

IL RUOLO DEI CANNABINOIDI NEL CANCRO

A cura della Dott.ssa Maria Diana Naturale

L'utilizzo dei medicinali a base di cannabinoidi per le cure palliative è sempre più comune, grazie ai loro noti effetti analgesici e antiemetici. Inoltre, ultimamente sempre un maggior numero di studi preclinici (in vitro e su animali), documenta alcune proprietà antitumorali dei cannabinoidi. Ad esempio, la capacità di inibire la proliferazione delle cellule cancerogene, stimolando l'apoptosi e l'autofagia ed al contempo la capacità di inibire l'angiogenesi e la formazione di metastasi [1].

I CANNABINOIDI

Il meccanismo d'azione, la farmacocinetica e la farmacodinamica dei cannabinoidi sono molto complessi. La cannabis, contiene 1000 fitocannabinoidi e terpeni che modulano una serie di complesse reti di segnalazione nell'organismo. Chimicamente i fitocannabinoidi sono molecole non polari, scarsamente solubili in acqua e altamente liposolubili. Nella pianta fresca i fitocannabinoidi sono molecole debolmente acide; l'essiccamento, l'invecchiamento e il riscaldamento li convertono in forme neutre. Tali forme sono dal punto di vista farmacologico molto più attive.

I target molecolari sono recettori cellulari di superficie chiamati cannabinoid receptors (CBR, classificati in CB1eCB2), localizzati sia a livello centrale che periferico.

I cannabinoidi possono essere classificati in 3 gruppi [1]:

- *fitocannabinoidi*, metaboliti secondari della pianta di Cannabis; ne sono stati descritti oltre 100, i principali:
 - Δ^9 -tetraidrocannabinolo con proprietà psicoattive, esso mima l'azione degli endocannabinoidi legandosi ai CBR ed è responsabile di effetti quali euforia, analgesia, antiemesi, proprietà antinfiammatorie;
 - cannabidiolo (CBD), possiede minore affinità per i CBR e agisce in maniera indipendente dal legame con essi. Interagisce con altri target come i recettori dei vanilloidi (transient receptor potential channel subfamily V member 1, TRPV1), il recettore orfano accoppiato alla proteina G (orphan G-protein coupled receptor, GPR55), e i recettori della proliferazione perossisomiale (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs). Possiede proprietà ansiolitiche ed è capace di attenuare gli effetti psicoattivi del THC;

- *endocannabinoidi*, fanno parte del sistema endocannabinoide, tra i più studiati vi sono l'anandamide (AEA) e arachidonoilglicerolo (2-AG);
- *cannabinoidi sintetici*, sostanze chimiche di sintesi che mimano l'azione dei cannabinoidi, e si legano con maggiore affinità ai recettori CB, tra questi ricordiamo il dronabinolo, ed il nabilone.

IL RUOLO DEGLI ENDOCANNABINOIDI

Un'elevata espressione dei CBR ed elevati livelli degli endocannabinoidi, sono state osservate in diverse forme di tumore (pelle, prostata, colon, epatocarcinoma, sarcoma endometriale, glioblastoma multiforme, meningioma e adenoma pituitario, linfoma di Hodgkin), pertanto, si è supposto il coinvolgimento del sistema endocannabinoide nello sviluppo di cancro [2, 3]. Dati di letteratura hanno dimostrato che la presenza del recettore CB2 contribuisce alla crescita del fattore HER2 pro-oncogeno; la sovra-espressione di CB2 aumenta la suscettibilità allo sviluppo di leucemia dopo infezione virale [4, 5]. Inoltre, studi preclinici hanno indicato che l'attivazione dei CBR può compromettere lo sviluppo stesso del cancro e quindi svolgere azione antitumorale [6]. Altri studi hanno evidenziato che livelli elevati di endocannabinoidi riducono lo sviluppo di lesioni precancerogene nel colon murino [7]. Inoltre, gli endocannabinoidi hanno dimostrato di inibire la crescita delle cellule tumorali nella prostata di topi in maniera dose-dipendente [8].

INIBIZIONE DELL'ANGIOGENESI E METASTASI

È stato dimostrato che i cannabinoidi possono inibire l'angiogenesi bloccando l'attivazione del pathway del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). Infatti, portano alla *downregulation* del VEGF stesso e dei suoi recettori (VEGFR1 e VEGFR2) nel carcinoma della pelle, della tiroide e nel glioma dei topi sottoposti a sperimentazione clinica [9-10]. Inoltre, i cannabinoidi possono sopprimere la proliferazione neoplastica e indurre apoptosi, compromettendo così lo sviluppo della vascolarizzazione del tumore in modelli animali [11, 12]. È stato, inoltre, dimostrato che i cannabinoidi riducono le metastasi spontanee e indotte in modelli animali e inibiscono l'invasività delle cellule tumorali in vitro (carcinoma mammario, polmonare, cervicale e glioma) [13,14]. Questi effetti sono parzialmente collegati a una modulazione dell'attività delle proteasi extracellulari e dei loro inibitori [1]. Gli studi condotti fino ad oggi indicano che le caratteristiche antiangiogeniche e antimetastatiche degli agonisti dei recettori CB, simili ai loro effetti antiproliferativi, si basano sulla stimolazione della biosintesi della ceramide e su una modulazione di percorsi che coinvolgono la proteina p8. È stato, altresì comprovato che il CBD, può portare a una diminuzione dell'invasione delle

