

## ОБЗОРНА СТАТИЯ REVIEW ARTICLE

### ПРИЛОЖЕНИЕ НА КАНАБИНОИДИТЕ В БОРБАТА С ОНКОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

*Калоян Калоянов<sup>1</sup>, Мая Йотова<sup>2</sup>, Георги Момеков<sup>1</sup>, Спиро Константинов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Катедра по Фармакология, Токсикология и Фармакотерапия, Фармацевтичен факултет, МУ-София*

<sup>2</sup>*Медицински Колеж, МУ-Плевен*

### CANNABINOIDS USAGE IN THE FIGHT AGAINST ONCOLOGICAL DISEASES

*Kaloyan Kaloyanov<sup>1</sup>, Maya Yotova<sup>2</sup>, Georgi Momekov<sup>1</sup>, Spiro Konstantinov*

<sup>1</sup>*Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy, MU-Sofia*

<sup>2</sup>*Medical College, MU-Pleven*

#### РЕЗЮМЕ

През последното десетилетие класическата химиотерапия отстъпва място на нови фармакологични подходи, насочени към патологично изменените сигнално-трансдукционни пътища. Канабисът е една от множеството древни билки използвани от американските индианци от хилядолетия насам. В наши дни научните данни за ползотворните му ефекти при широк спектър от заболявания непрекъснато нарастват. Има много експериментални данни, както и експериментални модели и при хора изследващи, повлияваните от биологично активните вещества в него, сигнални каскади.

В този обзор са описани редица изследвания и клинични проучвания, които показват значителния напредък постигнат последните години при използването на канабиноидите за борба с онкологичните заболявания. Няколко проучвания *in vivo* и *in vitro* доказват добрата поносимост и безопасност на канабидиола при хора и животни. Положителния ефект на субстанцията при различни състояния, възпалителни и онкологични трябва да бъде отчетен, но за да навлезе по-пълно в медицинската практика са необходими още много задълбочени проучвания.

**Ключови думи:** канабидиол, лимфом, канабиноиди, тетрахидроканабидиол

#### ABSTRACT

Over the last decade, classical chemotherapy has given way to new pharmacological approaches aimed at pathologically altered signal transduction pathways. Cannabis is one of the many ancient herbs used by American Indians for millennia. Nowadays, scientific data on its beneficial effects over a wide range of diseases are constantly increasing. There are many experimental data, as well as experimental models, and in humans studying the signal cascades influenced by the biologically active substances in it.

This review describes a number of studies and clinical trials that show the significant advances made in recent years in the use of cannabinoids to combat oncological diseases. *In vivo* and *in vitro* studies demonstrate the good tolerability and safety of cannabidiol in humans and animals. The positive effect of the substance in various conditions, inflammatory and oncological, should be taken into account, but more extensive research is needed to gain access to medical practice.

**Keywords:** cannabidiol, lymphoma, cannabinoids, tetrahydrocannabinolide

## ВЪВЕДЕНИЕ

През последното десетилетие класическата химиотерапия отстъпва място на нови фармакологични подходи, насочени към патологично изменените сигнално-трансдукционни пътища. Множеството нови лекарствени средства макар с ефективност надвишаваща в пъти класическата химиотерапия използвана за лечение на това злокачествено заболяване, не са лишени от тежки странични реакции. Затова продължава да е налице огромна необходимост от откриване и въвеждане в практиката на нови терапевтични възможности, имащи по-висока ефективност (включително стойностна-ефективност) и по-ниска токсичност от съществуващите алтернативи (Vekov et al. 2015).

## КАНАБИДИОЛ

Канабисът е една от множеството древни билки използвани от американските индианци от хилядолетия насам. Лечението със „свещени билки“ се предава в тяхната култура от поколение на поколение. Митът за „Черната стъпка“ разкрива лечебните свойства на канабиса за тялото и ума. В наши дни научните данни за ползотворните му ефекти при широк спектър от заболявания непрекъснато нарастват. Канабидиолът (КНБ) е най-малко една от 85-те активни субстанции идентифицирани в растението *Cannabis spp.* Той е основен фитоканабиноид съставляващ най-малко 40% от растителния екстракт извлечен от канабис (Borgelt et al. 2013; Campos et al. 2012). Смята се, че КНБ има по-широк спектър на приложение с медицинска насоченост в сравнение с тетраhydroканабинолът (ТХБ) една от причините, за което е ниската почти липсваща психогенна активност на КНБ (Campos et al. 2012).

