

Mini-overzicht

Cannabinoïden en het Endocannabinoïde Systeem

Franjo Grotenhermen

nova-Instituut, Goldenbergstraße 2, D-50354 Hürth, Duitsland

Samenvatting

Het menselijk lichaam heeft specifieke plaatsen op veel celtypen waaraan cannabinoïden zich binden. Ons lichaam produceert verscheidene endocannabinoïden, derivaten van vetzuren die zich binden aan deze cannabinoïdereceptoren (CB) en deze activeren. CB-receptoren en endocannabinoïden vormen samen het cannabinoïdensysteem. Enkele fyto-cannabinoïden, cannabinoïden van de cannabisplant, en een veelvoud aan synthetische cannabinoïden, die in laboratoria werden ontwikkeld, bootsen de werking van endocannabinoïden na. Δ^9 -THC (dronabinol), farmacologisch gezien de meest actieve cannabinoïde van de cannabisplant, bindt zich aan de beide types cannabinoïdereceptoren die tot nu toe geïdentificeerd werden, de CB₁- en de CB₂-receptoren. Deze receptoren werden gevonden in het centraal zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg) en in veel perifere weefsels en organen.

Afhankelijk van de soort cellen, de dosering en de lichamelijke conditie, kan de activering van CB-receptoren meerdere effecten veroorzaken waaronder euforie, angst, droge mond, spierontspanning, honger en pijnverlichting. Behalve de activering van de CB-receptoren zijn verscheidene andere benaderingen in onderzoek om het cannabinoïdensysteem therapeutisch te beïnvloeden, zoals onder meer het blokkeren van CB-receptoren (antagonisme) en het reguleren van de endocannabinoïde concentraties door de afbraak ervan te verhinderen. Tegenwoordig worden meerdere preparaten die de cannabinoïdereceptoren stimuleren (dronabinol, nabilone en cannabis) en een substantie die de CB₁-receptor blokkeert (rimonabant), medicinaal gebruikt.

Sleutelwoorden: Cannabis, THC, cannabinoïde, cannabinoïdereceptor, endocannabinoïde, therapeutische toepassingen.

Dit artikel kan vrij worden gedownload, geprint en gedistribueerd voor niet-commerciele doeleinden, mits het oorspronkelijke werk op juiste wijze wordt geciteerd (zie de copyright info beneden). Beschikbaar online op: www.cannabis-med.org

Auteur's adres: Franjo Grotenhermen, franjo-grotenhermen@nova-institut.de

Introductie

Δ^9 -tetrahydrocannabinol wordt beschouwd als farmacologisch de meest actieve cannabinoïde van de cannabisplant en haar producten marihuana (cannabiskruid) en hasj (cannabishars). De meerderheid van de THC-effecten worden gereguleerd door een agonistische werking op de cannabinoïdereceptoren van het menselijk of dierlijk lichaam. Agonistisch betekent dat de receptoren geactiveerd worden in tegenstelling tot de antagonistische werking die staat voor de blokkering van de werking op de receptoren.

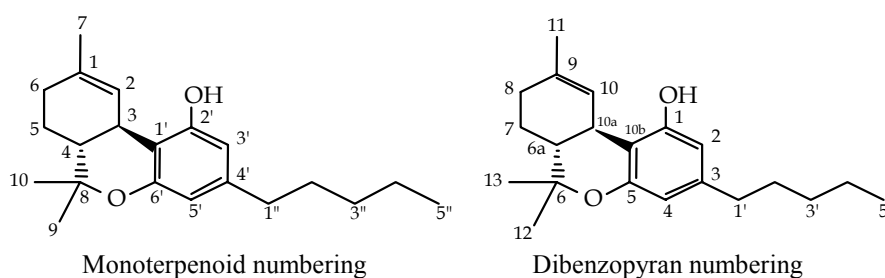
Cannabinoïdereceptoren en endocannabinoïden, bouwstoffen aangemaakt door het lichaam die zich binden aan deze receptoren, vormen samen het endocannabinoïdensysteem. Dit systeem is van groot belang voor het normaal functioneren van het lichaam en is

miljoenen jaren oud. Het is aangetroffen in zoogdieren, vogels, vissen, zee-egels, weekdieren en bloedzuigers. Het mechanisme van de werking van cannabinoïden is het beste onderzocht voor THC en andere cannabinoïden die zich binden aan bekende cannabinoïdereceptoren, terwijl over de manier van werking van andere cannabinoïden voor therapeutische doeleinden, waaronder cannabidiol (CBD), minder bekend is.

