

Kannabinoidy i ich potencjał przeciwnowotworowy

Cannabinoids and their anti-cancer potential

mgr farm. Joanna Słoka¹, lek. med. Jakub Słoka²

¹ Apteka pod Bazyliką w Katowicach

² Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. Św. Barbary w Sosnowcu

■ **Słowa kluczowe:** kannabinoidy, THC, CBD, nowotwory, ból, CINV.

■ **Keywords:** cannabinoids, THC, CBD, cancer, pain, CINV.

■ **Abstract:** Cannabis are the plants known for ages and often used in medical, industrial and comestible purposes. From medical point of view cannabinoids are the most valuable compounds derived from cannabis. More than 100 compounds belonging to cannabinoids are found. The most important are THC and CBD. Strong anti-inflammatory, analgetic, antimicrobial, myorelaxant and spasmolytic are the main effects of THC action. CBD has anticonvulsant, anxiolytic, neuroprotective and anti-inflammatory effects.

Despite numerous studies there are not consistent data about effect of cannabinoids on cancer cells. Many researches report inhibition of the progression of the cancer by induction autophagy and apoptosis with cannabinoids influence. On the other hand some of them report pro-cancer and immunosuppressive impact. Cannabinoids are used as adjunctive treatment to oncology therapy.

Positive THC and CBD effects are seen in severe pain during cancer disease. Nausea and vomiting induced by chemotherapy are also indications of cannabinoids supply.

■ Wprowadzenie

Obecnie rośnie zainteresowanie możliwością wykorzystania konopi w medycynie. Ostatnia dekada przyniosła wiele dowodów z badań przedklinicznych i klinicznych potwierdzających terapeutyczny potencjał konopi w wielu schorzeniach, w tym w leczeniu nowotworów [1]. Konopie w zależności od sposobu ich wykorzystania można podzielić na te używane w celach rekreacyjnych, przemysłowych oraz medycznych, które często są nazywane „medyczną marihuaną”.

Biorąc jednak pod uwagę mnogość odmian i zawartość poszczególnych związków chemicznych w konopiach, trudno jednoznacznie zdefiniować, czym jest medyczna marihuana. Me-

dyczną marihuaną powinno się nazywać grupę substancji pochodzących z podgatunku kwitnącej rośliny z rodzaju konopi, które służą łagodzeniu symptomów choroby [2].

Konopie siewne *Cannabis sativa* od setek lat były wykorzystywane nie tylko jako środek leczniczy, ale także do produkcji włókien, lin, czy papieru. Pierwsze wzmianki na temat ich wykorzystania w medycynie pochodzą ze starożytnych Chin, gdzie były zalecane m.in. na bóle reumatyczne, choroby układu rozrodczego kobiet, zaparcia i malarię [3].

Konopie siewne zawierają szereg związków chemicznych, tj. terpeny, kwasy tłuszczowe, węglowodany, jednak z medycznego punktu wi-

dzenia najważniejszymi związkami są kannabinydy. Są one syntetyzowane w trichomach żeńskich kwiatów, a największą ich zawartość mają kwiaty niezapłodnione i nie w pełni rozwinięte.

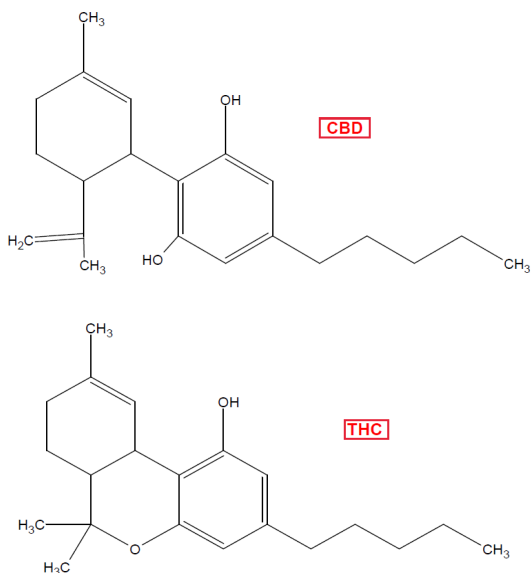
Obecnie znanych jest ponad 100 związków należących do kannabinoidów. Najważniejszym z nich jest **Δ9-tetrahydrokannabinol (Δ9-THC)**, który jako jedyny wykazuje właściwości psychoaktywne. Do innych istotnych związków aktywnych obecnych w konopiach zalicza się: **kannabidiol (CBD)**, **kwas kannabidiolowy (CBDA)**, **kannabinol (CBN)** oraz **kanabigerol (CBG)**.

