, orálně ve spreji či rektálně formou čípků), vlastní účinnost těchto přípravků a také jejich bezpečnost. S tím samozřejmě také souvisí vyčlenění lékařů zodpovědných za udělování licence nemocným k léčbě léčebným konopím, případné povolení pěstitelů konopí s licencí a zajištění analytické laboratoře (či laboratoří) k zjišťování kvality léčebného konopí. Pokud nemocný bude za léčebné konopí platit (pracovní skupina však doporučila úhradu léčby ze zdravotního pojištění), je třeba stanovit oficiální cenu jednotlivých přípravků, která bude veřejně známá.

Dnes je již každému jasné, že léčebné účinky konopí nejsou výmyslem jeho náruživých konzumentů a/nebo zastánců jeho legalizace. Zákon by měl umožnit užívat konopí a jeho produkty k léčebnému účelu a naopak trestat vývozce a dovozce nelegálních drog a jejich dealery. V celém systému použití léčebného konopí je také nutné identifikovat nejen ty pacienty, kterým může přinést užitek a pomoci jim v nemoci, nýbrž i ty, kteří by na tom mohli prodělat a kterým by mohlo uškodit.

V budoucnu půjde ruku v ruce s léčbou konopím také léčba pomocí agonistů a antagonistů vázajících se na kanabinoidní receptory. Prof. Mechoulam kdysi řekl, že „co dokáže THC, to dokáže i anandamid.“ Objev kanabinoidních receptorů a endogenních kanabinoidů přispěl k objasnění léčivých účinků konopí a jejich intenzivnímu výzkumu. Je známo, že když v roce 1921 kanadští vědci Fredrick Grant Banting, Charles Herbert Best, John James Richard Macleod a James Bertram Collip objevili inzulin, byl použit v klinické praxi již v lednu 1922. Když v roce 1935 Edward Calvin Kendall objevil kortizon, byl již v následujícím roce podán pacientům a stal se úspěšným lékem. Proto se zdá být překvapujícím, že látka vlastní tělu – anandamid – není dosud vyzkoušena či používána k léčebným účelům místo THC. Je to velice choulostivá otázka. Anandamid jsme objevili před 19 lety, 2-arachidonoyl glycerol před 16 lety a dosud nebyl oficiálně podán člověku ani anandamid ani 2-arachidonoyl glycerol. Dnes je každá látka před jejím podáním pacientovi důkladně zkoumána a takový výzkum si může finančně dovolit pouze farmaceutická firma.

Jak jsme již uvedli, používá se dnes konopí oficiálně pouze v paliativní léčbě, a to jen v několika málo státech. Paliativní léčba je také léčba. Pacient netrpí a netrpí celá jeho rodina, i když nemoc vlastně postupuje dále. Tato léčba prodlouží i život. Budou případy, kdy konopí nemoc vyléčí. Budou i případy, kdy se stav pacientalepší a budou také případy, kdy mu taková léčba vůbec nepomůže. Například v Izraeli ukončuje léčbu konopím dobrovolně zhruba deset procent nemocných, protože se při této léčbě buďto necítili dobře, nebo jim léčba nepomohla. Nebylo by správné dávat pacientům falešnou naději, že konopí pomůže každému.

