

Info en bref

Cannabinoides : substances potentiellement antitumorales ?

Manuel Guzmán

Institut de biochimie générale et moléculaire I, Ecole de biologie, Université de Complutense, 28040 Madrid, Espagne

Résumé

Les composés actifs des cannabinoïdes du cannabis sativa L agissent au niveau du corps comme par mimétisme de substances endogènes – les endocannabinoïdes- par activation de certains récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules. Ils soulagent beaucoup les patients atteints de cancer chez lesquels ils réduisent les nausées et vomissements en cours de chimiothérapie, stimulent l'appétit et contribuent à réduire la douleur.

De plus, chez les animaux de laboratoire, ils inhibent la croissance tumorale. Cette action résulte de leur influence sur les voies importantes de la conduction des signaux cellulaires qui aboutissent à l'induction d'une action anti-tumorale comme par exemple la mort des cellules cancéreuses par apoptose ou l'inhibition de la néovascularisation des tissus tumoraux. Il est intéressant de constater que les cannabinoïdes semblent constituer des substances anti-tumorales sélectives puisqu'ils peuvent tuer les cellules tumorales sans endommager de manière significative les cellules saines du tissu tumoral. Sur la base de ces observations chez l'animal, on a récemment entrepris une étude clinique pilote avec du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) chez des patients présentant des récurrences multiformes de glioblastomes. Le profil suffisamment sécuritaire du THC associé à la possibilité de son effet inhibiteur sur la croissance des cellules cancéreuses pourrait abondamment justifier l'extension future d'études visant à préciser l'action anticancéreuse du THC.

Mots-clés : Cannabinoïde, récepteur, tumeur, cancer, apoptose, néovascularisation, protocoles thérapeutiques expérimentaux, étude clinique.

Cet article peut être téléchargé, imprimé et distribué gratuitement pour toute utilisation non commerciale, à condition de citer correctement le texte original (voir les informations relatives aux droits d'auteur ci-après). Disponible en ligne sur www.cannabis-med.org

Adresse du Auteur: Manuel Guzmán, mgp@bbm1.ucm.es

Les préparations issues de la plante de chanvre Cannabis Sativa L sont utilisées depuis de nombreux siècles à des fins à la fois médicales et récréatives. Cependant, la structure de leurs composants actifs (psycho actifs) – les cannabinoïdes – n'a pas été élucidée avant le début des années 1960. Bien que la pharmacologie de nombreux cannabinoïdes reste encore une énigme, il existe un large consensus pour dire que le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) en est le plus important eu égard à son action puissante et son abondance dans le cannabis. De nos jours, l'on sait que le THC présente une grande variété d'effets biologiques retrouvés chez les substances endogènes comparables - et ainsi dénommées « endocannabinoïdes » - qui se fixent, en l'activant, à un récepteur spécifique présent à la surface cellulaire.

cellulaire. Pour le moment, deux récepteurs dont CB₁ et CB₂ ont été clonés et bien étudiés dans leurs caractéristiques à partir de tissus de mammifères [14,18].

Une des voies de recherche actuelles dans le domaine des cannabinoïdes est l'étude des applications potentielles des cannabinoïdes comme agents thérapeutiques. Dans la perspective de cette possibilité, les cannabinoïdes sont réputés depuis les années 1970 pour leurs effets palliatifs chez les patients cancéreux [11,13]. La plus incontestable de leurs actions se traduit par l'inhibition des effets de nausées-vomissements induits par la chimiothérapie.

Aujourd'hui, plusieurs pays autorisent, dans ce but thérapeutique, l'utilisation de gélules de THC (MarinolTM) ou de nabilone, son analogue de synthèse (Cesa-

metTM). D'autres effets palliatifs potentiels des cannabinoïdes - confirmés par des études cliniques en phase III - trouvent leur application en matière de stimulation de l'appétit et d'inhibition des phénomènes douloureux.

