

Cannabinoidsäuren: medizinischer Nutzen von CBDa und THCa

Während CBD und THC im Allgemeinen als die medizinische Kraft der Pflanze betrachtet werden, möchten wir uns in diesem Artikel an die neuesten Erkenntnisse über die Vorteile von zwei Cannabinoidsäuren wenden: THCa und CBDa.

Phytocannabinoide im Wachstum von Cannabispflanzen Im Jahr 1963 isolierte eine von Dr. R. Mechoulam geleitete Forschungsgruppe die chemische Struktur von CBD. Ein Jahr später gelang es der gleichen Gruppe schließlich, auch THC zu isolieren und seine genaue Struktur aufzuklären.

Einige Jahre später stellte die Gruppe fest, dass für ein besseres Verständnis der Biogenese von Cannabinoiden, die Isolierung und Einstufung aller Cannabinoidsäuren[3] notwendig ist. Neben Cannabidiolsäure konnte auch die Cannabinolsäure und die Cannabigelsäure identifiziert werden. Des Weiteren wurden zwei Δ^9 -THC-Säuren, A[4] und B, sowie Δ^8 -THC-Säure und Cannabielsäure klassifiziert.

Danach wurde eine Vermutung über die Biogenese von Cannabinoiden in der Pflanze veröffentlicht. Die Forschungsgruppe ging von der Möglichkeit aus, dass einige der natürlichen neutralen Cannabinoide Artefakte sind, die durch verschiedene Prozesse gebildet werden: Decarboxylierung, Oxidation (Cannabielsäure), photochemische Cyclisierung (Cannabicyclol)) oder Isomerisierung (Δ^8 -THC und Δ^8 -THC-Säure) anderer Bestandteile[5].

Cannabinoidsäuren: THCa und CBDa

Die beiden wichtigsten Cannabinoide THC und CBD sind in der Cannabispflanze nicht in neutraler Form vorhanden. Während des Wachstums der Pflanze zeigen sie sich in ihrer Säureform als THCa und CBDa. Sobald diese sauren Cannabinoide erhitzt werden, findet eine chemische Reaktion statt, die als „Decarboxylierung“, oder allgemeiner als Aktivierung, bezeichnet wird.

Durch das Erhitzen werden diese beiden Cannabinoide in THC und CBD umgewandelt. Dieser Erhitzungsprozess tritt beim Rauchen, Verdampfen und dem Erhitzen einer Mischung aus Butter und Cannabis auf. Zu einem gewissen Grad entsteht dieser Prozess auch beim Trocknungsprozess der Pflanze.

Bei THC sorgt die Aktivierung der THC-Säure, um eine decarboxylierte Form zu erhalten, für die psychoaktive Wirkung[6] des TCH's. Beim Konsum von THC-Säure wird kein „High“ hervorgerufen, da die Wirkung auf den Körper keine psychotropen Effekte verursacht. Bei der Decarboxylierung ändert das Molekül seine Struktur, indem es ein Kohlenstoffmolekül und zwei Sauerstoffmoleküle zu seiner Säurezusammensetzung hinzufügt. Diese Umwandlung wandelt Cannabinoidsäuren in einen neutralen

Zustand um, der mit CB-1- und CB-2-Rezeptoren interagiert und psychoaktive Wirkungen hervorruft, die meistens mit der oralen Aufnahme oder dem Rauchen von Cannabis in Verbindung gebracht werden.

Während wir nun die psychoaktiven und therapeutischen Vorteile neutraler Cannabinoide verstehen, stellt sich die Frage: Wie interagiert das ursprüngliche Säuremolekül mit dem menschlichen Körper?

THCa und CBDa – medizinische Vorteile

Wenn es um solche fortgeschrittenen physiopathologischen Konzepte geht, ist es einfacher, einen Blick auf die Wirkungsweise dieser Säureverbindungen in der Natur zu werfen.

Sobald die Cannabispflanze ihre Reife erreicht hat, reichert sich THCa entlang der Blüten und Blätter in hohen Konzentrationen an. Zweck ist es, den Zelltod, auch bekannt als Nekrose, zu induzieren, indem ein Weg durch die Mitochondrienmembran von Zellen geschaffen wird. Dieser Vorgang hält die reife Pflanze gesund, indem tote, sterbende oder beschädigte Zellen eliminiert werden.

Menschen haben einen ähnlichen Mechanismus, bezogen auf den programmierten Zelltod[7]. Dieser Begriff wird häufig im Bezug auf Krebs verwendet, da hier ein Fehler beim programmierten Zelltod dazu führt, dass erkrankte Zellen aktiv bleiben. Die Vermehrung dieser erkrankten Zellen kann dann zu Krebs führen. Zwar ist dies eine wichtige Erkenntnis, jedoch ist noch nicht vollständig geklärt, wie diese Cannabinoide die menschliche Gesundheit unterstützen. Daher sind weitere Studien zu THCa erforderlich.

