

צמח הקנאביס - גידול חדש לרפואה מודרנית

ד"ר נירית ברנשטיין

המכון למדעי הקרקע, המים והסביבה, מכון וולקני

שונות בין שלושת תתי-המין יצרו אלפי טיפוסים/זנים/קווים של צמחי קנאביס הנבדלים זה מזה במופע הצמח (מורפולוגיה) ובהרכב הכימי, באופן שכיום אי אפשר לדעת בוודאות לגבי כל אחד מהם מה מקורו הגנטי.

מה בין HEMP לקנאביס רפואי?

קיימים שני טיפוסים עיקריים של קנאביס שהאנושות משתמשת בהם משחר ההיסטוריה: הֶמֶפּ (HEMP) וקנאביס רפואי. שלושת תתי-המין, וכל טיפוס קנאביס המוכרים היום, הם צאצאי אב קדמון של קנאביס סאטיבה אשר מקורו במזרח אסיה. במקביל להתפתחות הטיפוסים הרפואיים (Drug-type) המכילים בד"כ ריכוזים גבוהים יחסית של קנבינואידים וביניהם החומר הפסיכואקטיבי THC, התפתח מהאב הקדמון גם טיפוס שונה המכונה המפ. צמחי ההמפ מכילים כמות

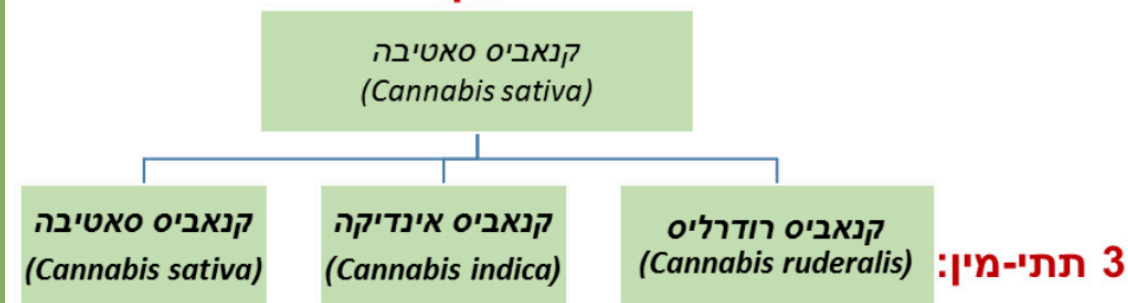
י אני?

מ

הקנאביס הוא צמח חד-שנתי דו-ביתי, אשר ההאבקה בו מתרחשת ע"י רוח. מין הקנאביס (*Cannabis sativa*) שייך למשפחת הקנאביים (*Cannabaceae*) המשתייכת לסדרת הוורדנאים (*Rosales*). הגישה הרווחת כיום לגבי הטקסונומיה של הקנאביס היא שהמין קנאביס סאטיבה (*Cannabis sativa*) כולל שלושה תתי-מין: קנאביס סאטיבה (*Cannabis sativa*), קנאביס אינדיקה (*Cannabis indica*) וקנאביס רודרליס (*Cannabis ruderalis*) (איור 1). זה מעט מבלבל מכיוון ששם המין זהה לשמו של אחד מתתי-המין. קיימות גישות שונות לגבי הטקסונומיה של הקנאביס וייתכן שמידע חדש ממחקרים גנטיים עדכניים יסייע להבהיר את העניין.

שלושת תתי-המין נבדלים במופע הצמח ובצורת העלים, הבדלים הנובעים כנראה ממקורם הגאוגרפי. הכלאות

מין:



איור 1: המין קנאביס סאטיבה נחלק לשלושה תתי-מין: קנאביס סאטיבה, קנאביס אינדיקה וקנאביס רודרליס