W zależności od odmiany, czynników atmosferycznych i rodzaju gleby proporcje składników aktywnych są zmienne. W specjalistycznych hodowlach ilość THC uzyskuje się na poziomie 30%, podczas gdy odmiany włókniste zawierają jedynie 0,2% [4,5,6].

■ Struktura i działanie THC oraz CBD

CBD i THC nieznacznie różnią się strukturą, w CBD obecne są ugrupowania fenolowe, natomiast THC ma układ laktonowy. Niewielka zmiana w strukturze powoduje istotne zmiany w aktywności substancji.

- **THC** jest częściowym agonistą receptorów kannabinoidowych (CB1 i CB2), przez co wywiera działanie psychoaktywne. Do głównych efektów działania THC zalicza się silne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe związane z blokadą cyklooksygenazy, a także przeciwdrobnoustrojowe, miorelaksacyjne oraz spazmolityczne [5,7,8].
- **CBD** z kolei nie pobudza tych receptorów, a badania *in vitro* wskazują nawet na antagonistyczny wpływ CBD w stosunku do receptorów kannabinoidowych. W związku z tym CBD nie wywiera działania psychoaktywnego [5,7]. CBD wykazuje właściwości przeciwdrgawkowe, uspokajające, neuroprotekcyjne oraz przeciwzapalne. Uważa się, że CBD łagodzi efekt psychotyczny wywołany przez THC [2].



Rycina 1. Struktura chemiczna CBD i THC [7]

■ System endokannabinoidowy

System endokannabinoidowy jest złożoną siecią receptorów, cząsteczek sygnałowych oraz enzymów biorących udział w syntezie i rozpadzie związków. Wyróżnia się dwa typy receptorów kannabinoidowych: CB1 oraz CB2. Typ pierwszy występuje głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, ale również w mięśniach szkieletowych, w mięśniu sercowym, adipocytach, wątrobie i trzustce. Receptory kannabinoidowe typu drugiego występują w komórkach krwi obwodowej, głównie w makrofagach, limfocytach typu B i komórkach NK (*Natural killer*). Ponadto CB2 występują także w mięśniu sercowym, śródbłonku naczyń oraz mięśniach gładkich.

Co ciekawe, zaobserwowano obecność receptorów CB1 oraz CB2 w nowotworach, które wywodzą się z komórek niewykazujących ich ekspresji. Agonistami receptorów CB1 i CB2 są kannabinydy. Można je podzielić na trzy podstawowe grupy. Są to:

- fitokannabinoidy (THC, CBD),
- endokannabinoidy (N-arachidonoleoetanamid, zwany anandamidem i 2-arachidonoglicerol),
- syntetyczne kannabinydy [1,2,6,9]. Do syntetycznych kannabinoidów zalicza się drona-

binol oraz nabilon, które zalecane są w zaburzeniach apetytu, nudnościach i wymiotach, stanach spastyczności mięśni i w leczeniu bólu [2].

■ Wpływ THC i CBD na komórki nowotworowe

Pomimo licznych badań przeprowadzonych w ostatnich latach **nie ma wciąż spójnych danych dotyczących roli kannabinoidów w rozwoju nowotworów**. Wzrost ekspresji receptorów kannabinoidowych obserwuje się m.in. w komórkach nowotworowych skóry, prostaty, raka okrężnicy, czy glejaka. Ponadto większa ilość receptorów CB często jest skorelowana z agresywnością nowotworów. Te dane wskazują, że nadaktywność układu endokannabinoidowego może wykazywać potencjał pronowotworowy i stymulować rozwój guza.

Z drugiej jednak strony istnieją doniesienia wskazujące, że aktywacja receptorów kannabinoidowych może zaburzać rozwój nowotworów. Przykładowo wyciszenie ekspresji receptorów CB1 w modelu mysim prowadzi do przyspieszenia wzrostu gruczolaka jelit, podczas gdy aktywacja tych receptorów osłabia wzrost guza [1].

