

Kurzübersicht

Cannabinoide: potenzielle Antitumorwirkstoffe?

Manuel Guzmán

Institut für Biochemie und molekulare Biochemie I, Fachbereich Biologie, Complutense-Universität, 28040 Madrid, Spanien

Zusammenfassung

Cannabinoide, die aktiven Bestandteile von *Cannabis sativa* L., wirken im Körper, indem sie endogene Substanzen - die Endocannabinoide - imitieren, die spezifische Rezeptoren an der Zelloberfläche aktivieren. Cannabinoide üben bei Krebspatienten lindernde Wirkungen aus. Beispielsweise hemmen sie die Chemotherapie-induzierte Übelkeit und das Erbrechen, stimulieren den Appetit und lindern Schmerzen. Zudem hemmen Cannabinoide bei Labortieren das Tumorstadium. Dies geschieht durch eine Beeinflussung wichtiger Zellsignalwege, die zur Induktion von Antitumorwirkungen wie beispielsweise den apoptotischen Tod von Tumorzellen sowie zur Hemmung der Blutgefäßneubildung bei Tumoren führt. Es ist von Interesse, dass Cannabinoide selektive Antitumorsubstanzen zu sein scheinen, da sie Tumorzellen töten können, ohne die Lebensfähigkeit ihrer nicht veränderten Ebenbilder signifikant zu beeinträchtigen. Auf der Basis dieser vorklinischen Befunde wurde jüngst eine klinische Pilotstudie mit Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) bei Patienten mit rezidivierendem Glioblastoma multiforme durchgeführt. Das ausreichende Sicherheitsprofil von THC könnte zusammen mit seiner möglichen wachstumshemmenden Wirkung auf Tumorzellen die Basis für zukünftige Studien zur Erforschung der möglichen Antitumorwirksamkeit von Cannabinoiden liefern.

Stichwörter: Cannabinoid, Rezeptor, Tumor, Krebs, Apoptose, Angiogenese, experimentelle Therapieverfahren, klinische Studie.

Dieser Artikel kann unter der Maßgabe, dass die Originalarbeit korrekt zitiert ist (siehe die unten stehenden Copyright-Informationen), für alle nicht-kommerziellen Zwecke frei aus dem Internet herunter geladen, gedruckt und verteilt werden. Verfügbar online unter www.cannabis-med.org

Adresse des Autors: Manuel Guzmán, mgp@bbm1.ucm.es

Zubereitungen der Hanfpflanze *Cannabis sativa* L. werden seit vielen Jahrhunderten sowohl medizinisch als auch als Genussmittel verwendet. Allerdings wurde die chemische Struktur ihrer einzigartigen aktiven Bestandteile - der Cannabinoide - nicht vor den frühen sechziger Jahren des 19. Jahrhunderts entschlüsselt. Auch wenn die Pharmakologie der meisten Cannabinoide noch unbekannt ist, so ist es weitgehend akzeptiert, dass Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) das wichtigste ist, wegen seiner Potenz und Verbreitung in Cannabis. Heute wissen wir, dass THC eine Vielzahl biologischer Wirkungen durch Imitation endogener Substanzen - so genannter Endocannabinoide -, die an spezifische Oberflächencannabinoidrezeptoren binden und diese aktivieren, ausüben [14,18]. Zwei dieser Rezeptoren - CB₁ und CB₂ - sind bisher kloniert und in Geweben von Säugetieren gut charakterisiert worden.

Einer der aktivsten Bereiche der gegenwärtigen Forschung zum Thema Cannabinoide ist die Untersuchung der möglichen Anwendung von Cannabinoiden als therapeutische Substanzen. Zu diesen möglichen Anwendungen zählen die palliativen Wirkungen bei Krebspatienten, die seit den frühen siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts bekannt sind [11,13]. Die am besten etablierte dieser Wirkungen ist die Hemmung der Chemotherapie-induzierten Übelkeit und des Erbrechens. Heute sind THC-Kapseln (Marinol®) und sein synthetischer Abkömmling Nabilon (Cesamet®) in einigen Ländern für diesen Zweck zugelassen. Andere mögliche palliative Wirkungen von Cannabinoiden in der Onkologie - unterstützt durch klinische Phase-III-Studien - umfassen Appetitanregung und Schmerzhemmung.

