

Mini-overzicht

Cannabinoïden: Potentiële antitumorale stoffen?

Manuel Guzmán

Afdeling Biochemie en Moleculaire Biologie I, Faculteit Biologie, Complutense Universiteit, 28040 Madrid, Spanje

Samenvatting

Cannabinoïden, de actieve bestanddelen van de Cannabis Sativa L., gedragen zich in het lichaam als endogene (lichaamseigen) stoffen - de endocannabinoïden - die specifieke receptoren op celoppervlakken activeren. Cannabinoïden hebben een palliatieve werking bij kankerpatiënten. Ze verminderen bijvoorbeeld misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie, ze stimuleren de eetlust en verlichten de pijn.

Cannabinoïden remmen ook tumorgroei bij proefdieren. Dat gebeurt door het moduleren van specifieke celsignaalpaden, om zo een antitumorale werking te induceren zoals apoptose van de tumorcellen of het remmen van de ontwikkeling van bloedvaten en weefsels in de tumor (angiogenese). Interessant is ook dat cannabinoïden selectieve antitumorale stoffen blijken te zijn daar zij tumorcellen kunnen doden zonder noemenswaardige invloed op de levensvatbaarheid van ongetransformeerde cellen. Op basis van deze preklinische bevindingen werd onlangs een eerste klinische studie uitgevoerd met Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) bij patiënten met terugkerende glioblastoma multiforme (meervormige kwaadaardige hersentumor). Het redelijke veiligheidsprofiel van THC en zijn mogelijk groeiremmende werking op tumorcellen kunnen de basis vormen voor toekomstig onderzoek naar de evaluatie van de mogelijke antitumorale werking van cannabinoïden.

Sleutelwoorden: cannabinoïde, receptor, tumor, kanker, apoptose, angiogenese, experimentele therapieën, klinisch onderzoek.

Dit artikel kan vrij worden gedownload, geprint en gedistribueerd voor niet-commerciële doeleinden, mits het oorspronkelijke werk op juiste wijze wordt geciteerd (zie de copyright info beneden). Beschikbaar online op: www.cannabis-med.org

Auteur's adres: Manuel Guzmán, mgp@bbm1.ucm.es

Preparaten van de hennepplant Cannabis Sativa L. zijn eeuwenlang zowel medicinaal als recreatief gebruikt. Nochtans werd de chemische structuur van haar unieke actieve bestanddelen - de cannabinoïden - pas begin jaren 1960 duidelijk. Hoewel de farmacologie van de meeste cannabinoïden nog steeds onbekend is, wordt algemeen aangenomen dat Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) de belangrijkste is, door zijn hoge potentie en overvloedige aanwezigheid in cannabis. We weten thans dat THC een breed gamma aan biologische effecten heeft door endogene stoffen te imiteren - de zogenaamde endocannabinoïden - die zich binden aan specifieke cannabinoïdereceptoren op de celoppervlakken en waarvan er twee - CB₁ en CB₂ - uit weefsels van zoogdieren gekloond zijn en duidelijk getypeerd werden [14,18].

Een van de meest actieve terreinen van het huidig onderzoek naar cannabinoïden is de studie van de mogelijke therapeutische toepassingen van cannabinoïden. Bij deze mogelijke toepassingen is sinds begin jaren

1970 de palliatieve werking van cannabinoïden bij kankerpatiënten bekend [11,13]. De meest bekende werking is het verhinderen van misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie.

Vandaag de dag zijn THC-capsules (Marinol®) en zijn synthetische analoog Nabilone (Cesamet®) goedgekeurd in verschillende landen voor dat doel. Andere potentiële palliatieve werkingen van cannabinoïden in de oncologie - ondersteund door phase III onderzoek - zijn onder meer eetlustbevordering en pijnbestrijding.