On a aussi proposé les cannabinoïdes comme agents anticancéreux potentiels en se basant à la fois sur des expériences de cultures cellulaires et de modèles standards d'animaux cancéreux [1,11]. Ces propriétés anti-prolifération des composants du cannabis ont été signalés pour la première fois il y a 3 années, lorsque l'on apporta la démonstration que le THC inhibait la croissance *in vitro* des cellules cancéreuses de l'adénocarcinome pulmonaire ce qui fut confirmé par administration (prise) orale chez la souris [16]. Bien que ces observations fussent prometteuses, d'autres études cliniques en ce domaine ne furent entreprises qu'à la fin des années 1990, surtout par l'équipe de Di Marzo (détaillée en [1]) et celle de Guzmán (détaillé en [11]). Désormais, on connaît bien un certain nombre de cannabinoïdes qu'ils soient de synthèse ou endogènes dont les actions anti-prolifération se répartissent sur un large spectre de cellules tumorales mises en culture. Plus important encore, l'administration animale (ici chez la souris) freine la croissance de tumeurs provenant de transplantations (xénogreffes) comprenant le carcinome pulmonaire [16], le gliome (toute prolifération cancéreuse du tissu interstitiel de l'encéphale) [10] l'épithélioma thyroïdien [2] les carcinomes de la peau [8] et du pancréas [6] le lymphome [17] et le mélanome [3]. L'intervention des récepteurs aux cannabinoïdes concernant cet effet antinéoplasique a été mise en évidence par différentes approches biochimiques et pharmacologiques, en particulier par la démonstration déterminant l'expression active de ces récepteurs dans les tumeurs considérées en utilisant l'affinité sélective d'agonistes et d'antagonistes pour les récepteurs aux cannabinoïdes.

Un grand nombre de nos recherches sur l'action anticancéreuse des cannabinoïdes s'est surtout porté sur les tumeurs malignes de type gliome qui constituent une des formes les plus agressives de cancer. Des expériences initiales avaient montré que l'administration locale de THC ou du cannabinoïde agoniste de synthèse WIN-55,212-2 permettait de réduire la taille des tumeurs inoculées à des rats de laboratoire par voie intracrânienne à partir d'une lignée cellulaire d'un gliome [10].

Des études complémentaires portèrent sur des tumeurs greffées (xénogreffes) par voie d'injection sous cutanée de cellules malignes d'un gliome développé chez des souris immunodéficientes. L'administration locale de THC, de WIN-55,212-2 ou du cannabinoïde agoniste JWH-133 sélectif pour les récepteurs CB₂, réduisit la croissance des tumeurs aussi bien celles provenant d'une lignée maligne de culture cellulaire d'un gliome mais également à partir de cellules d'un glioblastome multiforme venant d'un patient [10,22]. Ces études ajoutées à d'autres montrèrent aussi que les cannabinoïdes inhibaient la croissance des cellules de gliome en se fixant à leurs récepteurs spécifiques à la surface des

cellules cancéreuses de manière à moduler ou contraindre les voies de transmission des signaux-clés des voies métaboliques. Ceci permet d'envisager par au moins deux mécanismes la réduction de la prolifération des cellules cancéreuses : un processus qui programme la mort cellulaire par apoptose [7,10,22] d'une part et, d'autre part, la désorganisation (inhibitrice) de la néovascularisation tumorale réduisant les apports sanguins de nutriments (glucose et oxygène notamment), [4,5,8,19]. Il est remarquable de constater que cette action anti-prolifération semble intéresser les cellules tumorales de manière sélective en n'affectant pas la survie des cellules nerveuses saines et en allant même jusqu'à la favoriser par l'action différentielle des cannabinoïdes [11] confirmant ainsi le concept que les récepteurs aux cannabinoïdes régulent différemment les voies métaboliques selon la nature cancéreuse ou non des cellules tumorales en programmant la mort (apoptose) des premières et la survie des autres.

