

## Aus der Forschung II/2015

Hier finden sich einige Ergebnisse aus der Forschung, insbesondere der Grundlagenforschung, die zwischen April und Juli 2015 veröffentlicht wurden.

### **THC kann die Transplantat- Abstoßung reduzieren**

In Studien mit Mäusen reduzierte THC die Host versus Graft Erkrankung (HVG) oder eine Abstoßung des transplantierten Organs oder Gewebes durch das Immunsystem und diese Wirkung war durch die Aktivierung des CB1-Rezeptors vermittelt. Die Autoren folgerten, dass es möglich sein könnte, „eine neue Behandlungsweise zur Abschwächung HVG und Vorbeugung einer Allograft-Abstoßung zu entwickeln, indem Cannabinoidrezeptoren ins Visier genommen werden“. (Sido JM, et al. J Leukoc Biol, 1. Juni 2015 [im Druck])

### **Stress beeinflusst die Endocannabinoid- Spiegel**

Eine Übersicht über die Wirkungen von Stress auf das Endocannabinoidsystem zeigt, dass Stress unterschiedliche Veränderungen bei zwei Endocannabinoiden, Anandamid (AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) verursacht, wobei eine Stressexposition den AEA-Spiegel reduziert und den 2-AG-Spiegel erhöht. Zudem führt die chronische Stress-Exposition in nahezu allen untersuchten Hirnregionen zu einer chronischen Herunterregulierung oder Verlust von CB1-Rezeptoren. (Morena M, et al. Neuropsychopharmacology, 15. Juni 2015 [im Druck])

### **Cannabis mit hohen CBD-Konzentrationen wird bei Schlafstörungen bevorzugt**

Bei 163 Erwachsenen, die medizinischen Cannabis für eine körperliche oder psychische Erkrankung kauften, gab es Beziehungen zwischen den Schlafcharakteristika und der Art des verwendeten Cannabis. Die 81 Personen mit Schlaflosigkeit und größerer Schwierigkeit einzuschlafen verwendeten mit einer größeren Wahrscheinlichkeit Cannabisarten mit signifikant höheren CBD-Konzentrationen. 14 Teilnehmer gaben an, dass Cannabis Alpträume lindert. Diese bevorzugten Sativa- gegenüber

Indica-Sorten. (Belendiuk KA, et al. Addict Behav 2015;50:178-181.)

### **Die Aktivierung von CB2-Rezeptoren könnte günstig bei Morbus Parkinson sein**

Die Zahl der CB2-Rezeptoren ist bei Mikrogliazellen, Immunzellen im Gehirn, von Patienten mit Morbus Parkinson erhöht. Zudem ergaben Experimente mit einem Mausmodell des Morbus Parkinson, dass die Aktivierung des CB2-Rezeptors nervenschützende Wirkungen hat. (Gómez-Gálvez Y, et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 8. April 2015 [im Druck])

### **CB1-Rezeptoren reduziert Angst bei Schmerzen**

Mäuse ohne CB1-Rezeptoren, die an chronischen Schmerzen litten, wiesen mehr Angst als normale Mäuse, die an chronischen Schmerzen litten, auf. Die Autoren schrieben, dass „das Endocannabinoidsystem durch chronische Schmerzen verursachte Veränderungen der Stimmung über CB1-Rezeptoren vermittelt“. (Rácz I, et al. Brain Res Bull, 8. April 2015 [im Druck])

### **CB2-Rezeptor reduziert Schmerzen bei multipler Sklerose**

Ein synthetisches Cannabinoid (JWH-133), das selektiv den CB2-Rezeptor aktiviert, verringerte in einem Rattenmodell für Multiple Sklerose die Hyperalgesie, eine verstärkte Empfindlichkeit auf Schmerzen. (Fu W, et al. Neurosci Lett 2015;595:1-6.)

### **Hohe Zahl an CB2-Rezeptoren auf Brustkrebszellen mit schlechterer Überlebenschance assoziiert**

Nach einer Analyse von 649 Proben von Brustkrebszellen, waren solche mit einer hohen Zahl von CB2-Rezeptoren mit einer schlechteren Überlebensrate, einer größeren Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall und einem höheren Risiko für Metastasen assoziiert. Die Autoren schrieben, dass ihre Ergebnisse „nahe legen, dass CB2 ein Biomarker mit pro-

gnostischem Wert bei diesen Tumoren sein könnte“. (Pérez-Gómez E, et al. J Natl Cancer Inst 2015;107(6).)