cellule tumorali polmonari e delle metastasi tramite un meccanismo di sovraregolazione della molecola di adesione intercellulare 1 (ICAM-1) [15].

EFFETTI ANTITUMORALI DEI CANNABINOIDI

I dati raccolti finora sugli effetti antitumorali dei cannabinoidi sono quasi completamente limitati agli studi preclinici condotti su linee cellulari e modelli animali. Il primo report sulle proprietà antiproliferative dei cannabinoidi, si ha nel 1975, quando Munson et al. dimostrarono che il THC inibiva la crescita cellulare in un modello animale di adenocarcinoma polmonare [16]. È stato dimostrato che i cannabinoidi inducono il processo di autofagia nelle linee cellulari tumorali di glioma, melanoma, cancro epatico e pancreatico [1]. Osservazioni simili dello studio sull'adenocarcinoma del pancreas hanno dimostrato che la gemcitabina somministrata con i cannabinoidi inibisce sinergicamente la crescita delle cellule tumorali [17]. Inoltre, in topi immunodeficienti SCID (grave immunodeficienza combinata) trattati con THC, si è riscontrato che la crescita tumorale L1C2 (carcinoma a cellule alveolari della linea 1, L1C2), è rimasta inalterata, suggerendo che la soppressione della risposta antitumorale indotta da THC si basa sul potenziamento dell'attività delle reti immunosoppressive dell'ospite [11, 18]. D'altra parte, Haustein et al. hanno dimostrato che l'azione antitumorale dei cannabinoidi può essere dovuta, in parte, alla modulazione dell'espressione della molecola di adesione intercellulare 1 (ICAM-1) in cellule di cancro del polmone [1]. THC, CBD e R (+) -metanandamide (un analogo endocannabinoide) hanno dimostrato di promuovere l'espressione di ICAM-1 nelle linee cellulari A549, H460 di carcinoma polmonare. Il primo studio clinico condotto, è stato uno studio pilota su nove pazienti terminali affetti da glioblastoma resistenti alla terapia standard [19]. In seguito alla somministrazione di THC per via intratumorale, in alcuni pazienti si è riscontrato una riduzione del tasso di crescita tumorale [20]. Attualmente, sono in corso studi clinici, che mirano a valutare la sicurezza e l'impatto dei cannabinoidi o dei preparati a base di cannabinoidi sul cancro. Il primo è uno studio sulla sicurezza di nabiximols in combinazione con temozolomide in pazienti con glioblastoma ricorrente (NCT01812603, NCT01812616) [21, 22]. La seconda sperimentazione valuta l'impatto del CBD come trattamento singolo nei pazienti con tumori solidi (NCT02255292) [23]. Ulteriori studi stanno valutando gli effetti del dexanabinol (cannabinoide sintetico) in pazienti con tumori solidi e tumori al cervello e in soggetti sani (NCT01489826, NCT01654497, NCT02054754) [7, 8].

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI APPROVATI

1. Nabilone (analogo sintetico del THC) approvato dalla FDA per il trattamento di nausea e vomito indotto dalla chemioterapia e per i disturbi del sonno;
2. Dronabinolo (THC sintetico) approvato per il trattamento di nausea e vomito indotto da chemioterapia e anche per il trattamento del calo ponderale in pazienti con AIDS;
3. Sativex® (nabiximol), spray orale contenente THC e CBD in rapporto 1:1, approvato al di fuori degli USA per il trattamento della spasticità nella Sclerosi Multipla.

