



**Københavns Universitet**

## **Kroppens egne cannabinoider påvirker immunsystemet**

Degn, Matilda; Hansen, Harald S.; Lund, Trine Meldgaard; Petersen, Gitte

*Published in:*  
Lægemiddelforskning

*Publication date:*  
2005

*Document Version*  
Også kaldet Forlagets PDF

*Citation for published version (APA):*  
Degn, M., Hansen, H. S., Lund, T. M., & Petersen, G. (2005). Kroppens egne cannabinoider påvirker immunsystemet. *Lægemiddelforskning*, 8. [2].

# Kroppens egne cannabinoider påvirker immunsystemet

*Cannabis Sativa.*  
Forbudt rusmiddel  
– fremtidens medicin?

Hash er et af de mest brugte illegale rusmidler i verden, men bag den ulovlige facade er der ved at åbne sig et hav af muligheder for at udnytte hash medicinsk. Hamp indeholder stoffer med gavnlige effekter til behandling af en række sygdomme; fra cancer til Alzheimers syge.

Af Matilda Degn, Gitte Petersen, Harald S. Hansen, og Trine Meldgaard Lund

Hash har været kendt i årtusinder og er beskrevet i tidlige medicinske skrifter på hindi og kinesisk. I Europa fik man øje på hashen på Napoleons tid i forbindelse med hans ekspeditioner til Ægypten. Dengang blev hash brugt som sove-middel og som krampestillende og smertelindrende medicin. Efterhånden som den euforiserende effekt blev kendt i den vestlige verden, blev hashen i stigende grad brugt og misbrugt som rusmiddel, og import har siden 1920'erne og 1930'erne været forbudt i de fleste lande.

Mange ved sikkert, enten fra personlig erfaring eller fra mediernes omtale, at hash påvirker hjernen og virker euforiserende, sløvende og appetitstimulerende. Desuden er hash i stand til at mindske kvalme. Alle disse effekter skyldes det aktive stof i hamplanten;  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC). Når THC binder sig til G-protein-koblede cannabinoid receptorer på nervecellerne påvirkes signalprocesserne i hjernen. Mindre kendt er det, at THC også dæmper immunsystemet.

## Receptorer og signalstoffer

De to vigtigste og mest velkarakteriserede receptorer for THC er cannabinoid receptor 1 (CB1), der hovedsagelig fin-

des i nerveceller, og cannabinoid receptor 2 (CB2), som udelukkende udtrykkes af immunceller.

Set ud fra en farmaceutisk synsvinkel er den vævsspecifikke forekomst af de to typer receptorer en fordel, fordi det er muligt at udvikle stoffer, der specifikt aktiverer eller blokerer CB2. På den måde kan man påvirke immunsystemet uden at påvirke nervesystemet, og med sådanne stoffer vil det være muligt at undgå euforiserende bivirkninger, som udelukkende medieres af CB1.

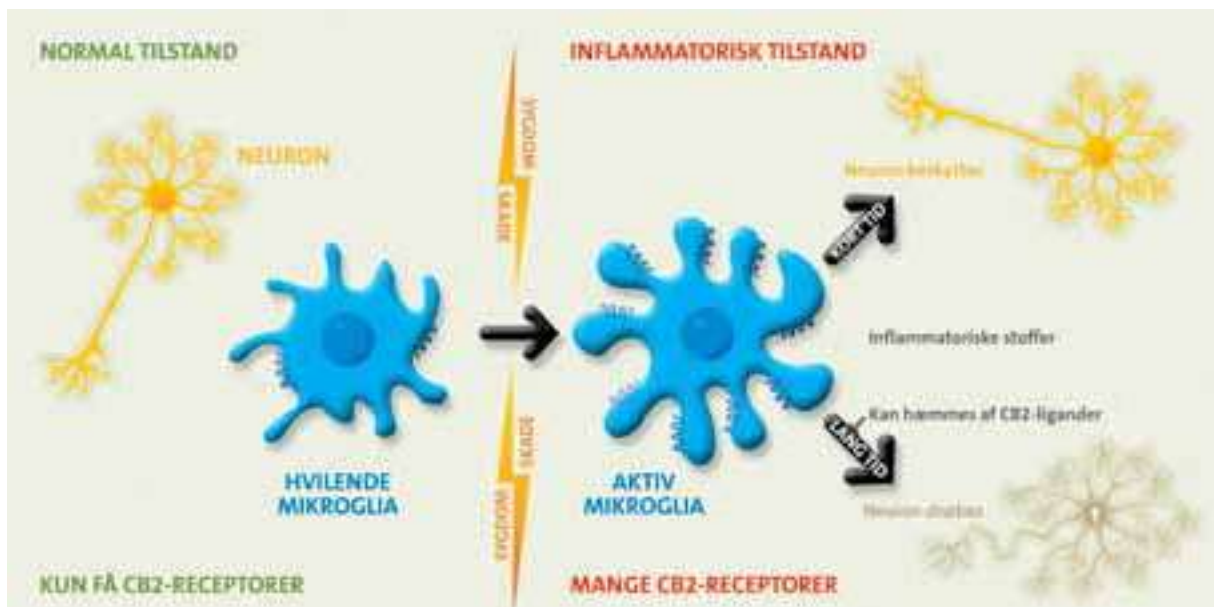
De cannabinoid receptorer kan ikke blot aktiveres af THC. Kroppen danner sine egne hashlignende stoffer, endocannabinoider, og i dag kender man to af dem: Anandamid (AEA) og 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Begge stoffer syntetiseres ud fra fedtstofferne i cellemembranen ved hjælp af enzymatisk regulerede processer.