### **Cannabis könnte das Fortschreiten der MS verlangsamen**

In einem Mausmodell für Multiple Sklerose (Theilers Enzephalomyelitis bei Nagetieren) verlangsamte ein Cannabisextrakt, der Sativex ähnelte, das Fortschreiten der Erkrankung. (Feliú A, et al. Br J Pharmacol, 8. April 2015 [im Druck]) Cannabis könnte das Fortschreiten der MS verlangsamen

In einem Mausmodell für Multiple Sklerose (Theilers Enzephalomyelitis bei Nagetieren) verlangsamte ein Cannabisextrakt, der Sativex ähnelte, das Fortschreiten der Erkrankung. (Feliú A, et al. Br J Pharmacol, 8. April 2015 [im Druck])

### **Leptin ist negativ mit 2-AG assoziiert**

Im Nervenwasser von Patienten mit Arthritis gab es eine negative Beziehung zwischen dem Endocannabinoid 2-AG und dem Leptin-Spiegel. Leptin ist ein Hormon, das von Fettzellen produziert wird und den Hunger dämpft. Die Autoren schrieben, dass „dies mit vorklinischen Studien bei Tieren übereinstimmt, die zeigen, dass Leptin den Spiegel von Endocannabinoiden im Hypothalamus, die das Essverhalten regulieren, kontrolliert.“ (Nicholson J, et al. PLoS One 2015;10(4):e0123132.)

### **THC hemmt das Tumorwachstum bei Hautkrebs (Melanom)**

Bei Mäusen hemmte THC signifikant das Tumorwachstum von transplantierten Melanomen, und diese Wirkung wurde durch Cannabinoid-Rezeptoren vermittelt. Die Autoren schrieben, dass diese „Ergebnisse den Wert exogener Cannabinoide für die Behandlung des Melanoms bestätigen“. (Glodde N, et al. Life Sci, 25. April 2015 [Im Druck])

### **Ein Endocannabinoid reduziert Entzündungen bei Alzheimer- Krankheit**

Ein Hemmer der Monoacylerol-Lipase (JZL184), der zu einer Zunahme des Spiegels des Endocannabinoids 2-AG führt, reduzierte die entzündungsfördernden Reaktionen von Mikrogliazellen des Gehirns in einem Mausmodell für den Morbus Alzheimer. (Pihlaja R, et al. J Neuroinflammation 2015;12(1):81.)

### **Die antiepileptischen Wirkungen von Pregabalin können durch Cannabinoide verstärkt werden**

In einem Mausmodell für Epilepsie war die Kombination aus dem antiepileptischen Medikament Pregabalin und einem synthetischen CB1-Rezeptoragonisten (ACEA) wirksamer als eines der beiden Medikamente allein. Die Autoren folgerten, dass dies „von erheblicher Bedeutung für Epilepsiepatienten als eine mögliche vorteilhafte Kombination sein könnte, wenn die Ergebnisse aus dieser Studie sich in die klinische Situation übertragen lassen „. (Florek-Luszczki M, et al. 2015. *Fundam Clin Pharmacol*, 21. April 2015 [Im Druck])

### **CBD induziert einen programmierten Zelltod bei Hirntumoren**

Zellexperimente unterstützen einen neuen Mechanismus, durch den CBD eine von Vanilloid-2-Rezeptoren (TRPV2) abhängige Autophagie (Zellabbau) von Gliom-Zellen, eine bestimmte Art von Gehirnkrebszellen, induziert. (Nabissi M, et al. *Int J Cancer*, 22. April 2015 [Im Druck])

### **THC verstärkt Reaktionen des Immunsystems gegen HIV**

Studien mit Mäusen zeigen, dass THC unter bestimmten Bedingungen HIV-Antigen spezifische Immunreaktionen verstärkt, was durch verschiedene Mechanismen vermittelt wurde, die vom CB1- und CB2-Rezeptor abhängig und unabhängig waren. (Chen W, et al. *J Neuroimmune Pharmacol*, 22. April 2015 [Im Druck])

### **Verstärkung der krebshemmenden Wirkungen von THC durch Nanopartikel**

In Experimenten mit Lungenkrebszellen und Mäusen wurden die Wirkungen von THC gegen Krebs durch die Ladung von Nanopartikeln mit THC unter Verwendung von so genanntem PLGA-Nanopartikeln (Poly(d,l-lactid-co-Glycolid)) verstärkt. (Martín-Banderas L, et al. *Int J Pharm* 2015;487(1-2):205-212.)