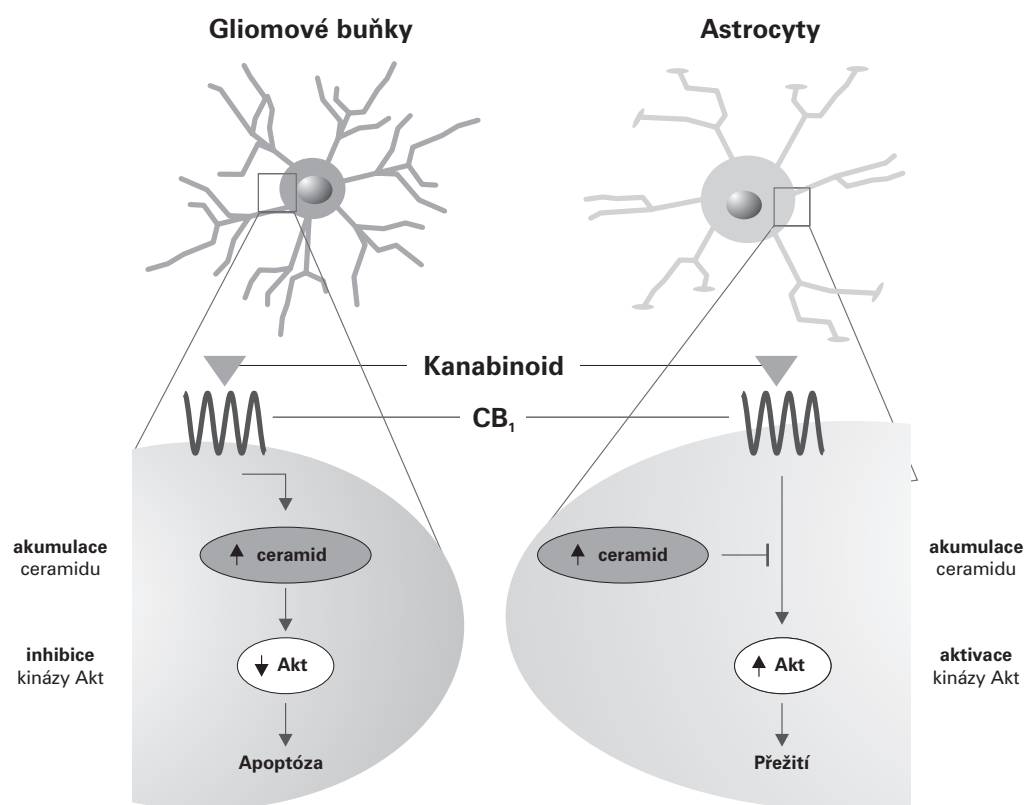


Obr. 1 / Fig. 1 (Guzmán, 2003)

Rozdílná kanabinoidní signalizace u přeměněných (gliomových) a nezměněných (astrocytů neboli astroglíí) gliových buněk

U gliomových buněk mohou kanabinoidy vyvolat dvě maxima ceramidu (plná čára). Ke krátkodobému maximu dochází prostřednictvím hydrolýzy sfingomyelinu a nemá souvislost s apoptózou. K dlouhodobému maximu dochází *de novo* syntézou ceramidu, je zapojeno do apoptózy a neobjevuje se u normálních astrocytů nebo u klonů gliomových buněk, které jsou rezistentní ke kanabinoidy vyvolané apoptóze (přerušovaná čára).

U gliomových buněk kanabinoidy vyvolaná akumulace ceramidu inhibuje Akt kinázu a vyvolává apoptózu, zatímco u normálních astrocytů kanabinoidy aktivují Akt kinázu a zabraňují ceramidem vyvolanou inhibici Akt kinázy, čímž podporují přežití. Není bez zajímavosti, že tato odolnost původních astrocytů ke kanabinoidem vyvolané *de novo* syntéze ceramidu a apoptóze je specifická, neboť vystavení těchto buněk jiným podnětům, jakými jsou příjem palmitátu nebo nedostatek séra vyvolává apoptózu prostřednictvím *de novo* syntézy ceramidu. Je proto docela možné, že kanabinoidní receptory regulují přežití buněk a buněčnou smrt rozdílně u přeměněných a nezměněných buněk.



Nejdále je ve výzkumu rakoviny a konopí skupina Manuela Guzmána ve Španělsku. Prokázali, že aktivní látka z marihuany (THC) likviduje rakovinné buňky a prakticky neovlivňuje (nebo téměř neovlivňuje) buňky zdravé. Intenzivně se na tom tedy pracuje. Některé druhy rakoviny mohou být spolehlivě zlikvidovány, a některé ne. Ale to pořád neznamená, že když se vyléčí z rakoviny jeden pacient, vyléčí se z ní i druhý. Přesto jsou velké naděje, že u určitého procenta pacientů bude THC léčit rakovinu, která vznikne v mozku, rakovinu prsu, tlustého střeva či rakovinu prosta-

ty. Tam vypadají studie velice nadějně. Vypadá to, že určité procento lidí se bude moci vyléčit. Ale zase, nevyléčí se všichni. Znovu opakují, bylo by chybné se domnívat, že se jedná o panaceum, které vyléčí vše, jak si myslí i někteří léčitelé. Samozřejmě, některé druhy rakoviny konopí vyléčí, ale ne každá odrůda konopí, ne všechny druhy rakoviny, ne u všech pacientů a ne ve všech stádiích nemoci.