Sur la base de ces constatations pré-cliniques nous avons récemment entrepris de mener une étude clinique pilote de phase I au cours de laquelle 9 patients qui présentaient des récurrences de glioblastome multiforme, ont fait l'objet d'administrations intra tumorales de THC [12]. Chez ces patients les protocoles de traitement standard (chirurgie et radiothérapie) avaient échoué et montraient clairement l'évidence des extensions tumorales. Le premier détail à régler pour l'étude clinique a été la mise au point sécuritaire de l'administration intracrânienne de THC. Nous avons également évalué la relation entre THC et l'allongement du temps de survie ainsi que d'autres paramètres portant sur les cellules tumorales. On a aussi mis au point des protocoles concernant la progression (l'augmentation progressive) de l'administration du THC (aucune altération significative des paramètres physiques, neurologiques, biochimiques, et hématologiques ne pouvait être imputables au THC chez l'ensemble des patients car l'administration de THC se faisait en toute sécurité sans que l'on puisse observer des effets psycho actifs relativement problématiques). La durée de survie moyenne du groupe soumis à l'expérience en partant du début de l'administration des cannabinoïdes était de 24 semaines (95% CI=15-33). La THC avait fait régresser la prolifération des cellules cancéreuses (comme l'indique la technique KI67 de coloration immunitaire) [12] et progresser l'apoptose des cellules tumorales (comme l'indique le procédé de coloration « caspase active ») [7] lors de l'administration chez deux patients.

Le bon profil sécuritaire du THC accompagné de sa possible action anti-prolifération sur des cellules tumorales pourraient jeter les bases d'essais cliniques futurs visant à évaluer le potentiel d'activité anticancéreuse des cannabinoïdes. La possibilité de nouveaux essais cliniques pourrait inclure une ou plusieurs des modifications suivantes :

- *Patients faisant l'objet d'un diagnostic initial primaire quant à l'existence d'un processus tumoral.* Des études pilotes contrôlées placebo concernant des récives de glioblastome multiforme traitées au « temozolomide », une molécule détériorant l'ADN et qui est le traitement courant actuel concernant de tels gliomes malins, n'a donné que de très faibles résultats sur la durée totale de survie (survie moyenne de 24 semaines ; survie de 6 mois=46-60%) [9]. D'autres études cliniques avec des patients à tumeur récemment diagnostiquée (comme les cas précédents) permirent d'atteindre clairement une meilleure efficacité thérapeutique avec le Temozolomide en peaufinant le développement d'autres protocoles d'administration [20,23]. Il est dès lors permis de penser à des résultats encore plus encourageants en y associant les cannabinoïdes pour des cas de gliomes au diagnostic initial récent.
- *Association THC avec Temozolomide.* Les glioblastomes multiformes, particulièrement en cas de récive, ont un pronostic létal redoutable. Le succès des traitements potentiels de ces cancers est habituellement, sévèrement compromis par des facteurs tels que la vitesse de croissance tumorale, la mise en évidence d'une grande hétérogénéité structurelle de la tumeur, le haut degré d'infiltration des tissus voisins et une résistance extrême face à la chimiothérapie. Il est dès-lors concevable que des traitements combinés associant plusieurs agents thérapeutiques puissent mener à de meilleurs résultats que les pratiques se bornant à l'utilisation d'un seul médicament. En visant, par exemple, à l'aboutissement d'une synergie par la complémentarité des voies métaboliques du signal thérapeutique, la combinaison THC plus Temozolomide pourrait déboucher sur un impact clinique bien supérieur à l'utilisation exclusive du THC (seul) ou du Temozolomide.
- *Voie d'administration non invasive.* Bien que l'acheminement intra tumoral de la drogue puisse en permettre une grande concentration locale in situ, dans le cas de larges tumeurs comme un glioblastome multiforme récidivant à croissance rapide, la perfusion locale par un cathéter placé en un point de la tumeur, constitue une limite manifeste de cette technique. De plus, une méthode d'administration non invasive, moins traumatique, serait bien mieux indiquée du point de vue de la pratique clinique. Les options alternatives ou complémentaires de l'administration de THC pourraient inclure les gélules à prise orale et les sprays au niveau de la muqueuse orale. Ces préparations pourraient également inclure dans leurs compositions du cannabidiol dont on a démontré qu'il inhibait la croissance des cellules de gliomes provenant de xénogreffes de souris athymiques (immunodéficientes) [15] et pourrait limiter (éviter) certains des effets indésirables du THC chez les patients [21].
- *Autres types de tumeurs.* Nous avons montré comme d'autres l'ont fait aussi, que le THC et les cannabinoïdes de synthèse, à côté de leur activité anti-gliome, inhibaient la croissance de différentes variétés de tumeurs issues de xénogreffes transplantées à partir de souris immunodéficientes (cf. : précédemment). Il serait donc indiqué de mener des études cliniques sur ces tumeurs et sur d'autres de manière à tester les propriétés antitumorales pour ces affections cancéreuses.