### **CB2-Rezeptoren reduzieren Krebschmerzen**

Forschung mit Ratten liefert Hinweise für die ständige Beteiligung von Entzündungsreaktionen bei der Zunahme von Schmerzen aufgrund von Knochen-

krebs und zeigt, dass ein synthetisches Cannabinoid (JWH-015), das an den CB2-Rezeptor bindet, die Ausschüttung entzündungsfördernder Zytokine (IL-1-Beta, IL-6, IL-18 und TNF-Alpha) hemmt und dadurch analgetische Wirkungen ausübt. (Lu C, et al. *Inflammation*, 21. April 2015 [Im Druck])

### **Das Flavonoid Quercetin übt krebshemmende Wirkungen über den CB1-Rezeptor aus**

Quercetin ist ein Flavonoid, das in Obstsorten und Gemüse weit verbreitet ist. Bei Experimenten mit menschlichen Dickdarmkrebszellen wurden seine krebshemmenden Wirkungen durch den CB1-Rezeptor vermittelt. Flavonoide sind sekundäre Pflanzenstoffe, die beispielsweise für die Farben von Obst und Gemüse verantwortlich sind. (Refolo MG, et al. *J Cell Physiol*, 20. April 2015 [Im Druck])

### **Cannabinoide schützen Nervenzellen der Retina des Auges**

Forschung mit Ratten legt nahe, dass endogene und synthetische Cannabinoide Nervenzellen in der Retina (Netzhaut) gegen schädliche Einflüsse hoher Mengen des Neurotransmitters AMPA schützt, und diese Wirkung bezieht die Aktivierung des CB1-Rezeptors mit ein.

Pharmakologisches Institut, Medizinische Fakultät, Universität von Kreta, Griechenland. (Kokona D, et al. *Exp Eye Res* 2015;136:45-58.)

### **THC nicht wirksam bei der Reduzierung neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz**

In einer kontrollierten Studie reduzierte THC (dreimal täglich 1,5 mg über einen Zeitraum von 21 Tagen) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 26 Patienten, die ein Placebo erhielten, nicht die neuropsychiatrischen Symptome von 24 Patienten mit Demenz. Es gab zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede in den Werten für Unruhe, Lebensqualität oder Aktivitäten des täglichen Lebens. (van den Elsen GA, et al. *Neurology*. 13. Mai 2015 [im Druck])

### **Die Endocannabinoid-Konzentrationen nahmen in einer unangenehmen Umgebung zu**

Blutkonzentrationen der Endocannabinoide Palmitoylethanolamid und

Stearoylethanolamid nahmen bei 28 gesunden Frauen 30 min nach einem Abendessen in einer unangenehmen Umgebung zu, während sie in einer angenehmen Umgebung abnahmen. Die Veränderungen der Endocannabinoide korrelierten mit der Stimmung, wie beispielsweise Fröhlichkeit und Müdigkeit. (Schrieks IC, et al. *PLoS One* 2015;10(5):e0126421.)

### **Die Aktivierung des CB2-Rezeptor reduzierte Schäden durch Hirnblutungen bei Neugeborenen**

Die Aktivierung des Cannabinoid-2-Rezeptors reduzierte Entzündungen, die sekundär durch Blutungen in das unreife Gehirn von frühgeborenen Ratten entstanden waren, in dem sie die Anhäufung der Mikroglia reduzierte. Mikroglia sind Immunzellen im Gehirn. (Tang J, et al. *Neuropharmacology*, 8. Mai 2015 [im Druck])

### **PEA reduzierte Entzündungen bei Uveitis**

In einem Modell der Uveitis reduzierte das Endocannabinoid Palmitoylethanolamid (PEA) die Entzündung. Die Uvea ist ein Teil des Auges. (Impellizzeri D, et al. *EUR J Pharmacol* 2015;761:28-35.)