Uitgebreidere besprekingen van deze onderwerpen worden gepresenteerd in een kort artikel en zijn beschikbaar bij [2,4,5,7,9]. Verdere en geactualiseerde informatie is te vinden in de IACM-Berichten [8].

Cannabinoïden

Cannabinoïden werden oorspronkelijk beschouwd als bouwstoffen uit de typische C₂₁ groepen die aanwezig



Figuur 1. Chemische structuur van THC (dronabinol), de belangrijkste cannabinoïde in cannabis, volgens het monoterpenoid systeem (Δ^1 -THC) en het dibenzopyran systeem (Δ^9 -THC).

zijn in de *Cannabis Sativa* L. De moderne definitie is vastgesteld met meer nadruk op de synthetische samenstelling en farmacologie en omvat verwante structuren, of ieder ander onderdeel dat inwerkt op de cannabinoïdereceptoren.

Er is voorgesteld om de term fyto-cannabinoïden te gebruiken voor de natuurlijke bestanddelen van de plant en endocannabinoïden voor de natuurlijke dierlijke bestanddelen, de lichaamseigen liganden van de cannabinoïdereceptoren. Synthetische agonisten van deze receptoren zijn geclassificeerd in overeenstemming met hun graad van verwantschap met fyto-cannabinoïden (d.w.z. "klassiek" tegenover "niet-klassiek").

Natuurlijke, plantaardige cannabinoïden zijn zuurstofbevattende aromatische koolwaterstoffen. In tegenstelling tot de meeste andere medicijnen, inclusief opiaten, cocaïne, nicotine en cafeïne, bevatten ze geen stikstof, en zijn daardoor geen alkaloiden. Van fyto-cannabinoïden werd aanvankelijk gedacht dat ze alleen aanwezig zouden zijn in de cannabisplant (*Cannabis Sativa* L.) maar recent zijn er ook cannabinoïde-achtige bibenzylen aangetroffen in het Nieuw-Zeelandse levermos (*Radula Perrottetii* and *Radula Marginata*).

In *Cannabis* zijn meer dan 60 cannabinoïden aangetroffen, voornamelijk cannabinoïden die behoren bij een van de 10 onderverdelingen van types [3] waarvan het cannabigerol type (CBG), het cannabichrome type (CBC), het cannabidiol type (CBD), het Δ^9 -THC type en het cannabinoïl type (CBN) de meest voorkomende zijn. De verspreiding van cannabinoïden varieert in de verschillende cannabisvariëteiten en gewoonlijk worden in een plant slechts drie of vier cannabinoïden aangetroffen in concentraties hoger dan 0,1 procent.

Δ^9 -THC is grotendeels verantwoordelijk voor de farmacologische werking van cannabis, inbegrepen haar psychoactieve eigenschappen, hoewel andere bestanddelen van de cannabisplant ook bijdragen tot sommige van die effecten, vooral CBD, een niet psychoactieve fyto-cannabinoïde die voorkomt in bepaalde cannabisvariëteiten met een ontstekingswerende, pijnstillende, angst- en psychoseremmende werking.