Op basis van experimenten in zowel gecultiveerde cellen als in dierenmodellen van kanker zijn cannabinoïden ook voorgesteld als mogelijke antitumorale stoffen [1,11]. Deze groeiremmende eigenschap van cannabisbestanddelen werd 30 jaar geleden voor het eerst vermeld toen werd aangetoond dat THC de groei vermindert van adenocarcinomacellen (longkankercellen) in vitro en na orale toediening aan muizen [16]. Hoewel deze waarnemingen veelbelovend waren, werd geen verder onderzoek op dit gebied verricht tot dit

einde jaren 1990 hervat werd, vooral door de groep van Di Marzo (overzicht in [1]) en de groep van Guzmán (overzicht in [11]). Een antiproliferatieve werking op een breed spectrum van tumorcellenculturen is thans bekend voor een aantal uit de plant gewonnen, synthetische en endogene cannabinoïden. Nog belangrijker is dat de toediening van cannabinoïden aan muizen de groei van verschillende tumorcel xenotransplantaten remt, met inbegrip van longkankergezwellen [16], glioma (hersentumor) [10], epitheloom van de bijnier [2], huid- [8] en alveeskiertumoren [6], lymfoom (lymfekliergezwel) [17] en melanoom (huidkanker) [3]. De noodzaak van het bestaan van cannabinoïdereceptoren om dit antitumorale effect te bereiken werd aangetoond in verschillende biochemische en farmacologische experimenten, met name door het vaststellen van cannabinoïde receptor expressie in de tumoren en door het toepassen van selectieve cannabinoïdereceptor agonisten en antagonisten.

Het grootste deel van ons onderzoek naar de antitumorale werking van cannabinoïden spitst zich toe op kwaadaardige hersentumoren (glioma's), een van de meest agressieve vormen van kanker. Initiële experimenten toonden aan dat plaatselijke toediening van THC of van de synthetische cannabinoïde WIN-55,212-2, de grootte van de tumoren vermindert die veroorzaakt werden door intracraniale toediening van een tumorcellenlijn in ratten [10].

Verdere studies zijn uitgevoerd op tumor xenotransplantaten door middel van onderhuidse injecties van gliomacellen in muizen met immunodeficiëntie (afweerstormis). De groei van zowel tumoren die waren afgeleid van gliomacellen, alsook glioblastoma multiforme cellen verkregen van een patiënt, werd geremd door lokale toediening van THC, WIN-55,212-2 of de selectieve CB₂ cannabinoïdereceptoragonist [10,22]. Deze en andere studies hebben tevens aangetoond dat cannabinoïden de groei van gliomacellen blokkeren door zich te binden aan de specifieke cannabinoïdereceptoren op het oppervlak van de tumorcellen, waardoor modulatie van de belangrijke celsignaalpaden optrad. Dit reduceerde op zijn beurt de aanwas van tumorcellen door ten minste 2 mechanismen: een proces van voorgeprogrammeerde celsterfte, apoptose genaamd [7,10,22] en een beperking van de bloedvatvorming in de tumor en daardoor in de toevoer van bloed (d.w.z. voedingsstoffen en zuurstof). Opmerkelijk is het dat dit groeiremmend effect selectief is voor tumorcellen, daar normale hersencellen geen, of zelfs positieve, effecten ondervinden van de blootstelling aan deze cannabinoïden [11]. Dit ondersteunt het idee dat de cannabinoïdereceptoren celoverleving en celsterfte op verschillende wijze reguleert in tumorcellen en non-tumorcellen.

Op basis van deze preklinische bevindingen hebben wij recentelijk een pilootstudie voor de eerste fase van een klinische proef uitgevoerd waarin 9 patiënten met terugkerende glioblastoma multiforme, THC in de tumor kregen toegediend [12]. De patiënten reageerden eerder