טרפנים ופלבנואידים הם חומרים נדיפים, ארומטיים, המצויים בצמחים רבים. הם הגורמים לריח האופייני של פירות ופרחים, וגם לריח האופייני של זני הקנאביס השונים. בעולם הצמחים מוכרים אלפי טרפנים ופלבנואידים, ובקנאביס זהו מספר מאות. גם לטרפנים ולפלבנואידים פעילות רפואית, ולחלקם השפעה אנטגוניסטית (מעכבת) או סינרגיסטית (מגבירה) על פעולת הקנבינואידים. לחומרים בודדים בקנאביס יש השפעה רפואית שונה או פחותה מאשר למיצוי מהחומר הצמחי, זאת עקב יחסי הגומלין בין החומרים הפעילים השונים בצמח. תופעה זו מכונה "אפקט הפמליה" (Entourage Effect). לכן, מאפשרים לחולים להשתמש בחומר הצמחי עצמו, או במיצויים ממנו, ולא בתרופות המכילות חומר יחיד או חומרים בודדים מרכיבי הקנאביס. עם התפתחות הידע הרפואי בדבר השפעות הקנאביס ייתכן שניתן יהיה לזהות פעילות מועילה של צירופי מרכיבים שונים בקנאביס הרפואי למחלות שונות, ולנצל את הידע הזה לפיתוח תרופות ייעודיות למחלות ספציפיות המורכבות רק ממרכיבים אלו.

גדולה של סיבים בגבעול, וחלקים חיצוניים ופנימיים של הגבעול יכולים להיות מנוצלים ליצירת חבלים, בדים, ביופלסטיק וחומרים דמויי בטון המשמשים לבנייה ירוקה ועוד. הם מכילים אך כמות קטנה של THC. בגלל תכולת הסיבים הגבוהה והשימושים התעשייתיים של ההמפ, הוא מכונה גם קנאביס לסיבים (Fiber-type) או קנאביס תעשייתי (Industrial type) (Tourangeau, 2015; Keller, 2013). נמצאו עדויות ארכאולוגיות מלפני למעלה מ-10,000 שנה לשימוש בהמפ ליצירת חבלים.

על אף שצמח הקנאביס הוא גידול ותיק שהאנושות עושה בו שימוש זה אלפי שנים, מגבלות חוקיות החלות על גידולו ועל המחקר בו מקשות על איסוף ידע חדש. ישראל מובילה בעולם בחקיקה בתחום הקנאביס הרפואי, וכפועל יוצא גם במחקר ובפיתוח.

הפוטנציאל הרפואי של הקנאביס הרפואי מקורו בהרכב הכימי

הפוטנציאל הרפואי של צמח הקנאביס מקורו במגוון הרב של חומרים כימיים המצויים בו. הקנאביס מכיל כ-500 חומרים כימיים בעלי פוטנציאל להשפעה רפואית. מרבית החומרים האלו משויכים לשלוש קבוצות כימיות: **קנבינואידים, טרפנים, ופלבנואידים** (איור 2). **הקנבינואידים** ייחודיים כמעט אך ורק לצמח הקנאביס. שני הקנבינואידים הראשיים הם Δ^9 -THC (tetrahydrocannabinol), המכונה בקיצור THC, ו-Canabidiol, המכונה בקיצור CBD. THC הוא החומר היחיד בעל פעילות פסיכואקטיבית בקנאביס ובלעדיו לא היו לצמח הקנאביס השפעות פסיכואקטיביות. הקנבינואיד הראשי השני, CBD, מעורר לאחרונה עניין רב בגלל ההשפעות הרפואיות שלו אשר אינן מלוות בפעילות פסיכואקטיבית. קנבינואידים ראשיים נוספים מצמח הקנאביס נחקרים כיום רבות, ועימם נמנים tetrahydrocannabivarin (THCV), cannabigerol (CBG), cannabichromen (CBC) ו-cannabinol (CBN). עד היום זהו בקנאביס כ-150 קנבינואידים (Andre et al., 2016).