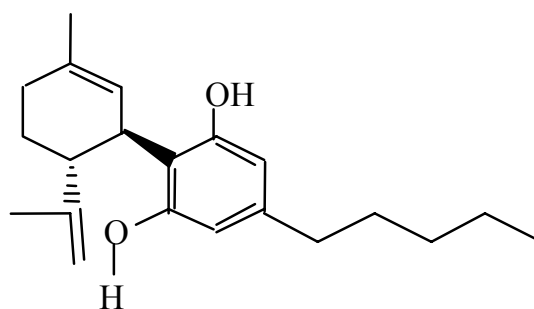
11-OH- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) is de belangrijkste psychotrope metaboliet van Δ^9 -THC met een vergelijkbaar spectrum van werkingen en een vergelijkbaar kinetische profiel als de basismolecule. 11-nor-9-carboxy-THC (THC-COOH) is de belangrijkste niet-psychotrope metaboliet van Δ^9 -THC.

Cannabinoïdereceptoren

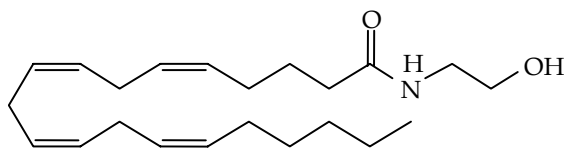
Tot op heden zijn er twee cannabinoïdereceptoren geïdentificeerd, de CB₁ en de CB₂ receptoren. Ze verschillen in signaleringsmechanismen en weefselverdeling. Activering van cannabinoïdereceptoren veroorzaakt een blokkering van adenylyl cyclase waardoor de omzetting van ATP naar cyclische AMP (cAMP) verhinderd wordt. Andere mechanismen zijn ook bestudeerd met betrekking tot hun interactie met bepaalde ion-kanalen.

Zowel CB₁ als CB₂ receptoren behoren tot de grote familie van G-eiwitgebonden receptoren (GPCR). GPCRs zijn de meest voorkomende receptoren met 1000 tot 2000 soorten in gewervelden. Cannabinoïde CB₁ receptoren behoren tot de meest voorkomende en meest verspreide GPCRs in de hersenen.

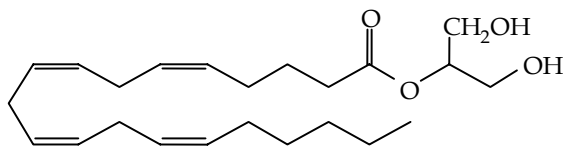
Activering van de CB₁ receptor werkt in op de bloedcirculatie en psyche, eigen aan de orale inname van cannabis, terwijl dat bij de activering van de CB₂ receptor niet het geval is. CB₁ receptoren worden voornamelijk aangetroffen op zenuwcellen in de hersenen, het ruggenmerg en het perifere zenuwstelsel, maar zijn ook aanwezig in bepaalde perifere organen en weefsels, waaronder de hormoonafscheidende klieren, speekselklieren, leukocyten, milt, hart en in delen van de voortplantings-, urine- maag- en darmkanalen. Veel CB₁ receptoren worden waargenomen in de aansluitpunten van de centrale en perifere zenuwen en blokkeren de afscheiding van andere neurotransmitters. De activering van de CB₁ receptor beschermt aldus het zenuwstelsel tegen over-activering of over-blokkering door neurotransmitters. CB₁ receptoren komen in grote mate voor in regionen van de hersenen die



Figuur 2. Cannabidiol



Figuur 3. Arachidonylethanolamide (AEA, anandamide)



Figuur 4. 2-Arachidonoylglycerol (2-AG)

verantwoordelijk zijn voor beweging (basale ganglia, kleine hersenen), geheugenverwerking (hippocampus, cerebrale cortex) en pijnregulering (bepaalde delen van het ruggenmerg, grijze cellen), terwijl ze zich minder manifesteren in de hersenstam, wat de oorzaak kan zijn voor de afwezigheid van aan cannabis gerelateerde acute sterfgevallen. De hersenstam controleert onder meer de ademhaling en bloedcirculatie.