CONCLUSIONI

Ad oggi, promettenti risultati sono stati ottenuti da vari studi su modelli animali. Una delle ipotesi più acclamate è la combinazione di cannabinoidi con farmaci antitumorali convenzionali, che potrebbero esibire potenziale sinergico. Ad oggi, la cannabis o i suoi preparati sono stati applicati in medicina palliativa grazie agli effetti analgesici ed antiemetici. Tuttavia, i risultati degli studi preclinici che hanno coinvolto cannabis e farmaci a base di cannabinoidi dimostrano l'esistenza di prove a supporto dell'uso di questi agenti in chemioterapia, anche se mancano ancora studi clinici di sicurezza ed efficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Śledziński P, Zeyland J, Słomski R & Nowak A. The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology. *Cancer Medicine* 2018; 7:765–775.
2. Malfitano A. M., Ciaglia E, Gangemi G et al. 2011. Update on the endocannabinoid system as an anticancer target. *Expert Opin Ther Targets*. 15:297–308.
3. Sailler, S, Schmitz K, Jäger E. et al. 2014. Regulation of circulating.
4. Joosten, M., P. J. M. Valk, M. A. Jordà, Y. Vankan- Berkhoudt, S. Verbakel, M. van den Broek, et al. 2002. Leukemic predisposition of pSca-1/Cb2 transgenic mice. *Exp. Hematol*. 30:142–149.
5. Pérez-Gómez, E., C. Andradás, S. Blasco-Benito, M. M. Caffarel, E. García-Taboada, M. Villa-Morales, et al. 2015. Role of cannabinoid receptor CB2 in HER2 pro-oncogenic signaling in breast cancer. *J. Natl Cancer Inst*. 107: djv077.
6. Wang, D., H. Wang, W. Ning, M. G. Backlund, S. K. Dey, and R. N. DuBois. 2008. Loss of cannabinoid receptor 1 accelerates intestinal tumor growth. *Cancer Res*. 68:6468–6476.
- 7.. A Phase 1 Study of Dexanabinol in Patients With Advanced Solid Tumours - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Feb 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01489826?term=cannabinoid+AND+cancer&rank=17>
- 8.. Assessment of Single Doses of Oral Dexanabinol in Healthy Subjects - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Feb 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02054754?term=cannabinoid+AND+cancer&rank=38>
9. Casanova, M. L., C. Blázquez, J. Martínez-Palacio, C. Villanueva, M. J. Fernández-Aceñero, J. W. Huffman, et al. 2003. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J. Clin. Invest*. 111:43–50.
10. Portella, G., C. Laezza, P. Laccetti, L. De Petrocellis, V. Di Marzo, and M. Bifulco. 2003. Inhibitory effects of cannabinoid CB1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 17:1771–1773.
11. Blázquez, C., M. L. Casanova, A. Planas, T. Gómez Del Pulgar, C. Villanueva, M. J. Fernández-Aceñero, et al. 2003. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol*. 17:529–531
12. Pisanti, S., C. Borselli, O. Oliviero, C. Laezza, P. Gazerro, and M. Bifulco. 2007. Antiangiogenic activity of the endocannabinoid anandamide: correlation to its tumor-suppressor efficacy. *J. Cell. Physiol*. 211:495–503.
13. Blázquez, C., M. Salazar, A. Carracedo, M. Lorente, A. Egia, L. González-Feria, et al. 2008. Cannabinoids inhibit glioma cell invasion by down-regulating matrix metalloproteinase-2 expression. *Cancer Res*. 68:1945–1952.
14. Ramer, R., and B. Hinz. 2008. Inhibition of cancer cell invasion by cannabinoids via increased expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. *J. Natl Cancer Inst*. 100:59–69.
15. Ramer, R., K. Bublitz, N. Freimuth, J. Merkord, H. Rohde, M. Haustein, et al. 2012. Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol*. 26:1535–1548.
16. Torres, S., M. Lorente, F. Rodríguez-Fornés, S. Hernández- Tiedra, M. Salazar, E. García-Taboada, et al. 2011. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol. Cancer Ther*. 10:90–103.
17. Donadelli, M., I. Dando, T. Zaniboni, C. Costanzo, E. Dalla Pozza, M. T. Scupoli, et al. 2011. Gemcitabine/ cannabinoid

- combination triggers autophagy in pancreatic cancer cells through a ROS-mediated mechanism. *Cell Death Dis.* 2: e152.
18. Kaplan, B. L. F., A. E. B. Springs, and N. E. Kaminski. 2008. The profile of immune modulation by cannabidiol (CBD) involves deregulation of nuclear factor of activated T cells (NFAT). *Biochem. Pharmacol.* 76:726–737.
19. Guzmán M., Duarte M. J., Blázquez C., Ravina J., Rosa M. C., Galve-Roperh I., et al. 2006. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br. J. Cancer* 95:197–203.
20. Guzmán, M., M. J. Duarte, C. Blázquez, J. Ravina, M. C. Rosa, I. Galve-Roperh, et al. 2006. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br. J. Cancer* 95:197–203.
21. A Safety Study of Sativex in Combination With Dose-intense Temozolomide in Patients With Recurrent Glioblastoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Feb 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01812603?term=cannabinoid+AND+cancer&rank=1395>.
22. A Safety Study of Sativex Compared With Placebo (Both With Dose-intense Temozolomide) in Recurrent Glioblastoma Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Feb 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01812616?term=cannabinoid+AND+cancer&rank=14>.
23. A Study: Pure CBD as Single-agent for Solid Tumor. - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Feb 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT055292?term=cannabinoid+AND+cancer&rank=19>.