מרבית הפעילות הביולוגית של הקנבינואידים מקורה בקשר למערכת האנדוקנבינואידית בגוף האדם. חלק מהקנבינואידים נקשרים לקולטנים של מערכת זו ובאמצעותה מחוללים את השפעתם. הקנבינואידים הנוצרים בצמח הקנאביס מכונים פייטוקנבינואידים (פיטו=צמח), ובגוף האדם נוצרים אנדוקנבינואידים (אנדו=פנימי). הפייטוקנבינואידים שונים מבחינה כימית מהאנדוקנבינואידים, אך לשתי קבוצות החומרים הללו יש יכולת להיקשר לקולטנים של המערכת האנדוקנבינואידית בגופנו. המערכת האנדוקנבינואידית מעורבת בתהליכים פיזיולוגיים רבים בגוף האדם, ביניהם תאבון, תחושת כאב, מצב רוח, זיכרון, דלקת, ומטבוליזם של אנרגיה (Di Marzo and Piscitelli, 2015).

הפעילות הביולוגית של קנאביס רפואי נובעת מהשחקנים העיקריים

(מטבוליטים משניים)

פלבנואידים
(מספר מאות)

טרפנים
(מספר מאות)

קנבינואידים
(150)

איור 2: החומרים בעלי הפוטנציאל הרפואי בקנאביס שייכים לשלוש קבוצות כימיות עיקריות: קנבינואידים, טרפנים ופלבנואידים. בניגוד למטבוליטים הראשוניים כדוגמת סוכרים וחלבונים אשר הצמח אינו יכול להתקיים בלעדיהן, חומרים אלו הם מטבוליטים משניים. אלו הן תרכובות בעלות תפקידים תומכים בצמח, דוגמת חומרי הגנה מפני מזיקים. חומרים אלה בדרך כלל אינם חיוניים; במקרים רבים הם נוצרים כתוצאה מחשיפה של הצמח לעקה, ועשויים להיות להם תפקידים אקולוגיים או פיזיולוגיים המשפיעים על האופן בו הצמח מתנהג עם סביבתו. מכיוון שכך, יצירתם בצמח מושפעת מתנאי הסביבה להם נחשף הצמח.

חשיבות האחידות הכימית (הסטנדרטיזציה) ביבול הפרחים

בניגוד לתרופות קונבנציונליות, שבהן כמות החומר הפעיל רפואית קבועה וידועה עבור כל טבליה הניתנת לחולה, בקנאביס רפואי כמויות החומרים התרופתיים בחומר הצמחי (תפרחות) שצורך החולה אינן בהכרח קבועות. סוגי הקנבינואידים, הטרפנים והפלבונואידים וכמותם עשויים להשתנות בין תפרחות שונות על אותו הצמח, בין צמחים שגדלו באזורים שונים בחממה, ובעונות שונות של השנה. זאת מכיוון שיצירת המטבוליטים המשניים בצמחים ובקנאביס מושפעת מאוד מתנאי גידול כגון טמפרטורה, עוצמת התאורה ואיכותה, לחות האוויר, משטר הדישון וכן תנאי עקה כמו יובש ומליחות (Gorelick and Bernstein, 2017; Gorelick and Bernstein, 2014). לכן, שימוש מוסדר בקנאביס לצרכים רפואיים מחייב התמודדות עם אתגר השונות וחוסר ההדירות בפרופיל הכימי של החומר הצמחי המשוק לחולים. סטנדרטיזציה וייצוב של ריכוזי החומרים הפעילים בצמח דורשים הבנה של הגורמים המשפיעים על ייצורם וצבירתם ברקמה הצמחית וזהו אתגר מרכזי העומד כיום בפני חוקרי ומגדלי הקנאביס הרפואי.

במעבדתנו מתקיימים מחקרים ללימוד השפעת תנאי סביבה ותנאי גידול כגון תאורה, דישון, השקייה וטמפרטורה על צמח הקנאביס, זאת לשם פיתוח ממשק גידול מיטבי. בנוסף, מתבצע טיפוח זנים לאחידות ולפעילות מיטבית למחלות שונות.