CB₂ receptoren komen in principe voor in witte bloedcellen, waaronder leukocyten, in de milt en de amandelen. Een van de functies van de CB receptoren in het immuunsysteem is de modulering van de afgifte van cytokines, die verantwoordelijk zijn voor ontstekingen en regulering van het immuunsysteem. Omdat verbindingen die CB₂ receptoren selectief activeren (CB₂ receptor agonisten) geen psychologische effecten veroorzaken, zijn ze steeds meer het onderwerp geworden van onderzoek naar therapeutische toepassingen van cannabinoïden, waaronder de pijnstillende, ontstekingsremmende en kankerbestrijdende werking ervan. Er komt steeds meer bewijs voor het bestaan van bijkomende cannabinoïdereceptor subtypes in de hersenen en periferie. De G-eiwit-gekoppelde receptor GPR55 (een 'orphan' receptor) zou een van die receptoren kunnen zijn. Andere receptoren kunnen slechts functioneel verwant zijn aan de bekende cannabinoïdereceptoren die een vergelijkbare structuur hebben als CB₁ en CB₂.

Endocannabinoïden

De identificatie van de cannabinoïdereceptoren werd gevolgd door de ontdekking van lichaamseigen liganden voor deze receptoren, endocannabinoïden genaamd. In de hersenen functioneren de endocannabinoïden als neuromodulators. Alle endocannabinoïden zijn derivaten van meervoudig onverzadigde vetzuren en verschillen dus in chemische structuur van de fyto-cannabinoïden van de cannabisplant. Onder de endocannabinoïden die tot op heden geïdentificeerd werden, vinden we anandamide (N-arachidonylethanolamide, AEA), 2-arachidonoylglycerol (2-AG), 2-arachidonoylglycerol ether (noladin ether), O-arachidonoyl-ethanolamine (virodhamine), en N-arachidonoyl-dopamine

(NADA). Anandamide en NADA binden zich niet alleen aan cannabinoïdereceptoren, maar delen ook de eigenschap van capsaïcine, een onderdeel van chilipepers om de vanilloïd receptoren (TRPV1) te stimuleren.

De als eerste twee ontdekte endocannabinoïden, anandamide en 2-AG, zijn het meest onderzocht. In tegenstelling tot de andere chemische signalen in de hersenen worden ze niet geproduceerd en opgeslagen in de zenuwcellen, maar worden ze "op verzoek" (alleen indien nodig) van hun precursors geproduceerd en vervolgens afgegeven door de cellen. Na hun afgifte worden ze snel gedeactiveerd door opname in de cellen en worden gemetaboliseerd. Metabolisme van anandamide en 2-AG gebeurt voornamelijk door enzymatische hydrolyse door vetzuur amide hydrolase (FAAH) en monoacylglycerol lipase (alleen bij 2-AG).

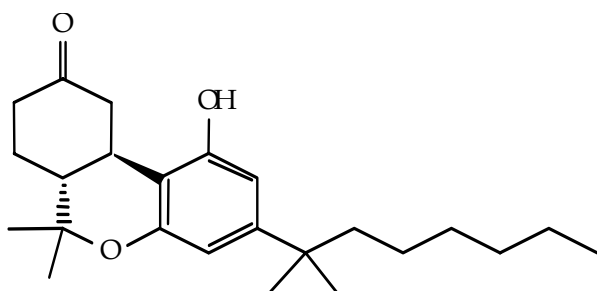
Affiniteit met de cannabinoïde receptor

Cannabinoïden vertonen verschillende affiniteiten met de CB₁ en CB₂ receptoren. Er zijn synthetische cannabinoïden ontwikkeld die zich gedragen als extreem selectieve agonisten of antagonist op een van die receptortypes. Δ⁹-THC heeft bijna dezelfde affiniteit voor zowel de CB₁ als de CB₂ receptoren terwijl anandamide slechts een marginale voorkeur voor CB₁ receptoren heeft. De efficiëntie van THC en anandamide is evenwel minder op de CB₂ receptoren dan op de CB₁ receptoren.