LITERATURA / REFERENCES

- Aguado, T., Carracedo, A., Julien, B., Velasco, G., Milman, G., Mechoulam, R., Alvarez, L., Guzmán, M., Galve-Roperh, I. (2007). Cannabinoids induce glioma stem-like cell differentiation and inhibit gliomagenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 282, 6854–6862.
- Bifulco, M., Di Marzo, V. (2002). Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: a call for further research. *Nature Medicine*, 8, 547–550.
- Bifulco, K., Laezza, C., Portella, G., Vitale, M., Orlando, P., De Petrocellis, L., Di Marzo, V. (2001). Control by the endogenous cannabinoid system of rat oncogene-dependent tumor growth. *FASEB Journal*, 15, 2745–2747.
- Blázquez, C., Carracedo, A., Barrado, L., Real, P. J., Fernández-Luna, J. L., Velasco, G., Malumbres, M., Guzman, M. (2006). Cannabinoid receptors as novel targets for the treatment of melanoma. *FASEB Journal*, 20(14), 2633–2635.
- Blázquez, C., Carracedo, A., Salazar, M., Lorente, M., Egia, A., González-Feria, L., Haro, A., Velasco, G., Guzmán, M. (2008a). Down-regulation of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in gliomas: a new marker of cannabinoid antitumoral activity? *Neuropharmacology*, 54, 235–243.
- Blázquez, C., Casanova, M. L., Planas, A., del Pulgar, T. G., Villanueva, C., Fernández-Aceñero, M. J., Aragonés, J., Huffman, J. W., Jorcano, J. L., Guzmán, M. (2003). Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB Journal*, 17, 529–531.
- Blázquez, C., González-Feria, L., Álvarez, L., Haro, A., Llanos Casanova, M., Guzmán, M. (2004). Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Research*, 64, 5617–5623.
- Blázquez, C., Salazar, M., Carracedo, A., Lorente, M., Egia, A., González-Feria, L., Haro, A., Velasco, G., Guzmán, M. (2008b). Cannabinoids inhibit glioma cell invasion by down-regulating matrix Metalloproteinase-2 expression. *Cancer Research*, 68(6), 1945–52.
- Calatozzolo, C., Salmaggi, A., Pollo, B., Sciacca, F. L., Lorenzetti, M., Franzini, A., Boiardi, A., Broggi, G., Marras, C. (2007). Expression of cannabinoid receptors and neurotrophins in human gliomas. *Neurological Sciences*, 28, 304–310.
- Casanova, M. L., Blázquez, C., Martínez-Palacio, J., Villanueva, C., Fernández-Acenero, M. J., Huffman, J. W., Jorcano, J. L., Guzman, M. (2003). Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis *in vivo* by activation of cannabinoid receptors. *Journal of Clinical Investigation*, 111(1), 43–50.
- Carracedo, A., Geelen, M. J. H., Diez, M., Hanada, K., Guzmán, M., Velasco, G. (2004). Ceramide sensitizes astrocytes to oxidative stress: protective role of cannabinoids. *Biochemical Journal*, 380(2), 435–440.
- Carracedo, A., Gironella, M., Lorente, M., Garcia, S., Guzman, M., Velasco, G., Iovanna, J. L. (2006a). Cannabinoids induce apoptosis of pancreatic tumor cells via endoplasmic reticulum stress-related genes. *Cancer Research*, 66(13), 6748–6755.
- Carracedo, A., Lorente, M., Egia, A., Blázquez, C., Garcia, S., Giroux, V., Malicet, C., Villuendas, R., Gironella, M., Gonzalez-Feria, L., Piris, M. A., Iovanna, J. L., Guzman, M., Velasco, G. (2006b). The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell*, 9(4), 301–312.
- Chao, M., Xianhou, Y., Pucha, J., Zhihua, W., Zhiqiang, L., Changjun, C. (2007). Effects of anandamide on proliferation and apoptosis of human glioma U251 cell line. *Zhonghua Shiyuan Waike Zazhi*, 24(4), 468–470.
- Contassot, E., Wilmotte, R., Tenan, M., Belkouch, M.-C., Schnüriger, V., de Tribolet, N., Bourkhardt, K., Dietrich, P.-Y. (2004). Arachidonyl ethanolamide induces apoptosis of human glioma Cells through vanilloid receptor-1. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 63, 956–963.
