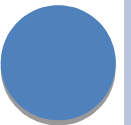


ENDOKANABINOIDNÍ RECEPTORY A ONKOLOGICKÝ PACIENT



Lubomír Večeřa
OUP KNTB Zlín
ARIM KNTB Zlín
ZZS Zlínského kraje

no conflict of interest



Kanabinoidy

- Přírodní fytokanabinoidy (Δ^9 -THC, CBD)
- Syntetické analoga (CB1, 2 + ostatní receptory - agonisté a antagonisté)
- Endokanabinoidy (2-AG, AEA)
- Afinita a vnitřní aktivita na receptorech



<u>Cannabinoid</u>	<u>CB1</u>	<u>CB2</u>			
Δ^9 -THC	<u>agonist</u>	<u>agonist</u>	SR144528	-	<u>antagonist</u>
CBD	<u>agonist</u>	-	SR141716	<u>antagonist</u>	-
AEA	<u>agonist</u>	-	AM1241	-	<u>agonist</u>
2-AG	<u>agonist</u>	<u>agonist</u>	CB13	-	<u>agonist</u>
AM251	<u>antagonist</u>	-	HU-210	<u>agonist</u>	<u>agonist</u>
ACEA	<u>agonist</u>	-	ACPA	<u>agonist</u>	-
ACPA	<u>agonist</u>	-	GW405833	-	<u>agonist</u>
JWH-133	-	<u>agonist</u>	LV50	-	<u>agonist</u>
JWH-015	-	<u>agonist</u>	O-1663	<u>agonist</u>	<u>agonist</u>
JWH-018	<u>agonist</u>	<u>agonist</u>	KM-233	-	<u>agonist</u>
JWH-122	<u>agonist</u>	<u>agonist</u>	CP55,940	<u>agonist</u>	<u>agonist</u>
JWH-210	<u>agonist</u>	<u>agonist</u>	HU-331	- no or little affinity to CB1, CB2	
HU-308	-	<u>agonist</u>	O-1602	- no or little affinity to CB1, CB2	
AM630	-	<u>antagonist/inverse agonist</u>	VDM-11	- selective inhibitor of endocannabinoid cellular re-uptake,	
WIN-55, 212-2	<u>agonist</u>	<u>agonist</u>	AA-5-HT	- selective blocker of endocannabinoid enzymatic hydrolysis	

Endokanabinoidní systém

- sekrece hormonů a neurotransmiterů
- reprodukční funkce
- stresová reakce
- **buněčná diferenciaci, proliferace**
- **modulace imunitní reakce**



Kanabinoidní receptory

- **CB1 (spojen s G-proteinem)**
- nervová tkáň (centrální i periferní)
- snižuje cAMP (-> Ca a K kanály, PKA, PKC)
- zvýšení regulační aktivity MAP kinázy
- **modulace uvolnění neurotransmiterů**
- ovlivnění:
 - buněčné diferenciaci**
 - proliferace**
 - buněčná smrt**



Kanabinoidní receptory

- **CB2 (spojen s G-proteinem)**
- buňky imunitního systému
- snižuje cAMP (neovlivňuje K kanály)
- 2-AG – via CB2 **prozánětlivý**
- AEA – via CB2 **protizánětlivý**

- **modulace zánětlivé reakce**
- **uvolňování cytokinů**



(Potenciální) kanabinoidní receptory

- GPR55 (indukce migrace fibroblastů a endoteliálních buněk, buněčné dělení)
- GPR119 (sekrece inzulínu a energ. bilance)
- GPR18 (migrace a proliferace mikroglie)
- TRP (modulace bolesti)
- PPARs

- Modulace – opioidní, ACH, 5-HT, glycinové receptory



Kanabinoidy v léčbě onkologického pacienta

- Bolest
- Nausea a zvracení
- Anorexie
- Antitumorozní efekt



Bolest

- Modulace na všech úrovních
- (supraspinální, spinální, periferní)
- Inhibice uvolnění **presynaptických** neurotransmitterů
- Modulace **postsynaptické** excitability neuronů
- Aktivace **descendentního inhibičního systému**
- Ovlivnění **zánětlivé reakce**

Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanism of Action. Adv Pharmacol 2017;80:437-475.

- Synergistický efekt s mí opioidními agonisty

Maguire DR, France CP. Antinociceptive effects of mixtures of mu opioid receptor agonist and cannabinoid receptor agonists in rats: Impact of drug and fixed-dose ratio. Eur J Pharmacol 2018 Jan 15;819:217-224.

Bolest

- Dobrý efekt: Allodynie, neuropatická bolest, *medication-rebound headache*, chronická nenádorová bolest
- Mírný efekt: nádorová bolest
- Žádný efekt: akutní bolest

Pergolizzi JV Jr, Lequang JA, Taylor R Jr, Raffa RB, Colucci D. The role of cannabinoids in pain control: the good, the bad, and the ugly. *Minerva Anesthesiol* 2018 Jan 16. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12287-5.

- Kanadská, Německá, Izraelská společnost pro léčbu bolesti – kanabinoidy jako lék třetí linie pro chronickou bolest



Nauzea a zvracení

- V současné době není jednoznačně dokázáno, že kanabinoidy mají vliv na snížení chemoterapií vyvolanou nauzeu a zvracení

Morales M, Corsi O, Peña J. Are cannabinoids effective for the management of chemotherapy induced nausea and vomiting? Medwave 2017 Dec 28;17(9):e7119.



Bolest, nauzea a zvracení

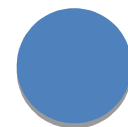
- Kanabinoidy jsou efektivní v léčbě bolesti u dospělých a mohou mít efekt k léčbě chemoterapií indukované nauzei a zvracení

Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. Eur J Intern Med 2018 Mar;49:7-11.