Bislang ist bekannt, dass Cannabinoidsäuren mit Cannabinoidrezeptoren nicht zu interagieren scheinen. THCa und CBDa greifen in das menschliche Endocannabinoid-System ein, indem sie die Effizienz von vier Hauptfunktionen ändern: COX-1-Freisetzung, COX-2-Inhibierung, TNF-Alpha-Inhibierung, Interleukin-10-Freisetzung[8]. Letztendlich bedeutet dies, dass diese Cannabinoide aktiv die Fähigkeit unseres eigenen Körpers unterstützen, Entzündungen zu reduzieren, das Immunsystem zu stärken, die Leistungsfähigkeit zu steigern und Schmerzen insgesamt deutlich zu senken.

Obwohl umfangreiche Forschungen zu CBDa fehlen, legen vorläufige Beweise im Labor nahe, dass CBDa in vier verschiedenen therapeutischen Bereichen helfen kann. Diese schließen ein:

Entzündungen

Übelkeit und Erbrechen

Epilepsie

Angst

CBDa gegen Entzündungen

Laboruntersuchungen in vitro haben gezeigt, dass CBDa aufgrund der Hemmung der COX-2-Aktivität (Cyclooxygenase) potenziell entzündungshemmende Eigenschaften besitzt.[9] COX-2 wird von an Entzündungen beteiligten Zellen exprimiert und bildet sich als Isoform heraus, die hauptsächlich für die Synthese von Prostanoiden (PG – eine Gruppe komplexer Fettsäuren) verantwortlich ist. Diese sind an akuten und chronischen Entzündungszuständen pathologischer Prozesse beteiligt.[10]

Klassische nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) hemmen sowohl die Aktivität von COX-1 als auch von COX-2. Die Hemmung der COX-2-abhängigen PG-Synthese ist für die entzündungshemmenden und analgetischen Wirkungen von NSAIDs verantwortlich, während die Unterdrückung von COX-1 zu vielen unerwünschten Nebenwirkungen führen kann.

Es wurde daher angenommen, dass spezifische Inhibitoren für das COX-2-Enzym, ähnlich wie bei klassischen NSAIDs, ideale therapeutische Wirkungen haben könnten, ohne irgendwelche nachteiligen Wirkungen hervorzurufen, die durch die Hemmung der COX-1-Aktivitäten entstehen.

CBDa gegen Übelkeit und Erbrechen

Mehrere Studien konnten auch die Wirkung von CBD bei der Verringerung von Übelkeit und Erbrechen durch indirekten Agonismus von 5-HT_{1A}-Rezeptoren im Hirnstamm zeigen.[11] CBDa hemmt das durch Übelkeit hervorgerufene Verhalten bei Ratten, indem es die Aktivierung von 5-HT_{1A}-Rezeptoren fördert, interessanterweise bei einer niedrigeren Konzentration als CBD.

Es wird auch notwendig sein herauszufinden, wie CBDa die Verstärkung der Aktivierung des 5-HT_{1A}-Rezeptors induziert. Dies könnte durch in vitro Experimente mit 5-HT_{1A}-transfizierten Zellen, die keine anderen Rezeptortypen exprimieren, untersucht werden. Darüber hinaus hat CBDa die Fähigkeit gezeigt, sowohl gift- als auch bewegungsinduziertes Erbrechen in Spitzmäusen zu unterdrücken.

CBDa als Antiepileptikum

In einem 2015 von GW Pharma[12] angemeldeten Patent wurde der Anti-Anfalls-Effekt von CBDa untersucht und erläutert. Das Unternehmen verfügte bereits über ein CBD-basiertes Medikament zur Behandlung seltener Arten von Epilepsie, wie das Dravet-Syndrom. Jedoch wurden einige Einschränkungen festgestellt, wie die schlechte Bioverfügbarkeit des Produkts und die hohe Dosierungsmenge bei der Verabreichung.

CBDa kann bei Angstzuständen und Depressionen helfen

Die angstlösenden Wirkungen von CBD konnten in vielen Studien zu Menschen mit sozialer Angst und Depressionen identifiziert werden. Wie CBD aktiviert auch CBDa den Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptor, der ebenfalls dafür bekannt ist, das Gefühl von Wohlbefinden und Angstzuständen hervorzurufen. In einer Studie mit Ratten, veröffentlicht von der europäischen Neuropsychopharmakologie[13], wurde gezeigt, dass CBDa bei Dosen, die 10-100 Mal kleiner sind als CBD, antidepressive Wirkungen hervorrief. Jedoch sind weitere Untersuchungen am Menschen erforderlich.

Cannabinoidsäuren bei Krebsbehandlung

CBDa hat kürzlich Möglichkeiten aufgezeigt, das Krebswachstum zu hemmen. Die Verbindung zwischen Krebs und der Säureform von CBD wurde in einer Studie von 2012 an Brustkrebszellen gezeigt.[14] In dieser Studie wurde erklärt, dass CBDa durch die Unterdrückung des COX-2-Enzyms, einem wichtigen Anstifter der Brustkrebsmetastasierung (sowie anderer Formen von Tumoren), am Krebswachstum beteiligt sein kann.[15]

In ähnlicher Weise haben sowohl THCa als auch CBDa (Cannabinoidsäuren) ihre entzündungshemmenden Wirkungen gezeigt, die sie zu einem potenziellen Krebskiller machen. Eine schwedische Studie aus dem Jahr 2011 zur Bewertung von sechs verschiedenen Cannabinoiden[16], einschließlich ihrer Säureformen, ergab, dass alle sechs Substanzen zusammen einen starken Einfluss auf die Entzündungsprozesse in Kolonkarzinomzelllinien im Labor ausüben. Sie haben gezeigt, dass sie durch die Interferenz mit dem Entzündungsprozess die Proliferation von Krebszellen hemmen können.