I hjernen dannes endocannabinoider både af nerveceller, gliaceller og immunceller. Hvis hjernen bliver udsat for et kraftigt slag eller andre traumer, f.eks. en blodprop, akkumuleres endocannabinoiderne. Det vides endnu ikke med sikkerhed, om denne stigning i mængden af endocannabinoider spiller en rolle for sygdomsudviklingen, men det formodes, at stofferne er med til at regulere immunresponset. Nøje regulering af immunresponset er essentielt for at forhindre, at aktiverede immunceller påfører hjernen yderligere skade efter traumer og for at sikre, at de aktiverede immunceller vender tilbage til hvilestadiet, når deres arbejde er gjort.

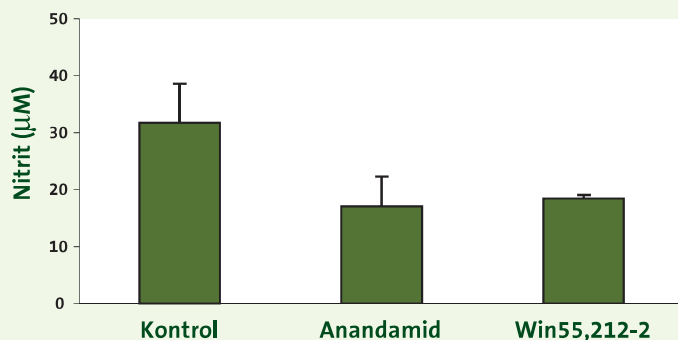
## Hjernens immunforsvar

Hjernen har sine egne immunceller, mikroglia-cellerne, der minder meget om makrofager; immunceller, som opspo-

Til venstre: Mikroglia-celler er hjernens immunceller. I den raske hjerne er cellerne i dvale. Til højre: Ved sygdom eller akutte traumer aktiveres mikroglia-cellerne og frigiver inflammatoriske stoffer, som på kort sigt beskytter nervecellerne. Ved fortsat aktivitet skades neuro-nerne imidlertid. Disse skadevirkninger kan sandsynligvis dæmpes via det endocannabinoid system.



### Måling af nitrogenoxid-metabolitten nitrit i mikroglia-celler



Nitrogenoxid er markør for inflammation i nervesystemet. Grafen viser hæmning i frigivelsen af nitrogenoxid – målt som metabolitten nitrit – i aktiverede mikroglia-celler behandlet et døgn med enten endocannabinoidet anandamid eller med det syntetiske cannabinoid Win 55,212-2.



Cand. scient. Matilda Degn er ph.d.-studerende ved Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.



Ph.d. Gitte Petersen er adjunkt ved Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.



Dr. scient. Harald S. Hansen er docent ved Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.



Ph.d. Trine Meldgaard Lund er lektor ved Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.

rer og nedbryder fremmede stoffer og mikroorganismer i kroppen.

Mikroglia-cellerne ligger normalt i dvale i hjernen, men efter stimulering begynder de at dele sig og påtage sig nye funktioner. Cellerne bevæger sig hen til det skadede område i hjernen, og her frigiver de forskellige inflammatoriske signalstoffer som cytokiner og nitrogenoxid. Dette er med til at udrydde invaderende mikroorganismer og fjerne døde celler fra vævet.

Når mikroglia-cellerne har udfyldt deres rolle i immunforsvarets respons, deaktiveres de eller går i apoptose, som er en form for programmeret celledød. At det sker, er uhyre vigtigt, fordi en vedvarende aktivering af mikroglia-cellerne kan være med til at skade de raske nerveceller og på den måde forværre sygdommen.