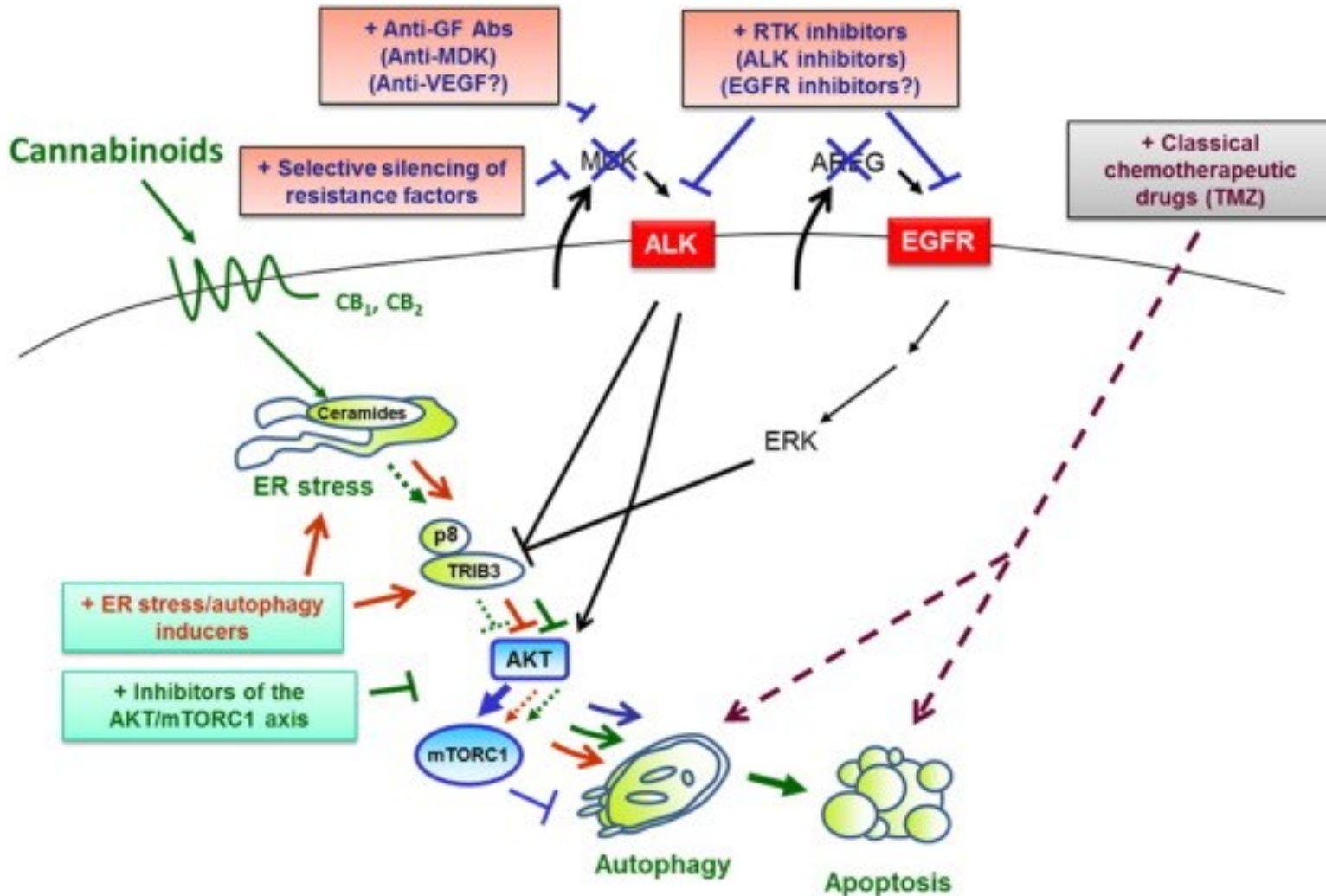


Antitumorozní efekt

- **Stimulace buněčné smrti**
- **Inhibice angiogeneze, invazivity a metastazování**
cestou inhibice VEGF, PlGF, Ang-2
inhibice MMP2 a 9
- **Modulace protinádorové imunitní reakce**
kanabinoidy spíše snižují protinádorovou imunitní
reakci (snížení Th1, zvýšení Th2)
potlačení chronického zánětu?



Stimulace buněčné smrti



Velasco G, Hernández-Tiedra S, Dávila D, Lorente M. The use of cannabinoids as anticancer agents. *Prog in Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;64:259–266.

Stimulace buněčné smrti

- **Autofagie**
- Klíčový mechanismus antitumorozního působení kanabinoidů (protein Beclin-1)
- Autofagie předchází a stimuluje apoptózu
- Akumulace ceramidu (sfingolipid)
↓
- ER stress (=stresová odpověď endoplazmatického retikula)

- **Apoptóza**
- Vnější cesta (TNFR)
- Vnitřní cesta (Bcl-2)



Typy nádorů

- **Glioblastoma multiforme** (kombinace s tenozolomidem)
- Karcinom (kolorektum, plic, prsu, pankreatu, prostaty, ledviny, štítné žlázy, jater, žaludku, endometria)
- Melanom a nádory kůže
- Leukémie, lymfomy a mnohočetný myelom



Závěr

- Kannabinoidy mají slibný potenciál v léčbě onkologických pacientů
- Bolest, nauzea, zvracení, anorexie
- Antitumorozní efekt
- Exprese kanabinoidních receptorů
- Typ kanabinoidu
- Kombinace s jinou protinádorovou léčbou



**DĚKUJI ZA
POZORNOST**