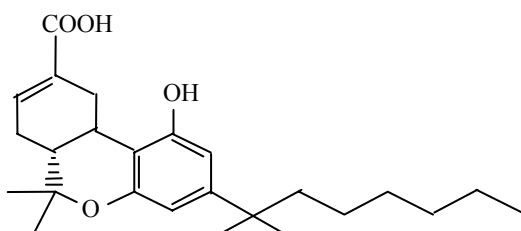
Stimulerende werking van het endocannabinoïden-systeem

Antagonisten op de cannabinoïde receptor kunnen, wanneer ze individueel worden toegediend, zich gedragen als inverse agonisten in bepaald bioassays. Dit betekent dat ze niet alleen de effecten van endocannabinoïden tegengaan, maar ook effecten veroorzaken die tegengesteld zijn aan dewelke door cannabinoïdereceptor agonisten geproduceerd zijn, b.v. het veroorzaken van een toegenomen gevoeligheid voor pijn of misselijkheid, hetgeen suggereert dat het cannabinoïden-systeem een stimulerende werking heeft. Deze versterkende werking wordt mogelijk veroorzaakt door een constante afgifte van endocannabinoïden of door een deel van de cannabinoïdereceptoren die zich in een van nature actieve toestand bevinden. De versterkende werking van het cannabinoïdensysteem is aangetoond in verschillende omstandigheden.

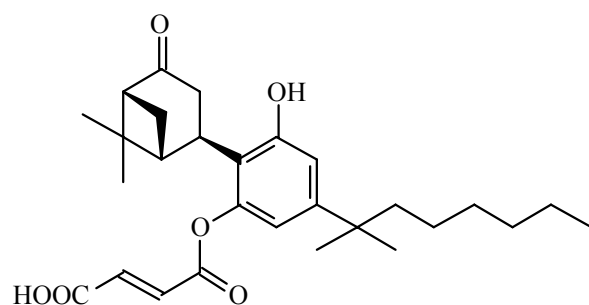
Het is aangetoond dat het endocannabinoïdenpeil verhoogt in een gebied in de hersenen dat verantwoordelijk is voor pijn (grijze cellen) als gevolg van pijnprikkels. Versterkte controle op spasticiteit door het endocannabinoïdensysteem is geobserveerd bij muizen met CREAE (Cronic Relapsing experimental Autoimmune Encephalomyelitis - Chronische experimentele autoimmuun encephalomyelitis), de MS-variant bij dieren. Een toename van cannabinoïdereceptoren als



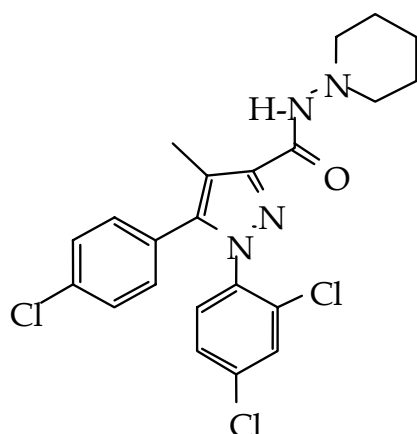
Figuur 5. Nabilone



Figuur 6. CT3 (ajulemic acid, IP751)



Figuur 7. Cannabinor



Figuur 8. Rimonabant (SR 141716A), Aclompia®

gevolg van zenuwbeschadiging is aangetoond in een ratmodel van neuropatische pijn en in een muismodel van een ontsteking van de ingewanden. Dit kan de potentie vergroten van cannabinoïde agonisten die in de behandeling van deze aandoeningen worden gebruikt. De versterkende werking met betrekking tot de eetlustcontrole en het braken, is ook aangetoond in de hersengebieden die het braken controleren.