Während die tatsächliche Wirksamkeit von THCa und CBDa noch untersucht wird, ist der Einsatz dieser sauren Cannabinoide in der modernen Cannabisbranche vielversprechend und für Forscher und Cannabis-Experten eine Untersuchung wert.

Die bestehende Forschung zum medizinischen Nutzen von CBDa und THCa (Cannabinoidsäuren), insbesondere in Bezug auf Entzündungen und Krebs, lässt bereits große Hoffnungen für diejenigen aufkommen, die sich mit Cannabis-Behandlungen ohne psychoaktiven Wirkungen befassen wollen. Mit mehr Forschung über die gesamte Cannabis-Pflanze und nicht nur über CBD und THC in neutraler Form

wird ein besseres Verständnis aller in der Natur vorkommenden Cannabinoide hoffentlich weitere Methoden ermöglichen, die auf medizinischem Cannabis basieren.

Studien:

[1] Mechoulam R, Gaoni Y. The isolation and structure of cannabinolic, cannabidiolic and cannabigerolic acids. *Tetrahedron*. 1965;21:1223–1229. [PubMed]

[2] Gaoni Y., Mechoulam R. (1964) Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 86: 1646–1647 [Ref list]

[3] ElSohly, M. A., and Slade, D. (2005). Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*. 78, 539–548. doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.011 [PubMed Abstract]

[4] Guillermo Moreno-Sanz (2016). Cannabis and Cannabinoid Research. Volume 1, issue 1
<https://doi.org/10.1089/can.2016.0008>

[5] Sirikantaramas, S., Taura, F., Morimoto, S., and Shoyama, Y. (2007). Recent advances in Cannabis sativa research: biosynthetic studies and its potential in biotechnology. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 8, 237–243. doi: 10.2174/138920107781387456 [PubMed Abstract]

[6] Kerstin Iffland, Michael Carus and Dr. med. Franjo Grotenhermen (2016). Decarboxylation of Tetrahydrocannabinolic acid (THCA) to active THC. European Industrial Hemp Association (EIHA).

[7] Guillermo Moreno-Sanz (2016). Can You Pass the Acid Test? Critical Review and Novel Therapeutic Perspectives of Δ^9 -Tetrahydrocannabinolic Acid A. Cannabis and Cannabinoids Research, Volume 1 issue 1 <https://doi.org/10.1089/can.2016.0008>

[8] Angelo A. Izzo, Francesca Borrelli, Raffaele Capasso, Vincenzo Di Marzo and Raphael Mechoulam. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. <https://doi:10.1016/j.tips.2009.07.006>

[9] Shuso Takeda, Koichiro Misawa, Ikuo Yamamoto, and Kazuhito Watanabe (2008). Cannabidiolic Acid as a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitory Component in Cannabis. Vol. 36, No. 9 The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics 20909/3374428. *DMD* 36:1917–1921, 2008

[10] Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem.* 2000;69:145–182. [PubMed]

[11] Cluny NL, Naylor RJ, Whittle BA, Javid FA. The effects of cannabidiol and tetrahydrocannabinol on motion-induced emesis in *Suncus murinus*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;103:150–156.[PubMed]

[12] Colin Stott, Nicholas Jones, Robin Williams, Benjamin Whalley (2017). Use of cannabinoids in the treatment of epilepsy. International Publication Number: WO 2017/025712

[13] L. Shbiro, D. Hen-Shoval, N. Hazut, G. Zalsman, R. Mechoulam, A. Weller, G. Shoval (2017). Anti-depressant-like effects of cannabidiol and cannabidiolic acid in genetic rat models of depression. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 27, Supplement 4, pages S783-S784, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(17\)31426-8](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(17)31426-8)

[14] Takeda S, Okajima S, Miyoshi H, Yoshida K, et al. (2012). Cannabidiolic acid, a major cannabinoid in fiber-type cannabis, is an inhibitor of MDA-MB-231 breast cancer cell migration. *Toxicology Letters*, 214(3): 314-9. DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.08.029

[15] Takeda S, Okajima S, Miyoshi H, Yoshida K, Okamoto Y (2012). Cannabidiolic acid, a major cannabinoid in fiber-type cannabis, is an inhibitor of MDA-MB-231 breast cancer cell migration. DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.08.029.

[16] Ruhaak LR, Felth J, Karlsson PC, Rafter JJ, Verpoorte R, Bohlin L. (2011). Evaluation of the cyclooxygenase inhibiting effects of six major cannabinoids isolated from *Cannabis sativa*. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 34(5):774-8