

Cannabinoide in der Leukämie-Therapie

In den letzten Monaten gab es einige Meldungen über neue Möglichkeiten in der Leukämie-therapie, die Cannabis bzw. Cannabinoide in den Fokus des öffentlichen Interesses rückten. Dies war auch Anlass für eine Reihe von Anfragen von Leukämiepatienten. Die im Folgenden aufgeführten Statements sollen zur Verbesserung der sachlichen Diskussionsgrundlage beitragen.

1. Definition: „Cannabinoide Substanz“, „Cannabis“ bzw. der Konsum von Haschisch oder Marihuana

Cannabis ist der lateinische wissenschaftliche Name der Hanfpflanze und wird im Volksmund auch als Sammelbegriff für die aus Hanf hergestellten Rauschmittel, insbesondere Marihuana und Haschisch, verwendet.

Cannabinoide sind Bestandteile des Harzes der Hanfpflanze. Dabei handelt es sich um eine Gruppe von Substanzen, die sich aus bis zu 66 Komponenten zusammensetzt. Dazu gehören Tetrahydrocannabinol (THC) mit psychogener Wirkung, Cannabinol (CBN), Cannabigerol (CBG), Cannabichromen (CBC) sowie Cannabidiol (CBD) als Gegenspieler von THC und eine ganze Reihe weitere Stoffe.

Beim Rauchen von Haschisch und Marihuana werden zusätzliche Stoffe inhaliert, die wie der Teer beim Tabakkonsum kanzerogene oder co-kanzerogene Eigenschaften besitzen.

2. Rolle von Cannabinoiden in der Medizin

Es gibt zunehmend Daten zu den Mechanismen eines physiologischen Cannabinoid-Systems, das aus spezifischen Bindungsstellen für Cannabinoide – *Cannabinoid-Rezeptoren* – und endogenen Agonisten – *Endocannabinoiden* – besteht.

Das Endocannabinoid-System könnte eine Rolle bei physiologischen Vorgängen, wie bei der Verarbeitung von Sinneseindrücken, Schmerzen und bei der Regulierung des Appetits spielen.

Der mögliche therapeutische Einsatz von Cannabinoiden wurde daher für viele Erkrankungen diskutiert, ohne dass Standards vorhanden sind, so z. B. THC als

Supportivmedikation für Krebs- und HIV-Patienten wegen der anti-emetischen und appetitanregenden Wirkung. Zusätzlich findet es Anwendung in der Schmerztherapie (Freisetzung von Endorphinen) und auch bei der begleitenden Behandlung der Multiplen Sklerose wegen muskelentspannender Eigenschaften (CBN)¹. CBN und CBD reduzieren den Augeninnendruck beim Glaukom und besitzen leicht antibiotische Wirkung.

3. Wirkungsweise des Endocannabinoid-Systems

Bis heute sind zwei gewebespezifische Rezeptoren bekannt:

CB1 ist größtenteils im Gehirn, aber auch in peripheren Organen (z.B. im Gastrointestinaltrakt) zu finden; **CB2** wird in Zellen des Immunsystems exprimiert.

Einige lipophile CB1-R-Liganden, die als inaktive Vorstufen im Gehirn und im peripheren Nervengewebe vorliegen, wurden bereits identifiziert (z.B. Anandamide, 2-Arachidonoyl glycerol) und es wurden Studien zu Wirkmechanismus und neuroregulatorischen Effekten durchgeführt². Daneben könnten Cannabinoide auch andere Signaltransduktionsketten modulieren und an der Steuerung von

- Zellproliferation und
- Apoptose

beteiligt sein. Hierbei könnte die Regulation von Genprodukten wie MAPK, JNK, p38, PI3-K und Co-Modulatoren des sphingomyelin-ceramide Stoffwechsels eine Rolle spielen³.

4. Neue Daten zum Cannabinoid-System in der Tumorzellregulation

Die neueren Meldungen zum möglichen Einsatz in der Krebstherapie stammen vor allem aus vorklinischen Untersuchungen an Zell-Linien und Tiermodellen. Cannabinoide bzw. deren Antagonisten

- wirken möglicherweise unterschiedlich auf gesunde und entartete Zellen,
- induzieren Apoptose von Tumorzellen und
- inhibieren Tumor-Angiogenese.

Hierbei ist von Interesse, dass Cannabinoide sowohl apoptotisch als auch anti-apoptotisch wirken können^{4;5}. Im Mittelpunkt dieser Ansätze stehen der CB2-Rezeptor, der von Leukozyten exprimiert wird sowie sein Ligand (Agonist), Antagonisten und weitere beteiligte Mediatoren zytotoxischer Signaltransduktionsketten^{6;7}.

5. Klinische Studien

Die Entwicklung von Therapien durchläuft eine Reihe von Phasen. Zu Beginn stehen experimentelle Studien, die sich z.B. molekulargenetischer, immunologischer und zellbiologischer Methoden bedienen. Daran schließen sich tierexperimentelle Studien an.

Erst dann folgt patientenorientierte Forschung, um die Wirkungsweise, Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Dosis und letztlich die Wirksamkeit festzustellen.

Zum therapeutischen Einsatz von Cannabinoiden bei Krebs- oder Leukämiepatienten liegen bisher keine Studienergebnisse vor.

Eine klinische Phase II-Studie zur zytotoxischen Wirkung eines synthetisch entwickelten THC bei Krebspatienten hat 2003 begonnen. Dieser für CB2-R spezifische Ligand kann nicht auf Zellen des Nervensystems wirken und besitzt somit keine psychogene Wirkung. Ergebnisse aus dieser Studie liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor⁷.

6. Zusammenfassung

- Mit dem Begriff „Cannabinoid“ ist im medizinischen Kontext in erster Linie THC gemeint.
- Cannabinoide werden vor allem in der Supportivmedizin eingesetzt.
- Es gibt eine Reihe von Hinweisen auf die apoptotische Wirkung von THC in vorklinischen Versuchen. Die Grundlagenforschung bezüglich THC und Krebs ist jedoch noch am Anfang.
- Ein Forschungsansatz ist die Synthese von THC-analogen Stoffen, die für den CB2-Rezeptor selektiv sind.
- Daten aus klinischen Studien an Patienten liegen noch nicht vor.

Dipl.-Biol. Kristina Ihrig, Dr. Nicola Gökbüget, 24.04.2006

Studienzentrale und Informationszentrum
Med. Klinik II, Hämatologie, Onkologie
JWG-Universitätsklinikum
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel.: 069-6301-6365 oder 069-6301-83591
e-mail: ihrig@med.uni-frankfurt.de

Referenzen

1. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol.* 2005;6(1):35-42.
2. Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 2002;296(5568):678-682.
3. Baker D, Pryce G, Giovannoni G et al. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol.* 2003;2(5):291-298.
4. Casanova ML, Blazquez C, Martinez-Palacio J et al. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *M.J.Clin.Invest.* 2003;111:43-50.
5. Powles T, te PR, Shamash J et al. Cannabis-induced cytotoxicity in leukemic cell lines: the role of the cannabinoid receptors and the MAPK pathway. *Blood* 2005;105(3):1214-1221.
6. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat.Rev.Cancer* 2003;3(10):745-755.
7. Liu WM, Powles TB. Cannabinoids: Do they have a Role in Cancer Therapy? *Letters in Drug Design & Discovery* 2006;3:76-82.