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДАННИ ЗА КАНАБИДИОЛ И ПОВЛИЯВАНИТЕ ОТ НЕГО СИГНАЛНИ КАСКАДИ

Експериментални проучвания посочват възможността за употребата на КНБ, като субстанция индуцираща специфична клетъчна смърт и туморна регресия при различни по вид хематологични и солидни туморни образувания. Въздействието на канабиноидите най-общо се осъществява, чрез взаимодействията им върху СВ1 и СВ2. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1), the orphan G protein-coupled receptor GPR55 and peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) се предполага, че действат като допълнителни ендоканабиноидни рецептори, но ефектите, кои-

то те оказват върху ендоканабиноидната система са все още въпрос на дебати в научните среди (Velasco et al. 2016). Експресията на СВ1 рецепторите не е ограничена само в нервната система, а се срещат свободно из целия организъм (Pertwee et al., 2010). СВ2 рецепторите са разположени основно в клетките на имунната система, но и те подобно на СВ1 могат да бъдат открити в клетки от друг произход като астроцити и някои невронни популации (Velasco et al. 2016). Експресията на СВ1 и СВ2 се срещат множество тумори от различен произход (Velasco et al. 2016; Pertwee et al., 2010). Увеличено ниво на СВ1 рецепторната популация се наблюдава при лимфом на ходжкин и неходжкинови лимфони (Benz et al. 2013; Gustafsson et al. 2008). Експериментални модели на левкемии и мантелно-клетъчен лимфом, показват значителна ъпрегулация на СВ2 рецептора, която корелира с тяхната прогресия (Velasco et al. 2016). Такова увеличаване на количеството и СВ2 рецептора е наблюдавано от Feng и сътр. (2015) при клетъчни линии от ММ. Описана наскоро е и ролята в развитието на онкологичните заболявания на неканоничния канабиноиден рецептор GPR55. Открита е връзка между неговата свърхекспресия при ксенографски модели на различни тумори и тяхната прогресия. Нокдаун на този рецептор води до редуциране на туморната прогресия и пролиферация (Velasco et al. 2016). При хепатоцелуларен карцином аблацията на СВ1-рецепторите води до инхибиране растежа на тумора, други учени посочват увеличените нива на СВ2 – рецепторите като важен фактор при развитието на левкемия при експериментални модели след инфектирането им с левкемия-индуциращ вирус (Velasco et al. 2016). Независимо от тези открития съществуват и достатъчно данни в литературата подкрепящи, анти-онкогената роля на ендоканабиноидната система при различни видове неоплазии. Генетичната инактивация на СВ1/2 рецепторите, води до увеличен туморен растеж и развитие при колоректален карцином, карцином на панкреаса и интестинален карцином. Обратимото инхибиране на СВ2 при клетъчен модел на В-клетъчна левкемия е показател за намалена секреция на IL-6, което от своя страна води до туморна регресия и клетъчна смърт (Feng et al. 2014).

Необходими са още множество анализи в различни насоки. От една страна много прецизното анализиране на сигналните каскади, отключващи процесите свързани с активирането и/или потискането на ендоканабиноидната система. Желаното генетичното или фармакологично манипулиране на тези молекулярни механизми може да доведе до

канабиноид-индуцирана клетъчна смърт, инхибиране на туморния растеж или до неопластична пролиферация. Ето, защо е необходимо да бъдат изяснени механизмите, с чиято помощ ефекта на канабиноидите на КНБ, може да бъде насочен към анти-онкогена, а не про-онкогенна активност. Въпреки посочената противоречива информация, в последните 15 години безспорно е доказана ползата от канабиноидите и приложението им в онкологията. Канабидиолът за разлика от другите фитоканабиноиди притежава нисък афинитет към СВ-рецепторната популация, затова се предполага, че негативните ефекти като стимулиране на туморния растеж при него са изразени в значително по-ниска степен (Velasco et al. 2016). Противотуморния ефект на КНБ поне отчасти се дължи на освобождаването на кислородни радикали предизвикващи апоптоза в неопластичните клетки. При ксенографски модели на глиобластом е доказано активирането на каспаза 3 и 9, медирането на Са-йони и инхибирането на pAKT и Ki-67 (Singer et al. 2015). Съществуват данни относно косвен ефект на КНБ върху CXCR4, чрез модуляция на СВ2, в (относително ниски концентрации), който от своя страна полиява CXCR4 и/или CD-147 медираната Т-клетъчна транс-мембранна миграция по-този начин се засягат регулирането на възпалителните процеси и имуните функции. При ММ с прогресията на заболяването се увеличава и CXCR4 и/или CD-147 медираната експресия. Singer и сътр. (2015) доказват, че приложението на (КНБ) води до инхибиране миграцията на клетъчни линии от ММ (U-266 и RPMI-8226) самостоятелно или в комбинация с (CSZ). Morelli и сътр (2014) съобщават за анти-туморния ефект на КНБ при клетки от пациенти страдащи от ММ, чрез активирането на TRPV2 и блокирането на NF-каппа-В. Ефектът на КНБ върху тези рецептори при U-266 и RPMI-8226 сенсibiliзира малигнените клетки към ефекта на други противотуморни субстанции като същевременно се осъществява и значителен антимиеломен ефект от КНБ. Повлияването на NF-каппаВ от КНБ при туморните заболявания е интересен феномен. За категоричното му доказване са необходими още фармакологични проучвания.