- De Jesús, M. L., Hostalot, C., Garibi, J. M., Sallés, J., Javier Meana, J., Callado, L. F. (2010). Opposite changes in cannabinoid CB1 and CB2 receptor expression in human gliomas. *Neurochemistry International*, 56, 829–833.
- de Lamarck, J. B. (1785). *Encyclopédie Méthodique de Botanique*, vol. 1, pt. 2. Paris, France, pp. 694–695.
- De Lago, E., Gustafsson, S. B., Fernández-Ruiz, J., Nilsson, J., Jacobsson, S. O. P., Fowler, C. J. (2006). Acyl-based anandamide uptake inhibitors cause rapid toxicity to C6 glioma cells at pharmacologically relevant concentrations. *Journal of Neurochemistry*, 99, 677–688.
- Devane, W. A., Dysarz III, F. A., Ross, J. M., Melvin, L. S., Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 34(5), 605–613.
- Devane, W. A., Hanuš, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258, 1946–1949.
- Dunsch, C., Krishna Divi, M., Jones, T., Zhou, Q., Krishnamurthy, M., Boehm, P., Wood, W., Sills, A., Moore II, B. M. (2006). Safety and efficacy of a novel cannabinoid chemotherapeutic, KM-233, for the treatment of high-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 77, 143–152.
- Emboden, W. A. (1974). Cannabis – a polytypic genus. *Economic Botany*, 28, 304–310.
- Esposito, G., Izzo, A. A., Di Rosa, M., Iuvone, T. (2001). Selective cannabinoid CB1 receptor-mediated inhibition of inducible nitric oxide synthase protein expression in C6 rat glioma cells. *Journal of Neurochemistry*, 78, 835–841.
- Fowler, C. J., Jonsson, K.-O., Andersson, A., Juntunen, J., Järvinen, T., Vandevoorde, S., Lambert, D. M., Jerman, J. C., Smart, D. (2003). Inhibition of C6 glioma cell proliferation by anandamide, 1-arachidonoylglycerol, and by a water soluble phosphate ester of anandamide: variability in response and involvement of arachidonic acid. *Biochemical Pharmacology*, 66, 757–767.
- Galanti, G., Fisher, T., Kventzel, I., Shoham, J., Gallily, R., Mechoulam, R., Lavie, G., Amariglio, N., Rechavi, G., Toren, A. (2008). Delta⁹-Tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression by downregulation of E2F1 in human glioblastoma multiforme cells. *Acta Oncologica*, 47, 1062–1070.
- Galve-Roperh, I., Sánchez, C., Cortés, M. L., Gómez del Pulgar, T., Izquierdo, M., Guzmán, M. (2000). Anti-tumoral action of cannabinoids: Involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nature Medicine*, 6(3), 313–318.
- Gaoni, Y., Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 86, 1646–1647.
- Gómez del Pulgar, T., de Ceballos, M. L., Guzmán, M., Velasco, G. (2002). Cannabinoids protect astrocytes from ceramide-induced apoptosis through the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 277(39), 36527–36533.
- Gómez del Pulgar, T., Velasco, G., Sánchez, C., Haro, A., Guzmán, M. (2002). De novo-synthesized ceramide is involved in cannabinoid-induced apoptosis. *Biochemical Journal*, 363, 183–188.
- Guzmán, M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Reviews Cancer*, 3, 745–755.
- Guzmán, M. (2006). Cannabinoids: potential antitumoral agents? *Cannabinoids*, 1(2), 15–17.
- Goncharov, I., Weiner, L., Vogel, Z. (2005). Delta⁹-Tetrahydrocannabinol increases c6 glioma cell death produced by oxidative stress. *Neuroscience*, 134, 567–574.
- Guzmán, M. (2011). *Therapeutic potential of cannabinoids as anticancer drugs*. IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, September 8–10, 2011, University of Bonn, Germany, Abstracts, page 32.
- Guzmán, M., Duarte, M. J., Blázquez, C., Ravina, J., Rosa, M. C., Galve-Roperh, I., Sánchez, C., Velasco, G., González-Feria, L. (2006). A pilot clinical study of delta⁹-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British Journal of Cancer*, 95, 197–203.

