

System endokannabinoidowy a nowotwory

Paweł Śledziński¹, Agnieszka Nowak¹, Joanna Zeyland¹, Ryszard Słomski^{1,2}

1. Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, Katedra Biochemii i Biotechnologii

2. Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

Wstęp

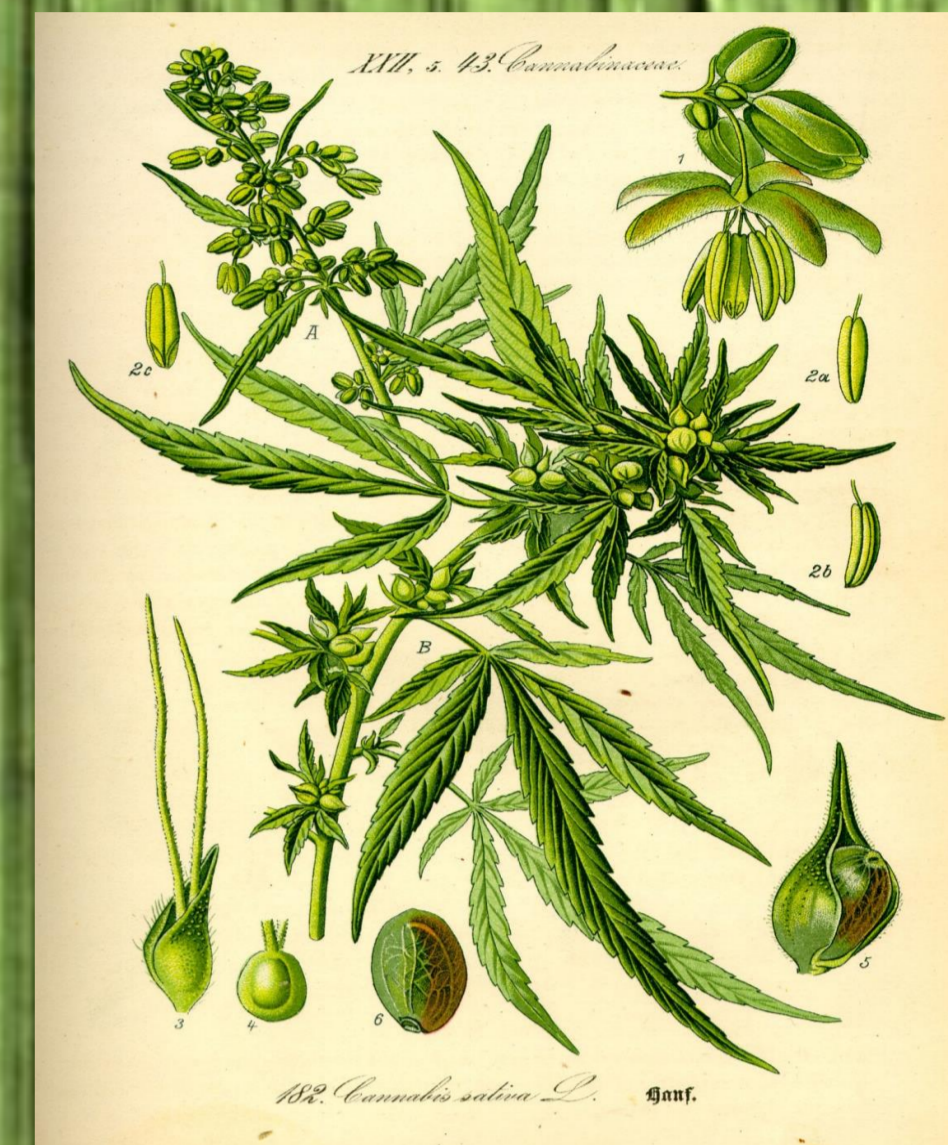
Kannabinoidy są lipofilowymi substancjami oddziałującymi z obecnymi w organizmach ssaków receptorami kannabinoidowymi (CB). Wyróżniamy trzy główne grupy tych związków: fitokannabinoidy, endokannabinoidy oraz kannabinoidy syntetyczne. **Fitokannabinoidy** są metabolitami wtórnymi roślin z rodzaju *Cannabis*. Składnikiem konopi o najsilniejszym działaniu jest Δ^9 -**tetrahydrokannabinol (THC)** – główny psychoaktywny komponent marihuany oraz haszyszu. Drugim kannabinoidem o wysokim potencjale farmakologicznym jest **kannabidiol (CBD)**. W przeciwieństwie do THC nie wykazuje właściwości psychoaktywnych, przez co jego zastosowanie w medycynie może być znacznie szersze.