Ponadto rośnie liczba badań zarówno in vivo, jak i in vitro potwierdzających przeciwnowotworowy potencjał kannabinoidów.

CBD zakłóca różne etapy rozwoju nowotworu, wykazuje działanie antyproliferacyjne, proapoptotyczne, jak również może hamować migrację i adhezję komórek nowotworowych [10]. W zależności od rodzaju kannabinoidu molekularny mechanizm działania przeciwnowotworowego jest inny. THC prowadzi do apoptozy komórek nowotworowych za pośrednictwem receptorów kannabinoidowych, podczas gdy CBD prawdopodobnie przy udziale receptora TRPV2 (*Transient receptor potential cation channel subfamily V member 2*). Molekularny mechanizm działania przeciwnowotworowego związany z aktywacją receptorów CB1 i CB2 polega na wzroście syntezy ceramidu i sfingolipidów, a to

z kolei indukuje stres retikulum endoplazmatycznego (ER).

Szereg szlaków odpowiedzi na stres ER prowadzi do autofagii i apoptozy komórek nowotworowych [1,6,10]. Hamowanie progresji nowotworu przy użyciu kannabinoidów wykazano w przypadku glejaka, gruczolakoraka płuc, raka piersi, raka tarczycy, raka stercza, czerniaka czy raka okrężnicy.

Niewątpliwą zaletą kannabinoidów jest wybiórcze działanie względem komórek nowotworowych oraz duży profil bezpieczeństwa w stosunku do tradycyjnej chemioterapii [6].

Kannabidiol również intensywnie badano pod kątem działania przeciwnowotworowego. Sharma i wsp. wykazali że CBD hamuje wzrost komórek nowotworowych, podczas gdy w komórkach nienowotworowych ten wpływ był o wiele słabszy. Inne badania wskazują, że CBD hamował wzrost komórek raka piersi przez indukcję apoptozy i autofagii. Zaobserwowano także hamujący wpływ CBD na komórki glejaka [3].

W kontrolę wzrostu i rozwoju wielu nowotworów zaangażowany jest układ odpornościowy. Uważa się, że udział Th1 jest kluczowy w odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko nowotworom. THC wykazuje duże powinowactwo do receptorów CB2 obecnych głównie w komórkach układu odpornościowego. THC hamuje produkcję IFN-γ oraz podziały limfocytów T. Większość badań wskazuje, że kannabinoidy mają działanie immunosupresyjne, przez co hamują odpowiedź układu odpornościowego skierowaną wobec nowotworów [1].

■ Działanie przeciwbólowe

Pacjenci onkologiczni często walczą z przewlekłym bólem, którego źródłem jest sama choroba nowotworowa lub efekty uboczne terapii przeciwnowotworowej. Skuteczne leczenie przeciwbólowe jest kluczowe dla odzyskania i utrzymania jakości życia u pacjentów z chorobą nowotworową. W terminalnych stadiach choroby

podawane są zwykle leki opioidowe, które mają uciążliwe objawy uboczne, tj. zaparcia.

Dlatego poszukuje się nowych opcji terapeutycznych w leczeniu bólu w chorobie nowotworowej. Jedną z nich mogą być kannabinoidy. **Przedkliniczne badania wykazały, że efekt przeciwbólowy wynika z oddziaływania na system endokannabinoidowy.** Brakuje wytycznych dotyczących dawkowania kannabinoidów w praktyce klinicznej. Optymalna dawka dająca efekt analgetyczny bez ciężkich efektów ubocznych różniła się między pacjentami [11].

Johnson i wsp. przeprowadzili wieloośrodkowe, randomizowane badanie porównujące skuteczność THC:CBD i THC w łagodzeniu bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. W badaniu wzięło udział 177 osób, u których opioidy nie dawały pożądanego efektu analgetycznego. Pacjenci otrzymujący przez 2 tygodnie THC:CBD odczuwali istotną statystycznie redukcję bólu, podczas gdy u pacjentów przyjmujących jedynie THC nie było znaczącej statystycznie różnicy. Należy zaznaczyć, że podczas badania pacjenci otrzymywali THC:CBD i THC wspomagająco do trwającego leczenia, w tym silnymi lekami opioidowymi.

Badanie wykazało jednak, że ekstrakt THC:CBD jest skuteczny w redukcji bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, u których opioidy nie dawały skutecznego efektu analgetycznego [12].