גידול מסחרי של קנאביס - צמח יום קצר

קנאביס הוא צמח יום קצר. כלומר, הוא פורח כאשר מספר שעות האור ביממה נמוך ממספר מירבי מסוים. או, אפשר לומר, כאשר מספר שעות החושך ביממה גדול יותר ממינימום מסוים. לכן, גידול מסחרי של קנאביס מחייב שליטה בשעות האור אליהן נחשף הצמח. אפשר לחלק את הגידול המסחרי לשתי תקופות עיקריות - תקופת הצימוח ותקופת ההפרחה. **בתקופת הצימוח** נוהגים לגדל את הצמחים הצעירים במשטר של שש שעות אור ושמונה עשרה שעות חושך, ובתנאים אלו הצמחים מתפתחים וגטטיבית ולא מפתחים תפרחות, אשר הן היבול המסחרי בקנאביס. כאשר הצמח מגיע לגודל רצוי - בהתאם לזן ולנוהג הגידול של המגדל - מתחילים את **תקופת ההפרחה**. לשם כך מעבירים את הצמח למשטר של יום קצר בן שתיים עשרה שעות אור ושתיים עשרה שעות חושך, לצורך השראת פריחה עד להבשלת התפרחות והקטיף. כשבועיים לאחר תחילת שלב הפריחה מתפתחות תפרחות באזורי ה"מפרקים" של הענפים והעלים. בשלב זה ניתן להבדיל בין שני הזוויגים - צמחי הזכר מצמיחים שקי האבקה על מנת להפרות את הנקבות, וצמחי הנקבה מפתחים פרחים ששטח פניהם מכוסה בשערות בלוטיות (טריכומות), המפרישות וצוברות את החומרים הפעילים (קנבינואידים, טרפנים ופלבונואידים) (איור 3). מכיוון שהחומרים הפעילים בצמח הקנאביס נוצרים בעיקר בטריכומות הנוצרות על

המטבוליטים המשניים נוצרים ונצברים בראש הכדורי של **שערות בלוטיות (טריכומות)** המתפתחות מהאפידרמיס (אשר היא שכבת התאים החיצונית המכסה את פני הצמח) בחלקים שונים של צמח הקנאביס: על הגבעול, על העלים, אך בעיקר **בפרחים לא מופרים על צמחי נקבה** ובעלי התפרחת (איור 3). קיימים בקנאביס סוגים שונים של טריכומות. הטריכומות היוצרות את המטבוליטים המשניים מורכבות מגבעול ומראש בלוטה (איור 3).



איור 3: שערות בלוטיות (טריכומות) בקנאביס רפואי. החומרים הפעילים בקנאביס נוצרים ונצברים בראש הכדורי של שערות בלוטיות המצויות בעיקר על פרחים בצמחי נקבה לא מופרים. צבע הנוזל בראש הבלוטה מרמז על מצב ההבשלה הכימית של המטבוליטים המשניים בטריכומה. ההבשלה מתחילה מראש שקוף (צעיר ביותר), וממשיכה ל-חלבי ← ענברי. הקטיף מתבצע בד"כ כאשר ראש הבלוטה הוא בצבע ענבר בכ- 50% מהטריכומות.

שונות כימית בקנאביס רפואי

לא בכל צמח קנאביס רפואי, ולא בכל זן או טיפוס של קנאביס נמצאים כל מאות המטבוליטים המשניים. מספר וכמות החומרים הפעילים משתנה בין זני וטיפוסי הקנאביס, וקיים מגוון רב בהרכב הפרופיל הכימי, ולכן גם בהתאמתם לטיפול בהתוויות רפואיות שונות. המגוון הקיים מקורו בסלקציה שחלה במשך אלפי שנות תירבות וכתוצאה מגידול באזורים שונים בעולם. צמח הקנאביס גודל על ידי האדם כמעט בכל רחבי כדור הארץ, מאזורים טרופיים ועד למורדות האלפים (Zuardi 2006). זהו אחד מהצמחים הראשונים ששימשו את האדם לרפואה, כמקור לזרעי שמן, לסיבים ולהנאה. על פי עדויות ארכאולוגיות, הקיסר הסיני שנאנג עשה בקנאביס שימוש לרפואה כבר במאה ה-12 לפני הספירה (Schultes et al. 1974). גידול הקנאביס למטרות שונות ובאזורים שונים בעולם תרם להתפתחות המגוון הגנטי הנרחב הקיים כיום בקנאביס. ניתן לצל את המגוון הקיים לשם טיפוח תכונות כימיות (רפואיות) וחקלאיות רצויות.