В допълнение към противотуморните ефектите на КНБ, може да се отбележи нормализирането на васкуларните процеси при експериментални модели представящи туморната ангиогенеза. Тези ефекти са характерни и за други канабиноиди, като най-вероятно се дължат на инхибирането на (VEGF) сигнаният път. Доказано е, че различни компоненти от този път като: най-проучваните рецепторни

субтипове (VEGFR1 и VEGFR2) понижават своята експресия в резултат на приложението на КНБ или ТХБ. Към антиангеогения ефект на КНБ или ТХБ в частност допринася и повлияването на СВ рецепторната фамилия. При миши модели с налични далечни метастази приложението на канабиноиди намаляват появата на нови и разрастването на стари метастични процеси. В някаква степен тези положителни ефекти се дължат на инхибирането на металлопротеазните ензими, инхибирането на туморната миграция и стимулирането на различни процеси на клетъчна смърт (Velasco et al. 2016). Специално КНБ оказва значително противораково действие - като специфично инхибира инвазивността и метастазирането при редица животински модели на онкологични заболявания. Тези си ефекти, той осъществява независимо от канабиноидните рецептори. Отчасти поне чрез понижаване експресията на ID-1 (transcription factor inhibitor of DNA binding-1) (Murasae et al. 2014; 2016). Важно е да се отбележи, че дори високи дози КНБ при нормални не-туморогенни клетки не се наблюдават цитолитични или цитотоксични ефекти дори при предизвикан клетъчен стрес (Velasco et al. 2016).

#### ТОКСИЧНОСТ НА КАНАБИДИОЛ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МОДЕЛИ И ПРИ ХОРА

Приложението на канабидиол едновременно върху нормални кератиноцити, адипоцити и макрофаги в различни концентрации от (1-25  $\mu\text{M}$ ) не предизвика клетъчна смърт. Същите концентрации приложени при човешки клетки от карцином на гърда, колоректален карцином и др., водят до освобождаване на свободни радикали и умиране на туморните клетки. При друг *in vitro* тест и приложението на КНБ върху нормални човешки глиални клетъчни линии в доза до (50  $\mu\text{M}$ ) не се наблюдават негативни ефекти тях. Липсата на токсичност при нормалните клетки може да бъде обяснена донякъде с липсата на образуването в тях свободни радикали поради нормално функциониращите им антиоксиданти системи. Проведен *in vitro* тест за доказване на ембриотоксичността на КНБ липса на такава при приложението му в интервала в концентрации 6,4 32 и 160  $\mu\text{M}$ . За разлика от ТХБ, който увеличава желанието за прием на храна при плъхове, чрез медиране на СВ1 и последващото индуцирано от освобождаване на допамин в нуклеус акумбенс, приложението на КНБ при затлъстели плъхове за 14 дневен период в дози от (2,5 до 5 мгкг), води до забележимо намаляване на теглото им. Ефектът на КНБ е премахнат при приложението на СВ2 антагонист. Няколко за-

дълбочени проучвания при плъхове са показали, че приложението на КНБ в различни концентрации от (1 до 2000 µg), не причинява промяна в параметри като: кръвно налягане, хематокрит, газова и електролитна обмяна. Отбелязан е антидепресантен и анксиолитичен ефект при мишки, но без да повлиява моторната им активност. Интересно проучване, при клетъчна линия MCF-7 от карцином на гърда показало, че в доза (1 -10 µM) КНБ не повлиява естрогеновите рецептори (Bergamaschi et al. 2011).