### **CB2-Rezeptoragonisten könnten nützlich bei transplantierten Patienten sein**

Forschung mit Zellen der Milz unterstützen „das Potenzial von CB2-selektiven Agonisten als nützliche therapeutische Substanzen, um das Überleben des transplantierten Organs bei transplantierten Patienten zu verlängern, und stärken ihr Potenzial als neue Klasse immunsuppressiver Substanzen mit einer größeren Anwendungsbreite“. (Robinson RH, et al. *J Neuroimmune Pharmacol*, 16. Mai 2015 [im Druck])

### **Endocannabinoide könnten beim Fragilen-X-Syndrom hilfreich sein**

Das Endocannabinoid Anandamid hatte einige positive Wirkungen in einem Mausmodell des Fragilen-X-Syndrom (FXS), eine genetische Störung, die mit reduzierter Intelligenz, sozialer Angst und häufig mit Autismus verbunden ist. Die Forscher schrieben, dass ihre Ergebnisse nahe legen, dass das Endocannabinoidsystem am „FXS beteiligt ist und nahelegt, dass das Endocannabinoidsystem ein viel versprechender Angriffspunkt für

die Behandlung des FXS ist“. (Qin M, et al. Behav Brain Res, 12. Mai 2015 [im Druck])

### **Die Konzentrationen von CB1-Rezeptoren und Anandamid waren bei Dickdarmkrebs erhöht**

In menschlichen Dickdarmkrebs-Geweben waren die Spiegel des Cannabinoid-1-Rezeptors und des Endocannabinoids Anandamid erhöht. Zusammen mit Ceramiden, bestimmte Zellbestandteile, die ebenfalls erhöht waren, könnten sie „mögliche endogene Biomarker und neue Medikamenten-Angriffspunkte für kolorektalen Krebs darstellen“, schrieben die Autoren. (Chen L, et al. Oncol Rep, 12. Mai 2015 [im Druck])

### **Ein CB1-Rezeptorantagonist war wirksam gegen Hirnkrebszellen**

Der synthetische CB1-Rezeptorantagonist (Blocker) SR141716 induzierte Apoptosen (programmierten Zelltod) von Gliomzellen (eine bestimmte Form von Hirntumor), und diese Wirkung war mit einer hohen Aktivität zur Verstärkung von immunologischen Überwachungsmechanismen verbunden. (Ciaglia E, et al. Oncotarget, 11. Mai 2015 [im Druck])

### **CBD reduziert die Giftigkeit von Kokain**

In Studien mit Mäusen reduzierte Cannabidiol (CBD) in einer Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht die akute Leberentzündung und -schädigung durch Kokain und beugte damit verbundenen Krampfanfällen vor. (Vilela LR, et al. Mediators Inflamm 2015;2015:523418.)

### **Rhythmische Veränderungen der Endocannabinoidkonzentrationen in der Zirbeldrüse**

Das Endocannabinoid Anandamid (AEA) zeigte rhythmische Veränderungen seiner Konzentration in der Zirbeldrüse mit höheren Konzentrationen während der hellen Periode und niedrigeren zu Beginn der Dunkelheit. Die Zirbeldrüse ist wesentlich für den Tag-Nacht-Rhythmus verantwortlich. (Koch M, et al. Chronobiol Int, 10. Juni 2015:1-6. [im Druck])

### **Die Aktivierung des CB2-Rezeptors reduziert den Hirnschaden nach Schlaganfall**

In einer Studie mit Mäusen reduzierte ein synthetischer selektiver Agonist am Cannabinoid-2-Rezeptor (O-1966) das

Infarkt volumen, die Beeinträchtigung des Gedächtnisses und Lerndefizite. (Ronca RD, et al. Life Sci, 30. Mai 2015 [im Druck])

### **Die Kombination von THC, CBD und CBDA wirkte synergistisch bei der Reduzierung des Erbrechens**

In einer Studie mit Spitzmäusen (*Suncus murinus*) unterdrückte eine Kombination aus THC, CBD und CBDA wirksamer das Erbrechen als jede Substanz allein. (Rock EM, et al. Behav Neurosci 2015;129(3):368-70.)