W organizmach ssaków wykryto co najmniej dwa endogenne związki o właściwościach zbliżonych do substancji aktywnych występujących w konopiach, określane jako **endokannabinoidy**: **anandamid (AEA)**, **arachidonoilietanolamid** i **2-arachidonoilglicerol (2-AG)**.

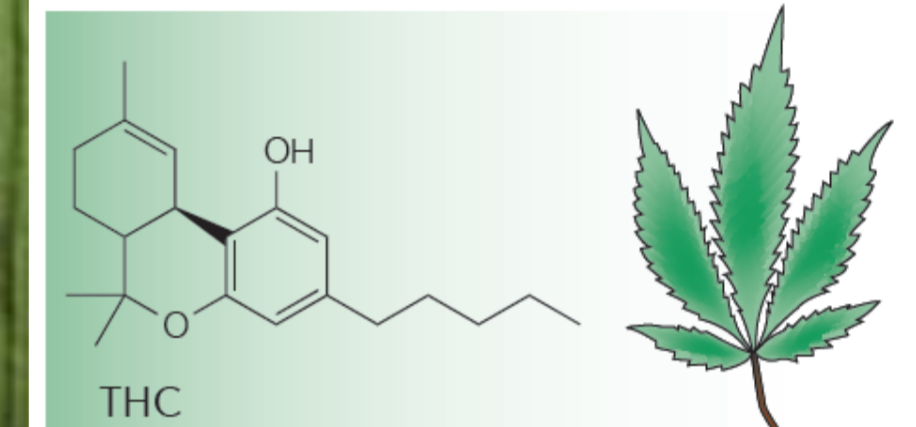
System endokannabinoidowy

Odkrycie receptorów CB, ich endogennych ligandów oraz enzymów biorących udział w ich metabolizmie, doprowadziło do sformułowania koncepcji tzw. **układu endokannabinoidowego**. Pełni on funkcję regulacyjną w wielu procesach fizjologicznych, takich jak odczuwanie bólu, apetytu, uczenie się, pamięć oraz w stanach zapalnych. Receptory CB należą do rodzaju receptorów sprzężonych z białkami G, których rolą jest przekazywanie sygnałów egzogennych do wnętrza komórki. Są elementem układu endokannabinoidowego, ale pośredniczą także w działaniu niektórych fitokannabinoidów, takich jak THC. CB1 występuje głównie w obrębie komórek centralnego układu nerwowego, natomiast CB2 w komórkach układu odpornościowego.