В проучвания на широк спектър от дозови интервали КНБ, не предизвиква сериозни странични ефекти при приложението му в тестове за остра и хронична токсичност. Не са наблюдавани признаци на зависимост у тестваните индивиди. Проведени тестове за остра токсичност при хора през 1970 г, при орално приложение в доза от 15-160 мг, инхалиране в доза 0,15 мг/кг и венозно приложение в рамките на 5 до 30 мг не са показали сериозни нежелани ефекти от неговото приложение. Хроничната токсичност на КНБ е била оценена в множество малки проучвания с големи дозови вариации. Най-общо при приложение на доза около 10 мг дневно за период от 21 дни не предизвиква изменения на ЕКГ и ЕЕГ показателите на тестваните индивиди. Отново при здрави доброволци приложението на КНБ в доза 300 мг за 135 дни не е довела до изменения в горепосочените показатели. Няколко единични случая при пациенти с различни неврологични заболявания като шизофрения, болест на Паркинсон съобщават за добра поносимост на КНБ в дози от 600 до 1500 мг, с наличието на по-малко странични ефекти в сравнение със стандартните им терапии. Най-честите НЛР били увеличени пролактинови нива, екстрапирамидни симптоми и покачване на телло. По-сериозни странични ефекти при хора се съобщават в доза от 2,5 до 10 мг/мл, блокира синтеза на IL-10, които изпълнява комплексна роля в комуникацията между антиген представящите клетки Th1 и Th2 клетъчните популации. Нарушаването на неговата синтеза може да доведе до влошаване на определени състояние както и подобряване на други като болест на Крон например. Някои резултати посочват, че КНБ може да предизвика бифазен имуноен отговор в зависимост от своята концентрация (стимулиращ ефект в наномоларни и инхибиташ ефект във високи дози). Канабидиолът *in vitro* повлиява и СУР-Р450 монооксигеназите и редица MDR транспортери при туморни клетъчни линии от рак на гърда, при които едновременното му приложение с класически цитостатици води до повишена интрацелуларна концентрация на последните. По отношение на

СУР-Р450 (КНБ) блокира ковалентно СУР-3А4 при краткотрайно приложение, докато при дълготрайно го стимулира. Сериозни негативни ефекти са отчетени след приложението му при маймуни в доза над 200 мг/кг води до увеличаване на теллото и сърдечно съдови смъщения, тремор и седация (Bergamaschi et al. 2011; Sachs et al. 2015).

### КАНАБИДИОЛ - КЛИНИЧНИ ДАННИ

Разтвор за орално приложение с търговско име Epidiolex, съдържащ 98 % КНБ е получил статут на лекарство сирак в САЩ за лечението на синдром на Dravet (тежка форма на миоклонична епилепсия, проявяваща се в началото на 6 месец при новородени), в момента тече фаза III-клинично проучване с обещаващи начални резултати (Dev, 2016). Канабидиолът разкрива обещаващ потенциал като антитуморна субстанция при различни видове неопластични заболявания както при солидни тумори така и при лимфоми (Massi et al. 2013). Канабиноидите понастоящем се използват успешно като част от комплексните палиативни грижи за пациентите страдащи от онкологични заболявания. Те са ефективни при облекчаване на състояние на хронична болка и емезис. Препарати като дронабинол и набилон са получили разрешение за употреба от FDA, при пациенти, които неуспешно са лекувани с конвенционални антиеметични средства. Канада е първата страна в света одобрила приложението на орални капки съдържащи екстракт от канабис в съотношение (1:1-ТХБ : КНБ) за облекчаване на болка резултат от онкологично заболяване с търговско име Sativex. В няколко страни по света Израел, Южен Уелс и Австралия текат проучванията относно ефекта на екстракт от канабис и неговите потенциални ефекти при пациенти на палиативно лечение (Aggarwal 2016). При проведено 8 седмично клинично проучване в Израел включващо 131 пациенти приемащи канабис екстракт (КНБ; ТХБ) са отчетени значително намаляване на симптоми като: болка, гадене повръщане, умора, анорексия и др. Друг интересен факт от това проучване е намаляването на количеството опиоидни аналгетици при 31 от 70 пациента използващи такива медикаменти от началото на проучването (Aggarwal 2016). Единични случаи от медицинската практика в Канада при педиатрични пациенти един с АЛЛ и двама с пилочитна астроцитомата (Aggarwal 2016) съобщават за забележим противотуморен ефект, чрез оценка с образна диагностика.