Références

1. Bifulco M, Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: a call for further research. *Nat Med.* 2002;8:547-50.
2. Bifulco M, Laezza C, Portella G, Vitale M, Orlando P, De Petrocellis L, Di Marzo V. Control by the endogenous cannabinoid system of ras oncogene-dependent tumor growth. *FASEB J.* 2001;15:2745-7.
3. Blázquez C, Carracedo A, Barrado L, Real PJ, Fernández-Luna JL, Velasco G, Malumbres M, Guzmán M. Cannabinoid receptors as novel targets for the treatment of melanoma. *FASEB J.* 2006;Epub ahead of print.
4. Blázquez C, Casanova ML, Planas A, del Pulgar TG, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, Aragónés J, Huffman JW, Jorcano JL, Guzmán M. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.* 2003;17:529-31.
5. Blázquez C, González-Feria L, Álvarez L, Haro A, Casanova ML, Guzmán M. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res.* 2004;64:5617-23.
6. Carracedo A, Gironella M, Lorente M, Garcia S, Guzmán M, Velasco G, Iovanna JL. Antitumoral effect of cannabinoids on pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2006;66:6748-55.
7. Carracedo A, Lorente M, Egia A, Blázquez C, Garcia S, Giroux V, Malicet C, Villuendas R, Gironella M, González-Feria L, Piris MA, Iovanna JL, Guzmán M, Velasco. The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell.* 2006;9:301-12.
8. Casanova L, Blázquez C, Fernández-Aceñero MJ, Villanueva C, Huffman J, Jorcano JL, Guzmán, M. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest.* 2003;111:43-50.
9. Dinnes J, Cave C, Huang S, Milne R. A rapid and systematic review on the effectiveness of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma. *Br J Cancer.* 2002;86:501-5.
10. Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML, Gómez del Pulgar T, Izquierdo M, Guzmán M. Antitumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med.* 2000;6:313-19.

11. Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:745-55.
12. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, Sánchez C, Velasco G, González-Feria L. A pilot clinical study of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2006;95:197-203.
13. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol*. 2005;6:35-42.
14. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54:161-202.
15. Massi P, Vaccani A, Ceruti S, Colombo A, Abbracchio MP, Parolaro D. Antitumor effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308:838-45.
16. McKallip RJ, Lombard C, Fisher M, Martin BR, Ryu S, Grant S, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease. *Blood*. 2002;100:627-34.
17. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst*. 1975;55:597-602.
18. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:873-84.
19. Portella G, Laezza C, Laccetti P, De Petrocellis L, Di Marzo V, Bifulco M. Inhibitory effects of cannabinoid CB1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J*. 2003;17:1771-3.
20. Reardon DA, Rich JN, Friedman HS, Bigner DD. Recent advances in the treatment of malignant astrocytoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:1253-65.
21. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses*. 2006;66:234-46.
22. Sánchez C, de Ceballos ML, Gómez del Pulgar T, Rueda D, Corbacho C, Velasco G, Galve-Roperh I, Huffman JW, Ramon y Cajal S, Guzmán M. Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB2 cannabinoid receptor. *Cancer Res*. 2001;61:5784-9.
23. Stupp R, van den Bent MJ, Hegi ME. Optimal role of temozolomide in the treatment of malignant gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005;5:198-206.