DISKUSE

- Guzmán, M., Sanchez, C., Galve-Roperh, I. (2001). Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. *Journal of Molecular Medicine*, 78(11), 613–625.
- Hanuš, L. O. (2009). Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo)cannabinoids. *Medicinal Research Reviews*, 29(2), 213–271.
- Held-Feindt, J., Dörner, L., Sahan, G., Mehdorn, H. M., Mentlein, R. (2006). Cannabinoid receptors in human astroglial tumors. *Journal of Neurochemistry*, 98, 886–893.
- Jacobsson, S. O. P., Wallin, T., Fowler, C. J. (2001). Inhibition of rat C6 glioma cell proliferation by endogenous and synthetic cannabinoids. Relative involvement of cannabinoid and vanilloid receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 299, 951–959.
- Linnaeus, C. (1753). *Species Plantarum* 2: 1027. *Salvius*, Stockholm. (Facsimile edition, 1957–1959. Ray Society, London, U.K.)
- Lorente, M., Carracedo, A., Torres, S., Natali, F., Egia, A., Hernández-Tiedra, S., Salazar, M., Blázquez, C., Guzmán, M., Velasco, G. (2009). Amphiregulin is a factor for resistance of glioma cells to cannabinoid-induced apoptosis. *Glia*, 57, 1374–1385.
- Lorente, M., Torres, S., Salazar, M., Carracedo, A., Hernández-Tiedra, S., Rodríguez-Fornés, F., García-Taboada, E., Meléndez, B., Mollejo, M., Campos-Martín, Y., Lakatos, S. A., Barcia, J., Guzmán, M., Velasco, G. (2011). Stimulation of the midkine/ALK axis renders glioma cells resistant to cannabinoid antitumoral action. *Cell Death and Differentiation*, 18, 959–973.
- Maccarrone, M., Attinà, M., Cartoni, A., Bari, M., Finazzi-Agrò, A. (2001). Gas chromatography-mass spectrometry analysis of endogenous cannabinoids in healthy and tumoral human brain and human cells in culture. *Journal of Neurochemistry*, 76, 594–601.
- Marcu, J. P., Christian, R. T., Lau, D., Zielinski, A. J., Horowitz, M. P., Lee, J., Pakdel, A., Allison, J., Limbad, C., Moore, D. H., Yount, G. L., Desprez, P.-Y., McAllister, S. D. (2010). Cannabidiol enhances the inhibitory effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9(1), 180–189.
- Massi, P., Vaccani, A., Bianchessi, S., Costa, B., Macchi, P., Parolaro, D. (2006). The non-psychoactive cannabidiol triggers caspase activation and oxidative stress in human glioma cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63, 2057–2066.
- Massi, P., Vaccani, A., Ceruti, S., Colombo, A., Abbracchio, M.P., Parolaro, D. (2004). Antitumor effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308, 838–845.
- Massi, P., Valenti, M., Vaccani, A., Gasperi, V., Perletti, G., Marras, E., Fezza, F., Maccarrone, M., Parolaro, D. (2008). 5-Lipoxygenase and anandamide hydrolase (FAAH) mediate the antitumor activity of cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid. *Journal of Neurochemistry*, 104, 1091–1100.
- McAllister, S. D., Chan, C., Taft, R. J., Luu, T., Abood, M. E., Moore, D. H., Aldape, K., Yount, G. (2005). Cannabinoids selectively inhibit proliferation and induce death of cultured human glioblastoma multiforme cells. *Journal of Neuro-Oncology*, 74, 31–40.
- McKallip, R. J., Lombard, C., Fisher, M., Martin, B. R., Ryu, S., Grant, S., Nagarkatti, P. S., Nagarkatti, M. (2002). Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease. *Blood*, 100, 627–634.
- Mechoulam, R., Spatz, M., Shohami, E. (2002). Endocannabinoids and neuroprotection. *Sci. STKE* RE5.
- Molina-Holgado, E., Vela, J. M., Arevalo-Martin, A., Almazan, G., Molina-Holgado, F., Borrell, J., Guaza, C. (2002). Cannabinoids promote oligodendrocyte progenitor survival: involvement of cannabinoid receptors and phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling. *Journal of Neuroscience*, 22(22), 9742–9753.