Пилотно проучване в Испания, при което на пациенти с глиобластом е приложен ТХБ интракра-

ниално чрез използването на стерилен катетър, се наблюдавало значително намаляване на туморната маса отново доказано с помоща на образно диагностичиране. В процес на провеждане са множество клинични проучвания с канабидиол и екстракт от канабис в съотношение (1:1-ТХБ : КНБ) под формата на оромукозален спрей (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255292>) при различни солидни туморни формации. Пилотно проучване с КНБ използван за лечение на синдрома „присадка срещу приемник“ провеждано в Израел, при пациенти преминали алогенна костно мозъчна трансплантация, показва много обещаващи начални резултати (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02392780>).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаните проучвания показват значителния напредък постигнат последните години при използването на канабиноидите за борба с онкологичните заболявания. Няколко проучвания *in vivo* и *in vitro* доказват добрата поносимост и безопасност на КНБ при хора и животни. Отчетените възможни лекарствени взаимодействия и интравидови различия трябва да бъдат взети под внимание. Различните пътища на приложение осигуряват различен полуживот на канабидиола средно около 24 часа. Положителния ефект на субстанцията при различни състояния, възпалителни и онкологични трябва да бъде отчетен, но за да навлезе по-пълно в медицинската практика са необходими още много задълбочени проучвания.

### БИБЛИОГРАФИЯ

- Vekov T., Lebanova H., Grigorov E. (2015). Pharmacotherapeutic recommendations for application of target oncological drug therapies for treatment of breast cancer in Bulgaria—therapeutic efficacy and cost effectiveness. *Journal of BUON: official journal of the Balkan Union of Oncology*, 20(6): 1420-1425.
- Aggarwal S. K. (2016). Use of cannabinoids in cancer care: palliative care. *Current Oncology*, 23:33–S36.
- Borgelt L.M., Franson K.L., Nussbaum A.M., Wang G.S. (2013). The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*, 33: 195–209.
- Benz A.H., et al. (2013). Expression and functional relevance of cannabinoid receptor 1 in Hodgkin lymphoma. *PloS one*, 8(12): e81675
- Campos A.C., Moreira F.A., Gomes F.V., Del Bel E.A., Guimarães F.S. (2012). Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 3364–78.
- <http://Dev-gwpharma.pantheonsite.io/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-positive-phase-3-pivotal-study-results-epididolex>
- Feng, R., Milcarek, C. A., Xie, X.-Q. (2014). Antagonism of cannabinoid receptor 2 pathway suppresses IL-6-induced immunoglobulin IgM secretion. *BMC Pharmacology & Toxicology*; 15:30.
- Gustafsson K., Wang X., Severa D., Eriksson M., Kimby E., Merup M., Christensson B., Flygare J., Sander B. (2008). Expression of cannabinoid receptors type 1 and type 2 in non-Hodgkin lymphoma: Growth inhibition by receptor activation. *International journal of cancer*, 8:1025-1033.
- Velasco G., Hernández-Tiedra S., Dávila D., Lorente M. (2016) The use of cannabinoids as anticancer agents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 4;64:259-66.
- Massi P., Solinas M., Cinquina V., Parolaro D. (2013). Cannabidiol as potential anticancer drug. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 27:303–312.
- Machado Bergamaschi M., Helena Costa Queiroz R., Waldo Zuardi A., Crippa A. S. (2011) Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current drug safety*, 4 :237-49.
- Morelli M.B., et al. (2014). The effects of cannabidiol and its synergism with bortezomib in multiple myeloma cell lines. A role for transient receptor potential vanilloid type-2. *International journal of cancer* 11:2534-2546.
- Murase R., Sumida T., Kawamura R., Onishi-Ishikawa A., Hamakawa H., McAllister S.D., Desprez, P.Y. (2016). Suppression of invasion and metastasis in aggressive salivary cancer cells through targeted inhibition of ID1 gene expression. *Cancer letters*, 377:11-16.
- Murase R., et al. (2014). Targeting multiple cannabinoid anti-tumour pathways with a resorcinol derivative leads to inhibition of advanced stages of breast cancer. *British journal of pharmacology*, 171:4464-4477.
- Pertwee A.C. Howlett M.E. Abood S.P. Alexander V., Di Marzo, M.R. et al. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev*, 62.;588-631
- Sachs, Jane, Erin McGlade, and Deborah Yurgelun-Todd. (2015). Safety and Toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12.4: 735–746.
- Singer E., Judkins J., Salomonis N., Matlaf L., Soteropoulos P., McAllister S., Soroceanu L., (2015). Reactive oxygen species-mediated therapeutic response and resistance in glioblastoma. *Cell death & disease*, 6:1601.
- Velasco G., Hernández-Tiedra S., Dávila D., Lorente M. (2016) The use of cannabinoids as anticancer agents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 4;64:259-66.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255292>
- <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02392780>

✉ **Адрес за кореспонденция:**  
Гл. ас. маг. фарм. Мая Йотова, дф  
Медицински Колеж, МУ-Плевен  
Ул. Климент Охридски № 1  
5803 Плевен  
e-mail: [maya\\_jo@abv.bg](mailto:maya_jo@abv.bg)