■ Nudności i wymioty

Nudności i wymioty indukowane chemioterapią (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) są bardzo częstym działaniem niepożądanym, który wynika z leczenia choroby nowotworowej. Gdy nie zostanie wdrożone odpowiednie leczenie przeciwwymiotne, na nudności i wymioty cierpi od 60 do 80% pacjentów onkologicznych. W leczeniu CINV stosuje się dronabinol i nabilon [13].

Liczne badania dowodzą korzystnego wpływu dronabinolu na CINV. Ponadto podawanie dronabinolu wraz z prochlorperazyną dało

lepszy efekt niż stosowanie każdego z leków osobno. Z kolei jednoczesne podawanie dronabinolu i ondansetronu nie przyniosło korzystnego efektu w leczeniu wymiotów.

Przeprowadzono także dwa badania, w których obserwowano wpływ palenia marihuany na nudności i wymioty indukowane chemioterapią. W badaniu 15 pacjentów przyjmujących wysokie dawki metotreksatu otrzymywało doustnie THC oraz dodatkowo palili oni marihuanę. U 14 na 15 pacjentów zaobserwowano redukcję nudności i wymiotów. Wykazano także korelację pomiędzy podwyższonym poziomem THC we krwi a efektem przeciwwymiotnym [14].

■ Podsumowanie

Konopie są znane i wykorzystywane w lecznictwie od wielu lat. Mają właściwości, które można zastosować w walce z wieloma chorobami. Wykazują także potencjał w leczeniu nowotworów.

Kannabinoidy mogą efektywnie hamować wzrost nowotworów, jednak to działanie jest ściśle uzależnione od konkretnego typu nowotworu i dawki leku. Szczegółowe wyjaśnienie mechanizmów ich działania antyproliferacyjnego niesie nowe nadzieje związane z terapią nowotworów [3]. Kannabinoidy działają również przeciwwymiotnie, pobudzają apetyt, zmniejszają ból, co jest szczególnie istotne w leczeniu wspomagającym pacjentów onkologicznych.

Należy jednak wziąć pod uwagę ograniczenia związane z ich właściwościami immunosupresyjnymi oraz niejednoznaczny wpływ na komórki nowotworowe. Niezbędne są dalsze badania, aby zweryfikować ideę wprowadzenia kannabinoidów do leczenia nowotworów [1]. © ®

Autor korespondujący:
mgr farm. Joanna Słoka
e-mail: joanna.sloka13@gmail.com
Nadesłano: 29-04-2021

Piśmiennictwo:

1. Śledziński P, Zeyland J, Słomski R, Nowak A. The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology. *Cancer Med.* 2018;7:765-775.
2. Ebbert JO, Scharf EL, Hurt RT. Medical Cannabis. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:1842-1847.

3. Dariš B, Verboten M.T, Knez Z, Ferk P. Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019;19:14-23.
4. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int.* 2018.
5. Kaczmarczyk-Sedlak I, Wojnar W, Zych M, Dudek S. Lecznicze właściwości konopi i możliwości ich zastosowania w medycynie.
6. Pokrywka M, Góralska J, Solnica B. Kannabinoidy – nowy oręż do walki z nowotworami? *Postepy Hig Med Dosw.* 2016;70:1309-1320.
7. Siudem P, Wawer I, Paradowska K. Konopie i kannabinoidy. *Farmacja współcz.* 2015;8:1-8.
8. Woroń J, Dobrogowski J. Miejsce kannabinoidów w leczeniu bólu. *Medycyna Paliatywna w Praktyce.* 2017;11:96-101.
9. VanDolah H.J, Bauer B.A, Mauck K.F. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:1840-1851.
10. Kis B, Ifrim FC, Buda V, Avram S, Pavel IZ, Antal D, *et al.* Cannabidiol—from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:5905.
11. Blake A, Wan BA, Malek L, DeAngelis C, Diaz P, Lao N, Chow E, *et al.* A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann Palliat ed.* 2017;6:215-222.
12. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Marie T, *et al.* Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. *J. Pain Symptom Manag.* 2010;39:167-179.
13. Adel N. Overview of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Evidence-Based Therapies. *Am J Manag Care.* 2017;23:259-265.
14. Kramer JL. Medical Marijuana for Cancer. *CA cancer J Clin.* 2015;65:109-122.