- Munson, A. E., Harris, L. S., Friedman, M. A., Dewey, W. L., Carchman, R. A. (1975). Antineoplastic activity of cannabinoids. *Journal of the National Cancer Institute*, 55(3), 597–602.
- Oğretmen, B., Hannun, Y. A. (2004). Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Cancer*, 4(8), 604–616.
- Petersen, G., Moesgaard, B., Schmid, P. C., Schmid, H. H. O., Broholm, H., Kosteljanetz, M., Hansen, H. S. (2005). Endocannabinoid metabolism in human glioblastomas and meningiomas compared to human non-tumour brain tissue. *Journal of Neurochemistry*, 93, 299–309.
- Piomelli, D. (2000). Pot of gold for glioma therapy. *Nature Medicine*, 6, 255–256.
- Ross, S. A., Slade, D., Ahmed, S. A., Radwan, M. M., ElSohly, M. A. (2008). New cannabinoids from high potency *Cannabis sativa*. 18th Annual Symposium of the ICRC, Aviemore, Scotland, June 25–29, 2008; Abstracts, p. P141.
- Salazar, M., Carracedo, A., Salanueva, I. J., Hernandez-Tiedra, S., Lorente, M., Egia, A., Vazquez, P., Blázquez, C., Torres, S., Garcia, S., Nowak, J., Fimia, G. M., Piacentini, M., Ceconi, F., Pandolfi, P. P., Gonzalez-Feria, L., Iovanna, J. L., Guzmán, M., Boya, P., Velasco, G. (2009a). Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *Journal of Clinical Investigation*, 119, 1359–1372.
- Sanchez, C., de Ceballos, M. L., Gomez del Pulgar, T., Rueda, D., Corbacho, C., Velasco, G., Galve-Roperh, I., Huffman, J. W., Ramon y Cajal, S., Guzman, M. (2001). Inhibition of glioma growth *in vivo* by selective activation of the CB2 cannabinoid receptor. *Cancer Research*, 61(15), 5784–5789.
- Sanchez, C., Galve-Roperh, I., Canova, C., Brachet, P., Guzman, M. (1998). Δ^9 -tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells. *FEBS Letters*, 436(1), 6–10.
- Sánchez, C., Velasco, G., Guzmán, M. (1997). Δ^9 -tetrahydrocannabinol stimulates glucose utilization in C6 glioma cells. *Brain Research*, 767, 64–71.
- Schultes, R. E. (1970). Random thoughts and queries on the botany of Cannabis. In: Joyce C. R. B. and Curry S. H. (eds), *The Botany and chemistry of cannabis*. J. & A. Churchill, London, pp. 11–38.
- Schulte, R. E., Hofmann, A. (1980). *Botany and chemistry of hallucinogens*. C. C. Thomas, Springfield, Illinois, pp. 82–116.
- Schultes, R. E., Klein, W. M., Plowman, T., Lockwood, T. E. (1974). Cannabis: an example of taxonomic neglect. *Harvard University Botanical Museum Leaflets*, 23, 337–367.
- Stella, N. (2010). Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes and astrocytomas. *Glia*, 58, 1017–1030.
- Štantavý, F. (1964). Notes on the structure of cannabidiol compounds. *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis, Facultatis Medicae*, 35, 5–9.
- Torres, S., Lorente, M., Rodríguez-Fornés, F., Hernández-Tiedra, S., Salazar, M., García-Taboada, E., Barcia, J., Guzmán, M., Velasco, G. (2011). A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Molecular Cancer Therapeutics*, 10(1), 90–103.
- Vaccani, A., Massi, P., Colombo, A., Rubino, T., Parolaro, D. (2005). Cannabidiol inhibits human glioma cell migration through a cannabinoid receptor-independent mechanism. *British Journal of Pharmacology*, 144, 1032–1036.
- Velasco, G., Carracedo, A., Blázquez, C., Lorente, M., Aguado, T., Haro, A., Sanchez, C., Galve-Roperh, I., Guzmán, M. (2007) Cannabinoids and gliomas. *Molecular Neurobiology*, 36(1), 60–67.
- Velasco, G., Galve-Roperh, I., Sánchez, C., Blázquez, C., Guzmán, M. (2004). Hypothesis: cannabinoid therapy for the treatment of gliomas? *Neuropharmacology*, 47, 315–323.
- Widmer, M., Hanemann, C. O., Zajicek, J. (2008). High concentrations of cannabinoids activate apoptosis in human U373MG glioma cells. *Journal of Neuroscience Research*, 86, 3212–3220.