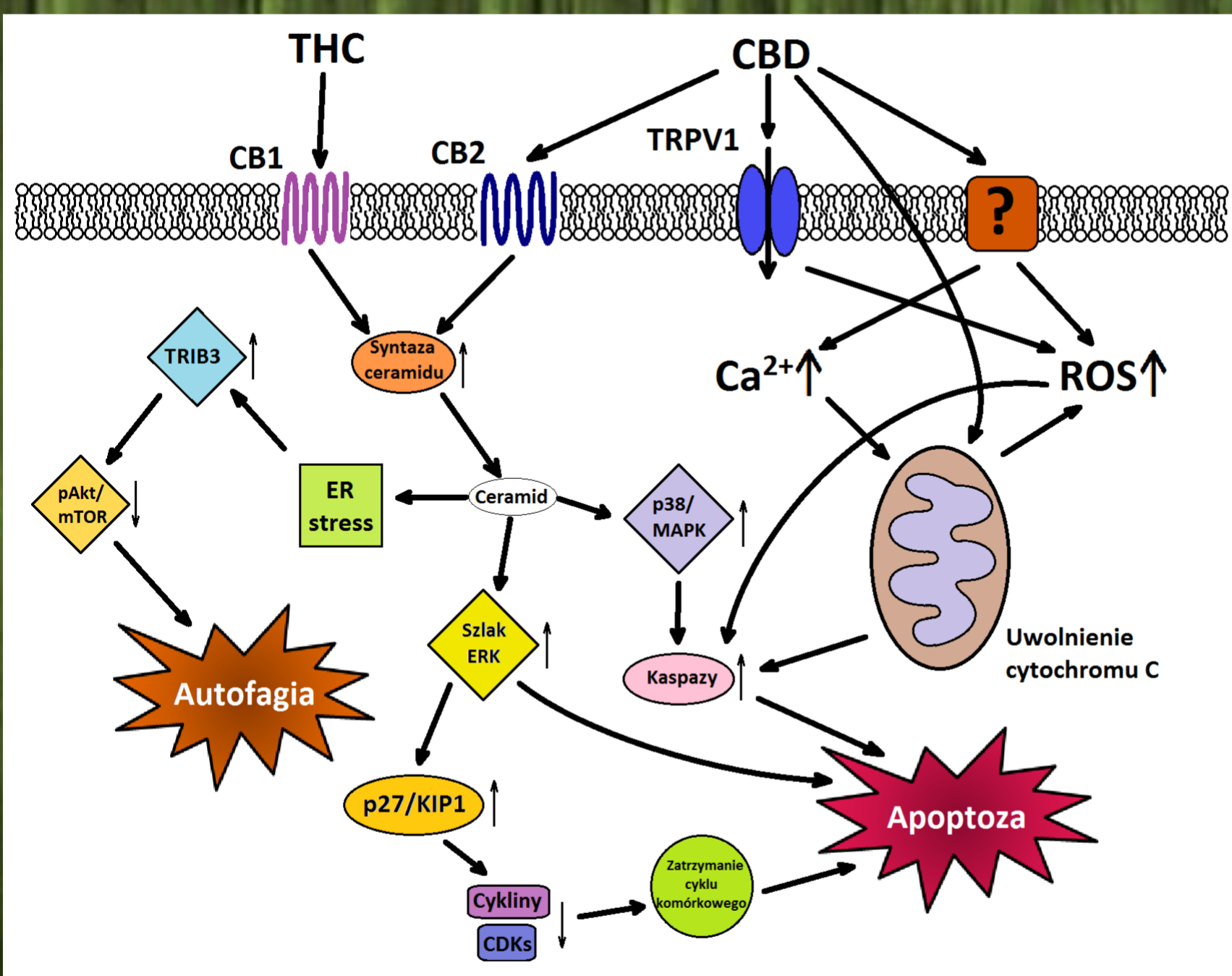
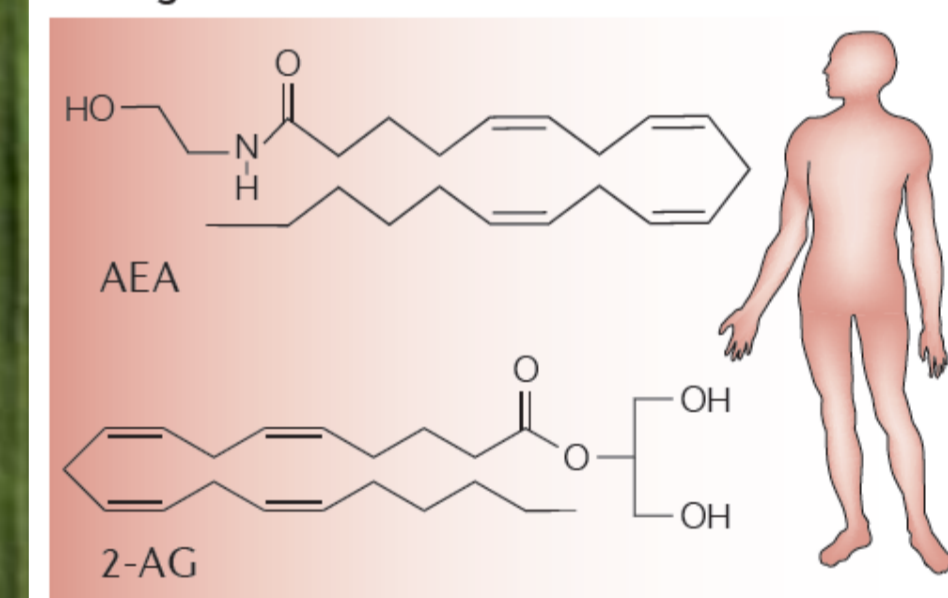
Różnorodność procesów, w jakie zaangażowany jest system endokannabinoidowy sprawia, że wpływanie na niego za pomocą naturalnych agonistów receptorów CB lub ich syntetycznych analogów jest obiecującą strategią terapeutyczną w przypadku wielu schorzeń. Prowadzone są m.in. badania mające na celu określenie roli systemu endokannabinoidowego w rozwoju chorób nowotworowych. Wykazano, że w przypadku wielu nowotworów ma miejsce wzrost produkcji endokannabinoidów oraz nasilenie ekspresji receptorów kannabinoidowych, co jednocześnie często koreluje ze złośliwością nowotworu.