### **CBD verursacht eine Entspannung menschlicher Arterien**

Es wurden die Wirkungen von CBD auf Endothelzellen menschlicher Arterien untersucht. Aus ihrer Forschung folgerten die Autoren, dass „diese Studie zum ersten Mal zeigt, dass CBD eine Entspannung menschlicher Mesenterialarterien durch die Aktivierung“ von CB1-Rezeptoren und Vanilloid-Rezeptoren bewirkt. (Stanley CP, et al. Cardiovasc Res, 19. Juni 2015 [im Druck])

### **CBD könnte nützlich bei Herzinfarkt sein**

Bei Kaninchen wurde ein akuter Herzinfarkt verursacht, und die Wirkungen intravenöser CBD-Gaben von 0,1 mg/kg Körpergewicht untersucht. Die Autoren folgerten, dass die CBD-Therapie die Infarktgröße reduzierte und die Wiederherstellung der Herzfunktion erleichterte, und dass dies einen therapeutischen Nutzen haben könnte. (Feng Y, et al. J Cardiovasc Pharmacol, 9. Juni 2015 [im Druck])

### **CB2-Rezeptoren könnten ein Marker für die Alzheimer-Krankheit sein**

In einem Mausmodell der Alzheimer Krankheit (AD) wurden CB2-Rezeptoren entdeckt, besonders in Amyloid-Plaques. Die Autoren schrieben, dass ihre Studie „nahelegt, dass ein CB2-spezifischer Radiotracer als ein Biomarker für Nervenentzündungen in frühen vorklinischen Stadien des AD, wenn noch kein signifikanter Nervenverlust aufgetreten ist, verwendet werden könnte“. (Savonenko AV, et al. PLoS One 2015;10(6):e0129618.)

### **Stress beeinflusst die Endocannabinoid-Spiegel**

Eine Übersicht über die Wirkungen von Stress auf das Endocannabinoid-

system zeigt, dass Stress unterschiedliche Veränderungen bei zwei Endocannabinoiden, Anandamid (AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) verursacht, wobei eine Stressexposition den AEA-Spiegel reduziert und den 2-AG-Spiegel erhöht. Zudem führt die chronische Stress-Exposition in nahezu allen untersuchten Hirnregionen zu einer chronischen Herunterregulierung oder Verlust von CB1-Rezeptoren. (Morena M, et al. Neuropsychopharmacology, 15. Juni 2015 [im Druck])

### **CBD kann einen Gedächtnisverlust verursachen**

CBD reduzierte das Gedächtnis und verursachte eine Reduzierung der Angst bei Zebrafischen. Eine langzeitige Vorbehandlung mit Koffein reduzierte den Gedächtnisverlust. Die Autoren schrieben, dass „diese Ergebnisse zeigen, dass CBD bei Zebrafischen angstlösende Eigenschaften besitzt, die mit anderen Tiermodellen vergleichbar sind, und dass hohe Dosen die Bewahrung des Gedächtnisses veränderten“. (Nazario LR et al. Pharmacol Biochem Behav. 2015;135:210-216.)

### **Die Aktivierung von CB1- und A1-Rezeptoren bewirkt einen additiven Nervenschutz**

Der Neurotransmitter Glutamat verursacht nach Gehirnverletzungen Nervenschäden im Gehirn. Neue Forschung zeigt, dass sowohl CB1- als auch A1-Rezeptoren einen additiven, kumulativen Nervenschutz vor der durch Glutamat verursachten giftigen Wirkung auf Nervenzellen im Hippocampus, einer bestimmten Hirnregion, bewirken. (Serpa A, et al. Neurochem Int, 9 Juni 2015 [im Druck])

### **Cannabinoid reduzieren die Übererregbarkeit von Nervenzellen des Gehirns**

Forscher untersuchten die antiepileptischen Eigenschaften eines synthetischen Cannabinoids (WIN 55,212-2) bei Ratten und fanden heraus, dass es die neuronale Übererregbarkeit reduzierte. Diese Forschung unterstreicht bereits bekannte Erkenntnisse zu den „Nervenschützenden Eigenschaften von Cannabinoiden mit einem Blickwinkel, der antiepileptische Behandlungen“ besser verstehen hilft. (Carletti F, et al. Neuroscience, 29. Juni 2015 [im Druck])