לסיכום

הקנאביס נמצא בשימוש הרפואה המסורתית משחר האנושות, והוא משמש גם מקור לסיבים. לאחרונה חלה עלייה חדה בעניין בקנאביס עקב הפוטנציאל הרב הטמון בו לרפואה מודרנית. שינויים בגולציה, המאפשרים בארץ ובמקומות שונים בעולם מחקר וגידול של צמח הקנאביס, מעלים גם את הפוטנציאל לפתח ולנצל אותו למגוון שימושים נוספים, ביניהם כתוסף מזון, כמקור לסיבים, ואף לבנייה ירוקה. צמח הקנאביס הרפואי מכיל מאות חומרים כימיים בעלי פוטנציאל רפואי, וטיפוסי המפ של קנאביס מכילים כמות גדולה של סיבים. חשוב ללמוד את תגובת ההרכב הכימי של הצמח לתנאי סביבה, לפתח שיטות גידול מיטביות לבקרה וייצוב של ריכוזי החומרים הפעילים בצמח, ולזהות זנים והרכבים כימיים המתאימים לטיפול באינדיקציות רפואיות שונות.

פרחים בצמחי נקבה לא מופרים, הגידול החקלאי כולו מבוסס על צמחי נקבה, ומדירים מחוות הגידול צמחי זכר כדי למנוע קיום הפריה. משכך, בגידול המסחרי נוהגים לרבות את הצמחים בריבוי וגטטיבי מייחורים, המיוצרים מצמחי אם (צמחי נקבה). זאת על מנת להבטיח שכל הצמחים הנוצרים יהיו צמחי נקבה. ריבוי מייחורים, בהשוואה לריבוי רפרודוקטיבי, מזרעים, מבטיח גם כן כי הצמחים הנוצרים יהיו אחידים מבחינה גנטית. לאחידות גנטית של הצמחים במערך הייצור החקלאי חשיבות רבה להגברת אחידות הפרופיל הכימי של יבול הפרחים המשמשים כמוצר רפואי.

משרד החקלאות של מדינת ישראל היה הראשון בעולם שהכריז, בשנת 2017, על הקנאביס כגידול חקלאי. זאת, בשילוב עם הובלה של ישראל בעולם בתחום החקיקה לשימוש בקנאביס רפואי, הביא לפריצת דרך בארץ במחקר החקלאי, הביולוגי, הרפואי והטכנולוגי בתחום.



איור 4: שלבי הגידול המסחרי של קנאביס רפואי: א. ייחור מושרש ב. שלב הגידול הווגטטיבי (שלב הצימוח), ג. שלב הגידול הרפרודוקטיבי (תקופת הפריחה) (צילום: א. סלונר)

מקורות

- DiMarzo, V., and Piscitelli, F. (2015). The endocannabinoid system and its modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 12:692-698.
- Gorelick, J., Bernstein, N. (2014). Elicitation: An underutilized tool for the development of medicinal plants as a source for therapeutic secondary metabolites. *Advances in Agronomy*. 124: 201-230.
- Gorelick, J., Bernstein, N. (2017). Chemical and physical elicitation for enhanced cannabinoid production in cannabis. In: Chandra S., Lata H., ElSohly M. (eds) *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology*. Springer, Cham. Switzerland. pp 439-456.
- Keller, NM. (2013). The Legalization of Industrial Hemp and what it could mean for Indiana's biofuel industry. *Indiana International & Comparative Law Review*. 23: 555,
- Schultes, R.E., Klein, W.E., Plowman, T. & Lockwood, T.E. (1974). Cannabis: An example of taxonomic neglect, p. 21-38. In: Rubin, V. (Ed.). *Cannabis and culture*. Chicago, Mouton Publishers, 598 p.
- Tourangeau, W., (2015). Re-defining Environmental Harms: Green Criminology and the State of Canada's Hemp Industry. *Canadian Journal of Criminology & Criminal Justice*, 57 (4): 528-554.
- Zuardi, A.W. (2006). History of Cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry*. 28: 153-157.