Plant-derived cannabinoid



Endogenous cannabinoids



Schemat oddziaływania kannabinoidów na komórki nowotworowe.

Akt - protein kinase B; CB1/2 – kannabinoid receptor; CBD – kannabidiol; CDKs - cyclin-dependent kinases; ERK - extracellular signal-regulated kinases; mTOR - mammalian target of rapamycin; p27/KIP1 - cyclin kinase inhibitor; p38/MAPK - p38 mitogen-activated protein kinase; ROS – reactive oxygen species; THC – tetrahydrocannabinol; TRIB3 - Tribbles homolog 3; TRPV1 - transient receptor potential cation channel subfamily V member 1;

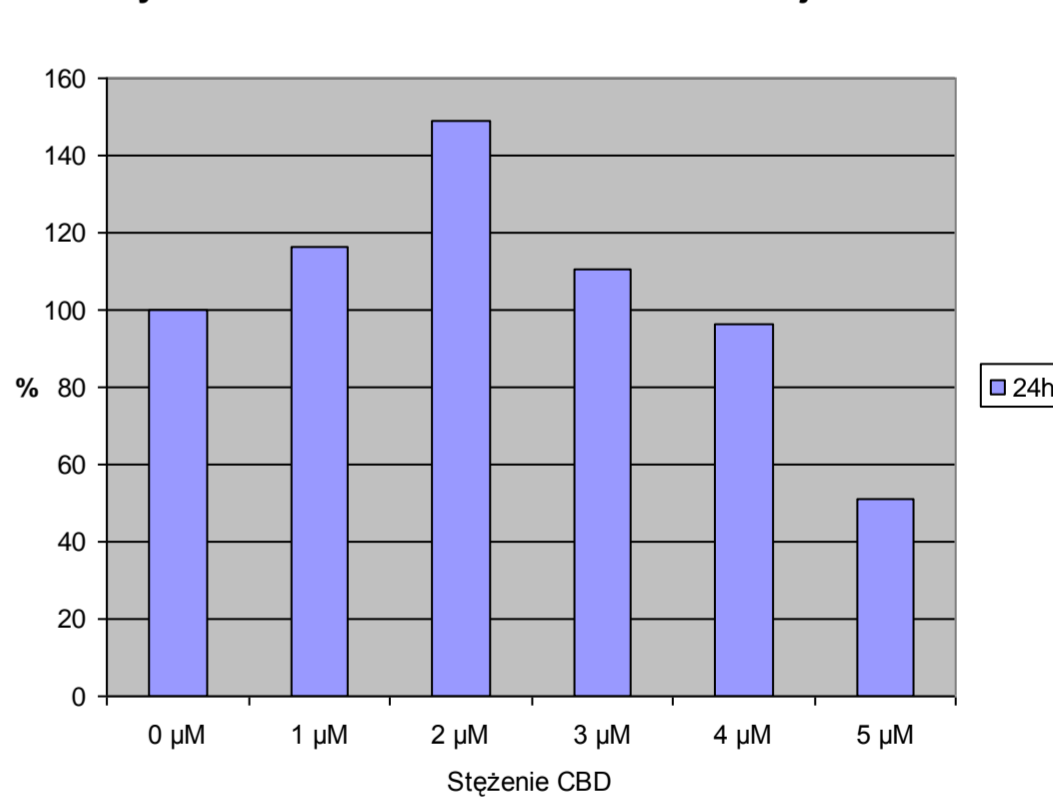
Cele badawcze:

- analiza wpływu ekstraktów z roślin *Cannabis sativa* o obniżonej zawartości THC na komórki nowotworowe.
- porównanie efektów wywoływanych przez ekstrakty oraz czysty CBD.

CBD

Ze względu na niskie powinowactwo do receptorów CB1 kannabidiol (CBD) nie wykazuje właściwości psychoaktywnych charakterystycznych dla THC. Zidentyfikowano wiele receptorów, z którymi wiąże się CBD, jednak większość z nich najprawdopodobniej nie uczestniczy w działaniu antynowotworowym tego związku. W przeciwieństwie do THC, komórkowe i molekularne podstawy antynowotworowego działania CBD nie są jeszcze w pełni poznane. Najczęściej proponowanym schematem działania tego kannabinoidu w warunkach *in vitro* jest indukcja produkcji reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS), których nadmiar prowadzi do apoptozy. Wiele badań wykazało podobny mechanizm działania CBD w odniesieniu do różnych linii komórek nowotworowych, takich jak komórki raka piersi, gruczolakoraka prostaty, glejaka wielopostaciowego czy białaczki. Jednocześnie większość doniesień wskazuje na zdolność CBD do oddziaływania na komórki bez udziału klasycznych receptorów CB1, CB2 oraz receptorów TRPV1.

Żywotność komórek MDA-MB-231 - inkubacja z CBD



Wyniki:

- Spadek żywotności komórek linii MDA-MB w pewnym zakresie proporcjonalny do stężenia.
- Niskie stężenia CBD (1 – 2 μM) indukują wzrost żywotności komórek.
- Selektywność działania CBD.

Bibliografia:

- Bifulco M, Laezza C, Pisanti S, Gazerro P. *Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumour strategy*. Br J Pharmacol. 2006 May;148(2):123-35.
 Hermanson DJ, Marnett LJ. *Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer*. Cancer Metastasis Rev. 2011 Dec;30(3-4):599-612. doi: 10.1007/s10555-011-9318-8.
 Grotenhermen F, Müller-Vahl K. *The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids*. Dtsch Arztebl Int. 2012 Jul;109(29-30):495-501. Epub 2012 Jul 23.
 Alexander A, Smith PF, Rosengren RJ. *Cannabinoids in the treatment of cancer*. Cancer Lett. 2009 Nov 18;285(1):6-12. doi: 10.1016/j.canlet.2009.04.005. Epub 2009 May 12.

Prezentowana praca uzyskała wsparcie finansowe z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (umowa nr INNOMED/I/11 /NCBR/2014) w ramach programu "INNOMED" pt. "Opracowanie technologii pozyskiwania kannabinoidów z konopi o niskiej zawartości THC jako środków wspomagających leczenie pacjentów onkologicznych". Akronim: "ONKOKAN".