Therapeutische vooruitzichten

De mechanismen voor de werking van cannabinoïden zijn complex, ze impliceren niet alleen de activering van en de interactie met de cannabinoïdereceptor, maar ook de activering van de vanilloïd receptoren, toename van de endocannabinoïde concentratie, antioxidatieve werking, metabolische interactie met andere bestanddelen en zo meer. CB receptor antagonisten (blokkers) worden klinisch toegepast voor de behandeling van obesitas en zijn in onderzoek voor de behandeling van nicotine- en andere verslavingen. Naast fytocannabinoïden en cannabispreparaten zijn de cannabinoïde analogen, die zich niet of slechts matig binden aan de CB₁ receptor, aantrekkelijke bestanddelen voor klinisch onderzoek. Bijkomende denkpijstes rond de scheiding van de gewenste therapeutische effecten en de psychotrope effecten omvatten de gelijktijdige toediening van THC en CBD, de ontwikkeling van CB₁ receptor agonisten die de bloedschermbarrière niet doorbreken en de ontwikkeling van stoffen die het endocannabinoïdenpeil beïnvloeden door het blokkeren van hun membraan transport (transport blokkers) of door hydrolyse (b.v. FAAH blokkers).

Blokkers van anandamide hydrolyse konden bijvoorbeeld onder meer angst, pijn, de groei van kanker en darmontstekingen in dierproeven reduceren. Waarschijnlijk zijn medicijnen, die de reactie van de CB₁ receptor op vrijgekomen lichaamseigen cannabinoïden versterken door zich te binden aan het zogenaamde allosterische gebied op deze receptor, ook selectiever dan stoffen die de receptor direct activeren [10].

Modulators van het cannabinoïdensysteem in klinisch gebruik en in onderzoek

Momenteel worden twee cannabinoïde receptor agonisten, dronabinol en nabilone, een cannabis extract (Sativex®), en een cannabinoïde receptor antagonist (rimonabant), medisch toegepast. Daarnaast is het cannabiskruid dat volgens farmacologische normen en onder toezicht van het Nederlandse ministerie van volksgezondheid wordt geproduceerd, in Nederland verkrijgbaar in de apotheek [4]. In sommige landen wordt het bezit van kleine hoeveelheden cannabis voor zowel recreatief als mediceenaal gebruik toegestaan of getolereerd, zoals in Nederland, Spanje, België en bepaalde Zwitserse kantons. Elf staten van de VS (Alaska, Californië, Colorado, Hawaii, Maine, Montana, Nevada, Oregon, Rhode Island, Vermont, Washington) hebben het mediceenaal gebruik van cannabis in de staatswetgeving gelegaliseerd, terwijl het volgens de federale wetgeving illegaal blijft. In Canada is het mogelijk om een certificaat van uitzondering aan te vragen voor het mediceenaal gebruik van de anders illegale cannabis, en het ministerie van volksgezondheid (Health Canada) verkoopt cannabiskruiden aan de patiënten die het niet zelf willen kweken.

Dronabinol is de algemene naam (INN) voor Δ^9 -THC, het voornaamste psychoactieve bestanddeel van cannabis. In 1985 keurde de Food and Drug Administration (FDA) van de VS Marinol® Capsules, die synthetische dronabinol bevatten (2,5 mg, 5 mg of 10 mg), goed voor gebruik tegen misselijkheid en braken geassocieerd met kanker chemotherapie, bij patiënten die niet adequaat reageren op conventionele braakwerende behandelingen. Marinol® wordt geproduceerd door Unimed Pharmaceuticals, een dochteronderneming van Solvay Pharmaceuticals. Marinol® is in de VS sinds 1987 op de markt. In 1992 heeft de FDA Marinol® Capsules goedgekeurd voor de behandeling van anorexia, geassocieerd met gewichtsverlies bij patiënten met AIDS. Marinol is ook op recept verkrijgbaar in verschillende andere landen waaronder Canada en verschillende Europese landen. In Duitsland en Oostenrijk mag dronabinol, dat geproduceerd wordt door de twee Duitse bedrijven THC Pharm en Delta 9 Pharma, aangekocht worden door apotheken om er dronabinol capsules of oplossingen van te maken.