Cannabinoide sind auf der Basis von Experimenten, die sowohl mit Zellkulturen als auch Tiermodellen für

Krebs durchgeführt wurden, zudem als mögliche Antitumorsubstanzen vorgeschlagen worden [1,11]. Diese antiproliferativen Eigenschaften von Cannabisbestandteilen wurden zuerst vor 30 Jahren beschrieben, als gezeigt wurde, dass THC das Zellwachstum von Lungenadenokarzinomen *in vitro* und nach oraler Gabe an Mäuse hemmt [16]. Auch wenn diese Beobachtungen viel versprechend waren, so wurden doch bis in die späten 90er Jahre keine weiteren Studien durchgeführt, überwiegend von der Gruppe von Di Marzo (Übersicht in [1]) und der Gruppe von Guzman (Übersicht in [11]). Es ist bekannt, dass eine Anzahl von pflanzlichen, synthetischen und endogenen Cannabinoiden antiproliferative Wirkungen gegen ein breites Spektrum von Tumorzellenkulturen aufweisen. Von noch größerer Bedeutung ist die Beobachtung, dass die Verabreichung von Cannabinoiden an Mäuse das Wachstum verschiedener Arten von Tumorfremdtransplantaten (Tumor-Xenograft), inklusive Lungenkrebs [16], Gliom [10], Schilddrüsenepitheliom [2], Haut- [8] und Bauchspeicheldrüsenkrebs [6], Lymphom [17] und Melanom [3] hemmt. Das Erfordernis von Cannabinoidrezeptoren für diese Antitumorwirkungen wurde durch verschiedene biochemische und pharmakologische Herangehensweisen nachgewiesen, insbesondere durch den Nachweis der Cannabinoidrezeptor-Expression in den Tumoren und durch die Verwendung selektiver Cannabinoidrezeptoragonisten und -antagonisten.

Unsere Forschung zur Antitumorwirkung der Cannabinoide hat sich überwiegend auf bösartige Gehirntumoren (Gliome), eine der aggressivsten Krebsarten, konzentriert. Erste Experimente zeigten, dass die lokale Verabreichung von THC oder des synthetischen Cannabinoidagonisten WIN-55,212-2 die Größe von Tumoren, die durch eine intrakranielle Gabe einer Gliom-Zelllinie bei Ratten erzeugt worden waren, reduziert [10]. Weitere Studien wurden mit Tumorfremdtransplantaten, die durch eine subkutane Injektion von Gliomzellen bei immun-beeinträchtigten Mäusen erzeugt worden waren, durchgeführt. Die lokale Gabe von THC, WIN-55,212-2 oder des selektiven CB₂-Cannabinoidrezeptoragonisten JWH-133 verringerte das Wachstum von Tumoren, die nicht nur von einer Gliom-Zelllinie, sondern auch von Glioblastoma-multiforme-Zellen eines Patienten abstammten [10,22]. Diese und andere Studien haben zudem gezeigt, dass Cannabinoide das Wachstum von Gliomzellen durch Bindung an ihre spezifischen Cannabinoidrezeptoren auf der Oberfläche von Tumorzellen hemmen, indem sie dadurch Schlüsselzellsignalwege beeinflussen. Dies reduziert die Vermehrung von Tumorzellen durch mindestens zwei Mechanismen: einen Prozess von programmiertem Zelltod, der Apoptose genannt wird [7,10, 22], und eine Beeinträchtigung der Blutgefäßversorgung des Tumors und daher der Blutversorgung (d. h. Ernährung und Sauerstoff) [4,5,8,19]. Bemerkenswerterweise scheint diese antiproliferative Wirkung selektiv für Tumorzellen zu sein, da das Überleben normaler Gehirnzellen unbeeinflusst bleibt oder

durch Cannabinoide sogar begünstigt wird [11], was die Annahme unterstützt, dass Cannabinoidrezeptoren die Signalwege für das Zellüberleben und den Zelltod bei Tumorzellen und Nichttumorzellen unterschiedlich regulieren.