niet op de standaardbehandeling (operatie en bestraling) en vertoonden duidelijke aanwijzingen voor progressie van de tumor. Het primaire doel van de studie was de veiligheid van intracraniale toediening van THC vast te stellen. Wij hebben tevens de overlevingsduur en andere parameters van de tumorcellen geëvalueerd. Een toedieningsregime voor stapsgewijze toename van de dosering van THC is beoordeeld. De toediening van cannabinoïden bleek veilig (bij geen van de patiënten konden significante veranderingen in fysieke, neurologische, biochemische en hematologische parameters worden toegeschreven aan THC) en kon worden uitgevoerd zonder overduidelijke psychoactieve effecten. De mediaan van de overlevingsduur van de tumorcelgroep vanaf het begin van de toediening van cannabinoïden was 24 weken (95% CI: 15-33). THC verminderde de tumorcelaanwas (zoals vastgesteld door Ki67 immunomarkering; [12]) en veroorzaakte een toename van tumorcelapoptose (zoals vastgesteld door active-caspase 3 immunomarkering; [7]) in twee patiënten.

Het redelijke veiligheidsprofiel van THC in combinatie met de potentiële groeiremmende werking ervan op tumorcellen kan de basis vormen voor toekomstige proeven gericht op het evalueren van de mogelijke tumorbestrijdende werking van cannabinoïden. Deze potentiële nieuwe proeven zouden een of meer van de volgende modificaties kunnen omvatten:

- *Patiënten waarbij nieuwe tumoren zijn vastgesteld.* In placebogecontroleerde pilootstudies voor de behandeling van terugkerende glioblastoma multiforme met temozolomide – een DNA-aantastende stof die de huidige maatstaf is voor beheersing van kwaadaardige tumoren – werden kleine effecten gemeten op de totale overlevingsduur (mediaan van overlevingsduur = 24 weken, 6-maandse overleving = 46%-60%) [9]. In verdere proeven op patiënten met nieuw vastgestelde tumoren werden duidelijk verbeterde resultaten behaald met betrekking tot de therapeutische effectiviteit van temozolomide door middel van de ontwikkeling van toedieningsregimes [20,23]. Het is denkbaar dat verbeterde resultaten ook zouden kunnen worden behaald met op cannabinoïden gebaseerde therapieën van nieuw vastgestelde glioma's.
- *THC in combinatie met temozolomide.* Glioblastoma multiforme is een uiterst dodelijke aandoening, zeker wanneer deze terugkerend blijkt te zijn. Het succes van mogelijke behandelingen wordt gewoonlijk beperkt door factoren als de snelle groei, opmerkelijke heterogeniteit, hoge doordringingsgraad en de extreme resistentie voor chemotherapie van deze tumoren. Het is daarom denkbaar dat gecombineerde behandelingen betere resultaten kunnen behalen dan enkelvoudige behandelingen. Zo zou een combinatie van THC en temozolomide bijvoorbeeld een groter klinisch effect kunnen be-

werkstelligen door synergetische werking via aanvullende signaalpaden dan THC of temozolomide alleen.

- *Niet-invasieve toedieningsmethoden.* Hoewel intratumorale toediening door middel van een plaatselijke perfusie met een katheter aan de tumor een hoge plaatselijke concentratie van de gebruikte stof bewerkstelligt, bestaat een duidelijke beperking van deze techniek in het geval van actief groeiende terugkerende glioblastoma multiforme. Ook zou een non-invasieve methode in de klinische praktijk de voorkeur genieten. Alternatieve of aanvullende opties voor de toediening van THC kunnen orale capsules of oromucosale sprays omvatten. Deze preparaten zouden ook cannabidiol als bestanddeel kunnen bevatten daar aangetoond is dat deze cannabinoïde de groei van glioma cel-xenotransplantaten in naakte muizen remt [15] en mogelijkwjs enkele ongewenste neveneffecten van THC-behandeling van patiënten voorkomt.
- *Andere vormen van tumoren.* In diverse onderzoeken door ons en anderen is aangetoond dat THC en synthetische cannabinoïden, behalve een gliomaremmende werking, de groei van verschillende soorten tumorcel-xenotransplantaties in muizen remt (zie boven). Proeven op deze en andere tumoren kunnen worden uitgevoerd om de antitumorale werking van cannabinoïden in deze kwaadaardige aandoeningen te onderzoeken.

Referenties:

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 sig-

- nals 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.