In 1985 heeft de FDA ook Cesamet® Capsules voor de behandeling van misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie, goedgekeurd. Cesamet®, gemaakt door Eli Lilly & Company, bevat nabilone, een synthetisch derivaat van dronabinol. Het werd echter niet in de VS op de markt gebracht en het medicijn werd door Lilly in 1989 afgevoerd. Cesamet® is ook verkrijgbaar in Groot-Brittannië waar het op de markt wordt gebracht door Cambridge Laboratories, en in verschillende andere Europese landen. In 2006 werd nabilone (Cesamet®) nogmaals goedgekeurd door de FDA als een op voorschrift verkrijgbare behandeling tegen misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie. Het wordt op de markt gebracht door Valeant Pharmaceuticals International, die het medicijn in 2004 van Eli Lilly kochten en het tevens in Canada verkopen.

In 2005 werd Sativex® goedgekeurd door Canada voor de symptomatische bestrijding van neuropatische pijn bij multiple sclerose. Sativex® wordt geproduceerd door het Britse bedrijf GW Pharmaceuticals en in Canada op de markt gebracht door Bayer Health Care. Sativex® is een cannabis extract dat oromucosaal verstoven dient te worden en bevat ongeveer gelijke delen dronabinol (THC) en cannabidiol (CBD). Sativex® is ook beperkt beschikbaar in Groot-Brittannië en Spanje. Sativex® is momenteel in onderzoek voor goedkeuring als een op voorschrift verkrijgbaar medicijn voor de behandeling van spasticiteit bij multiple sclerose in Groot-Brittannië, Spanje, Denemarken en Nederland. De cannabinoïde receptor antagonist rimonabant ontving een positieve aanbeveling voor goedkeuring door de European Medicines Agency in 2006. Het is in Groot-Brittannië beschikbaar voor de behandeling van obesitas onder de naam Acomplia®. Acomplia® tabletten bevatten 20 mg rimonabant. Het medicijn wordt gemaakt door Sanofi Aventis.

Preparaten die onderzocht worden in studies in de klinische fase II en III bevatten het ingekapselde cannabis extract Cannador®, dat dronabinol en andere cannabinoïden in de verhouding van twee tot een bevat en wordt onderzocht door het Instituut voor Klinisch Onderzoek in Berlijn en door het farmaceutische bedrijf Weleda. Verder wordt ajulemisch zuur, een synthetisch derivaat van THC-COOH, dat ook wel CT3 of IP751 genoemd wordt, onderzocht door Indevus Pharmaceuticals. Als laatste is er cannabior, een synthetische cannabinoïde die zich selectief aan de CB₂ receptor bindt en onderzocht wordt door Pharms Corporation.

Referenties:

1. Baker D, Pryce G, Davies WL, Hiley CR. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27(1):1-4.
2. Di Marzo V, De Petrocellis L. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 2006;57:553-74.
3. ElSohly M. Chemical constituents of cannabis. In: Grotenhermen F, Russo E, editors. *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential*. Binghamton/New York: Haworth Press, 2002. p. 27-36.
4. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4(5):507-530.
5. Grotenhermen F. Clinical pharmacodynamics of cannabinoids. In: Russo E, Grotenhermen F, editors. *The Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside*. Binghamton/New York: Haworth Press, 2006. p. 117-170.
6. Hazekamp A. An evaluation of the quality of medicinal grade cannabis in the Netherlands. *Cannabinoids* 2006;1(1):1-9.
7. 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(2):161-202.
8. IACM-Bulletin. Bulletin of the International Association for Cannabis as Medicine. Available from: <http://www.cannabis-med.org/english/bulletin/iacm.php>.
9. Pertwee R. Receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabinoids and endocannabinoids. In: Guy GW, Whittle B, Robson P, editors. *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2004. p. 103-139.
10. Price MR, Baillie GL, Thomas A, Stevenson LA, Easson M, Goodwin R, McLean A, McIntosh L, Goodwin G, Walker G, Westwood P, Marrs J, Thomson F, Cowley P, Christopoulos A, Pertwee RG, Ross RA. Allosteric modulation of the cannabinoid CB₁ receptor. *Mol Pharmacol* 2005;68(5):1484-95.