Auf der Basis dieser vorklinischen Befunde haben wir jüngst eine klinische Phase-I-Studie durchgeführt, in der neun Patienten mit rezidivierendem Glioblastoma multiforme THC in den Tumor verabreicht wurde [12]. Die Patienten hatten zuvor nicht auf eine Standardtherapie (Operation und Strahlentherapie) angesprochen und wiesen klare Hinweise auf ein Fortschreiten des Tumors auf. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Bestimmung der Sicherheit einer intrakraniellen THC-Gabe. Wir bestimmten zudem die THC-Wirkung auf die Überlebenszeit und verschiedene Tumorzellenparameter. Ein Regime zur Dosesteigerung für die THC-Gabe wurde beurteilt. Die Cannabinoidverabreichung war sicher (keine signifikanten Veränderungen von körperlichen, neurologischen, biochemischen oder pathologischen Parametern konnte bei irgend einem Patienten THC zugeschrieben werden) und konnte ohne starke psychoaktive Wirkungen durchgeführt werden. Die mediane Überlebenszeit der Gruppe vom Beginn der Cannabinoidgabe an betrug 24 Wochen (95%-Konfidenzintervall: 15 - 33). THC reduzierte das Tumorzellwachstum, bestimmt durch Ki67-Immunfärbung [12] und vergrößerte die Tumorzell-Apoptose (bestimmt durch aktive Caspase-3-Immunfärbung), als es zwei Patienten verabreicht wurde.

Das recht gute Sicherheitsprofil von THC könnte zusammen mit seiner möglichen antiproliferativen Wirkung auf Tumorzellen die Basis für weitere Studien zur Beurteilung der potenziellen antitumoralen Aktivität von Cannabinoiden bilden. Diese möglichen neuen Studien könnten eine oder mehrere der folgenden Veränderungen einschließen:

- *Patienten mit neu diagnostizierten Tumoren.* Placebo-kontrollierte Pilotstudien bei rezidivierendem Glioblastoma multiforme mit Temozolomid, einer DNS-schädigenden Substanz, die die aktuelle Bezugsmarke für den Umgang mit malignem Gliom darstellt, zeigten einen sehr geringen Einfluss auf die gesamte Überlebenszeit (medianes Überleben = 24 Wochen; 6-Monatsüberleben = 46 - 60%) [9]. Weitere Studien bei Patienten mit neu diagnostizierten Tumoren erlaubten eine klare Verbesserung der therapeutischen Wirksamkeit von Temozolomid durch die Entwicklung verschiedener Verabreichungsschemata [20,23]. Es ist daher denkbar, dass bessere Ergebnisse auch mit Therapien auf Cannabinoidbasis bei neu diagnostizierten Gliomen erzielt werden könnten.
- *THC in Kombination mit Temozolomid.* Glioblastoma multiforme ist eine extrem tödliche Erkrankung, besonders wenn ein Rezidiv auftritt. Der Erfolg möglicher Behandlungen ist im Allgemeinen durch Faktoren, wie das schnelle Wachstum, be-

merkwürdige Uneinheitlichkeit, hoher Grad an Infiltration und extreme Resistenz gegen eine Chemotherapie durch diese Tumoren eingeschränkt. Es ist daher denkbar, dass kombinierte Therapien bessere Ergebnisse erzielen könnten als Einzelsubstanz-Therapien. Beispielsweise könnten THC plus Temozolomid einen stärkeren klinischen Einfluss als THC oder Temozolomid allein ausüben, indem komplementäre Signalwege synergistisch wirken.