Som regel aftager inflammationen automatisk og forsvinder helt igen, men i nogle sygdomme, f.eks. hos patienter med Alzheimers syge og multipel sklerose, har man observeret en konstant tilstedeværelse af aktiverede mikroglia-celler i de sygdomsramte områder. De specifikke mekanismer kendes endnu ikke, men man håber på, at en hæmning af den inflammatoriske reaktion kan være med til at sætte sygdomsprocesserne i bero.

#### THC dæmper immunsystemet

I midten af 1980'erne observerede man for første gang, at det cannabinoide system kan hæmme immunforsvaret. Det skete i forsøg med mus, der blev brugt som en model for sepsis; en dødsensfarlig tilstand, der bl.a. kan opstå ved bakteriel blodforgiftning. Forsøgene viste, at THC nedsatte koncentrationen af interferon, der udskilles af immunforsvarets celler. Det blev startskuddet til forskning i THC's påvirkning af immunsystemet.

I vores gruppe har vi arbejdet med et modelsystem for bakteriel inflammation i hjernen. I systemet aktiveres cellekulturer af makrofager og mikroglia-celler med lipopolysaccharid, et stof der kommer fra bakteriers cellevæg. Efter aktiveringen af immuncellerne i kulturen behandles de med fysiologisk relevante koncentrationer af endocannabi-

noider. I denne model finder vi, at mængden af interleukinet IL-6 og det neurotoksiske signalstof nitrogenoxid falder markant efter et døgn. Begge stoffer er markører for inflammation i nervesystemet, og vores eksperimenter tyder derfor på, at endocannabinoider kan hæmme immuncellernes aktivering.

Efterhånden har en del studier givet tilsvarende resultater både i cellekulturer og i dyreforsøg, og det er derfor ret vel-dokumenteret, at stimulering af CB2-receptoren med endocannabinoider eller syntetiske analoger dæmper det celledierede immunrespons.

#### Nervedød og inflammation

Et oplagt mål for terapeutisk behandling via det cannabinoide system er de kronisk neurodegenerative sygdomme som Alzheimers, Parkinsons og Huntingtons syge, der skyldes, at nervecellerne henfalder og dør.

I en rottemodel for Alzheimers syge er det vist, at rotter, der fik cannabinoid, ikke havde aktiverede mikroglia-celler, og at dyrenes mentale funktion blev forbedret. Resultatet indikerer, at cannabinoider kan udvikles til at blive et lægemiddel, som kan bremse nervedøden hos patienter med Alzheimers syge.

På tilsvarende vis er der opnået meget lovende resultater i modeller for multipel sklerose, hjerneblødninger og forskellige former for iskæmi. Potentielt kan cannabinoide stoffer også være virksomme over for andre inflammatoriske lidelser i og uden for hjernen ved at hæmme dannelsen af cytokiner og andre inflammatoriske stoffer.

Flere store farmaceutiske virksomheder arbejder derfor på højtryk for at udvikle cannabinoide stoffer, der virker specifikt på CB2-receptoren. En anden, farmakologisk meget interessant mulighed er at hæmme de enzymer, der nedbryder endocannabinoiderne, hvilket vil øge koncentrationen af de endocannabinoider, der naturligt dannes ved inflammation i hjernen. Det er muligt, at sådanne stoffer vil have færre bivirkninger end syntetiske cannabinoider, fordi man her benytter sig af kroppens naturlige forsvarsystem.

#### THC SOM MEDICIN

I begyndelsen af 1980'erne blev det klart, at hashrygning kan lindre voldsom kvalme hos kræftpatienter i kemoterapi og øge appetitten hos stærkt svækkede AIDS-patienter. I 1985 blev hashpillen Marinol godkendt som lægemiddel i USA og senere i Canada. I Danmark kan afkræftede patienter med kræft og AIDS få tabletter på dispensation, og fra 2003 har dispensationen omfattet sklerosepatienter med smerter og spasmer, som ikke kan behandles på anden vis.

Der går imidlertid mindst en time, før effekten af

Marinol mærkes, og det har patienter med akutte smerter eller kvalme ikke altid tid til at vente på. Derfor foretrækker nogle at opnå lindring med en illegal joint, der virker indenfor ti minutter.

Dilemmaet er nu historie i Canada. I foråret 2005 godkendte Canada som det første land i verden et nyt hashlægemiddel til behandling af sklerosepatienter med kroniske smerter. Sativex, der indeholder ren THC, indtages som en spray under tungen, hvor medicinen trænger gennem slimhinden og hurtigt kommer ud i blodet.