- *Nichtinvasive Applikationsroute.* Auch wenn die intratumorale Verabreichung eine hohe lokale Konzentration des Medikamentes *in situ* erlaubt, so bedeutet doch die lokale Perfusion durch einen Katheter, der an einer Stelle des Tumors platziert ist, im Falle von großen Tumoren wie bei aktiv wachsendem rezidivierendem Glioblastoma multiforme eine offensichtliche Begrenzung der Technik. Zudem würde eine nichtinvasive, weniger traumatische Applikationsform in der klinischen Praxis wünschenswerter sein. Alternative oder komplementäre Möglichkeiten für eine THC-Gabe würden orale Kapseln oder oro-mukosale Sprays einschließen. Diese Zubereitungen könnten auch Cannabidiol enthalten, da gezeigt werden konnte, dass dieses Cannabinoid das Wachstum von Fremdtransplantaten aus Gliomzellen bei Nacktmäusen hemmt [15] und einigen der unerwünschten Wirkungen der THC-Behandlung bei Patienten vorbeugen kann [21].
- *Andere Tumorarten.* Wir und andere haben gezeigt, dass THC und synthetische Cannabinoide, neben ihrer Anti-Gliomaktivität, das Wachstum verschiedener Arten von Tumorfremdtransplantaten bei Mäusen hemmt [siehe oben]. Studien zu diesen und anderen Tumorarten könnten ebenfalls durchgeführt werden, um die antitumorale Aktivität von Cannabinoiden bei diesen malignen Erkrankungen zu testen.

Literaturliste

1. Bifulco M, Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: a call for further research. *Nat Med.* 2002;8:547-50.
2. Bifulco M, Laezza C, Portella G, Vitale M, Orlando P, De Petrocellis L, Di Marzo V. Control by the endogenous cannabinoid system of ras oncogene-dependent tumor growth. *FASEB J.* 2001;15:2745-7.
3. Blázquez C, Carracedo A, Barrado L, Real PJ, Fernández-Luna JL, Velasco G, Malumbres M, Guzmán M. Cannabinoid receptors as novel targets for the treatment of melanoma. *FASEB J.* 2006;Epub ahead of print.
4. Blázquez C, Casanova ML, Planas A, del Pulgar TG, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, Aragonés J, Huffman JW, Jorcano JL, Guzmán M. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.* 2003;17:529-31.
5. Blázquez C, González-Feria L, Álvarez L, Haro A, Casanova ML, Guzmán M. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res.* 2004;64:5617-23.
6. Carracedo A, Gironella M, Lorente M, Garcia S, Guzmán M, Velasco G, Iovanna JL. Antitumoral effect of cannabinoids on pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2006;66:6748-55.
7. Carracedo A, Lorente M, Egia A, Blázquez C, Garcia S, Giroux V, Malicet C, Villuendas R, Gironella M, González-Feria L, Piris MA, Iovanna JL, Guzmán M, Velasco. The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell.* 2006;9:301-12.
8. Casanova L, Blázquez C, Fernández-Aceñero MJ, Villanueva C, Huffman J, Jorcano JL, Guzmán M. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis *in vivo* by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest.* 2003;111:43-50.
9. Dinnes J, Cave C, Huang S, Milne R. A rapid and systematic review on the effectiveness of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma. *Br J Cancer.* 2002;86:501-5.
10. Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML, Gómez del Pulgar T, Izquierdo M, Guzmán M. Antitumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med.* 2000;6:313-19.
11. Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:745-55.
12. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, Sánchez C, Velasco G, González-Feria L. A pilot clinical study of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer.* 2006;95:197-203.
13. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol.* 2005;6:35-42.
14. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002;54:161-202.
15. Massi P, Vaccani A, Ceruti S, Colombo A, Abbracchio MP, Parolaro D. Antitumor effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308:838-45.
16. McKallip RJ, Lombard C, Fisher M, Martin BR, Ryu S, Grant S, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease. *Blood.* 2002;100:627-34.

17. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst.* 1975;55:597-602.
18. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:873-84.
19. Portella G, Laezza C, Laccetti P, De Petrocellis L, Di Marzo V, Bifulco M. Inhibitory effects of cannabinoid CB1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J.* 2003;17:1771-3.
20. Reardon DA, Rich JN, Friedman HS, Bigner DD. Recent advances in the treatment of malignant astrocytoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1253-65.
21. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006;66:234-46.
22. Sánchez C, de Ceballos ML, Gómez del Pulgar T, Rueda D, Corbacho C, Velasco G, Galve-Roperh I, Huffman JW, Ramon y Cajal S, Guzmán M. Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB2 cannabinoid receptor. *Cancer Res.* 2001;61:5784-9.
23. Stupp R, van den Bent MJ, Hegi ME. Optimal role of temozolomide in the treatment of malignant gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005;5:198-206.