

GH Medical

Therapeutische Cannabinoide



GH Medical, 2016. The contents of this document are protected by copyright and cannot be reproduced in any manner.



Bij GH Medical onderzoeken we cannabinoïden, hun natuurlijke rol in het menselijk lichaam en hun vermogen om ziekten te voorkomen en genezen.

© GH Medical, 2016. The contents of this document are protected by copyright and cannot be reproduced in any manner.

INDEX

Cannabis medisch herzien	04
Het endocannabinoïdsysteem beschermt kritieke levensfuncties	04
Wat zijn cannabinoïden?	05
Hoe werken cannabinoïden?	06
Cannabinoïden kunnen symptomen verlichten of zelfs ziekten genezen	09
'Wees' cannabinoïden met onbekende functie	09
Cannabinoïdreceptor klassen	10
Het roken van cannabis heeft slechts beperkte therapeutische waarde; de noodzaak voor extracten	12
De cannabinoïd-receptor activatiematrix voor optimale cocktails	15
Toedieningsvormen	16
Klinische trials	16
Perspectief	18
Over de auteur	19

Cannabis medisch herzien

Dr. Joost Heeroma, (PhD)

Het is waarschijnlijk niemand ontgaan dat cannabis de laatste tijd nogal wat aandacht van de media krijgt. In de publieke opinie verschuift cannabis in hoog tempo van (soft-) drugs naar universele remedie. Wat de meeste mensen echter niet weten, is de reden waarom cannabis ineens zoveel positieve aandacht krijgt.

Het endocannabinoïdsysteem beschermt kritieke levensfuncties.

De reden voor deze revolutie is een vrij recente wetenschappelijke ontdekking: het endocannabinoïdsysteem. Het endocannabinoïdsysteem is wat ons van amoeben onderscheidt. Het menselijk lichaam bestaat uit honderden miljarden cellen. Het feit dat wij niet één grote klodder cellen zijn maar exact gebeeldhouwde, functionele menselijke wezens, komt door het endocannabinoïdsysteem. Dit systeem bewaakt namelijk de meest kritieke levensfuncties zoals de controle over celdeling, stofwisseling, het immuunsysteem en hersenactiviteit (Figuur 1).

Wanneer je lichaam bijvoorbeeld celdeling niet meer in de hand heeft kan je kanker krijgen. Bij degeneratieve ziekten aan de andere kant, vergeten cellen domweg om in leven te blijven of af en toe te delen.

Op een vergelijkbare manier moet de energiehuishouding in het lichaam strak worden gereguleerd; cellen moeten weten wanneer ze energie moeten opnemen of wanneer ze dit aan zich voorbij moeten laten gaan. Als dit misgaat wordt je vatbaar voor ziekten als anorexia, bulimia of diabetes.

Ook moeten cellen 'zelf' van 'niet-zelf' kunnen onderscheiden. Een te sterk afgesteld immuunsysteem kan leiden tot auto-immuunziekten zoals de ziekte van Crohn/chronische darmontsteking, multiple sclerose of psoriasis. Een te zwak immuunsysteem daarentegen kan slepende ontstekingen veroorzaken.

Tot slot is voor intelligent leven een goed georganiseerd zenuwstelsel vereist. Verlies van balans in de hersenen kan zich uiten als epilepsie, autisme, migraine, schizofrenie of depressie. Om deze reden is cannabisgebruik vaak met deze ziekten geassocieerd. Echter, waar cannabis vroeger nog vaak als oorzaak van mentale ziekten werd gezien, wordt nu steeds vaker ingezien dat mensen hier genetische aanleg voor hebben en dat ze wellicht uit zelfmedicatie cannabis zijn gaan gebruiken.

Bij GH Medical onderzoeken we cannabinoïden, hun natuurlijke rol in het menselijk lichaam en hun vermogen om ziekten te voorkomen en genezen.

Alles bij elkaar ontstaat er een beeld dat vele ogenschijnlijk op zichzelf staande ziekten een gemeenschappelijk defect delen: een kapot of overspannen endocannabinoïdsysteem. Aangezien endocannabinoïden functioneel sterk overeenkomen met plantaardige cannabinoïden kunnen plantaardige cannabinoïden gebruikt worden om het endocannabinoïdsysteem te versterken en mentale en fysieke balans te promoten. Dit is het fundament van het therapeutische potentieel van plantaardige cannabinoïden.

Wat zijn cannabinoïden?

Laten we, voordat we dieper ingaan op de therapeutische kwaliteiten van cannabinoïden, eerst eens kijken wat cannabinoïden precies zijn en hoe ze in onze stofwisseling passen (Figuur 2).

Alles wat we eten komt op een gegeven moment in de spil van onze stofwisseling terecht: de citroenzuurcyclus. In de citroenzuurcyclus wordt ons eten afgebroken tot zijn meest fundamentele elementen, hoofdzakelijk koolstof, waterstof, zuurstof, stikstof, zwavel en fosfor, en opnieuw gemixt. Koolstof, waterstof en zuurstof zijn voldoende om koolwaterstoffen te maken voor

energie en vetten voor onze celmembranen. Door stikstof, zwavel en fosfor toe te voegen produceren we onze genetische informatie/DNA en onze celmachinerie/eiwitten.

Diacylglycerol (DAG) is een voorname bron van vetten en vetzuren in ons lichaam waaronder alle endocannabinoïden ¹. Omega vetzuren, en dan met name omega-3, worden hier in de stofwisseling omgezet in endocannabinoïden. Dit is de reden dat omega vetzuren zo gezond zijn en als voedingssupplement worden gebruikt!

Isopreen is een bouwsteen voor vele essentiële oliën, maar ook voor cholesterol, sekshormonen en plantaardige cannabinoïden. Door isopreen eenheden te stapelen kunnen moleculen met verschillende functies gemaakt worden: één isopreen unit vormt de basis voor de geur van peer bijvoorbeeld, twee voor de geur van menthol en drie voor de geur van gember (zie figuur 2). Plantaardige cannabinoïden worden gevormd van een ruggengraat van 4 isopreen units. Zes isopreen units vormen sekshormonen en cholesterol. Tien isopreen units vormen Q10, hetgeen gebruikt wordt in verjongende gezicht crèmes. Door meer isopreen units te stapelen worden viskeuzere substanties verkregen zoals latex wat uit 30 units bestaat.

¹ Met uitzondering van een recent ontdekte nieuwe klasse van endocannabinoïden die afgeleid zijn van hemoglobine dat het zuurstof in ons bloed bindt.

Al met al zijn zowel endocannabinoïden als plantaardige cannabinoïden natuurlijke stoffen die direct afgeleid zijn van- en ingrijpen op onze basisstofwisseling en die structurele en functionele eigenschappen delen met onze steroïdhormonen.

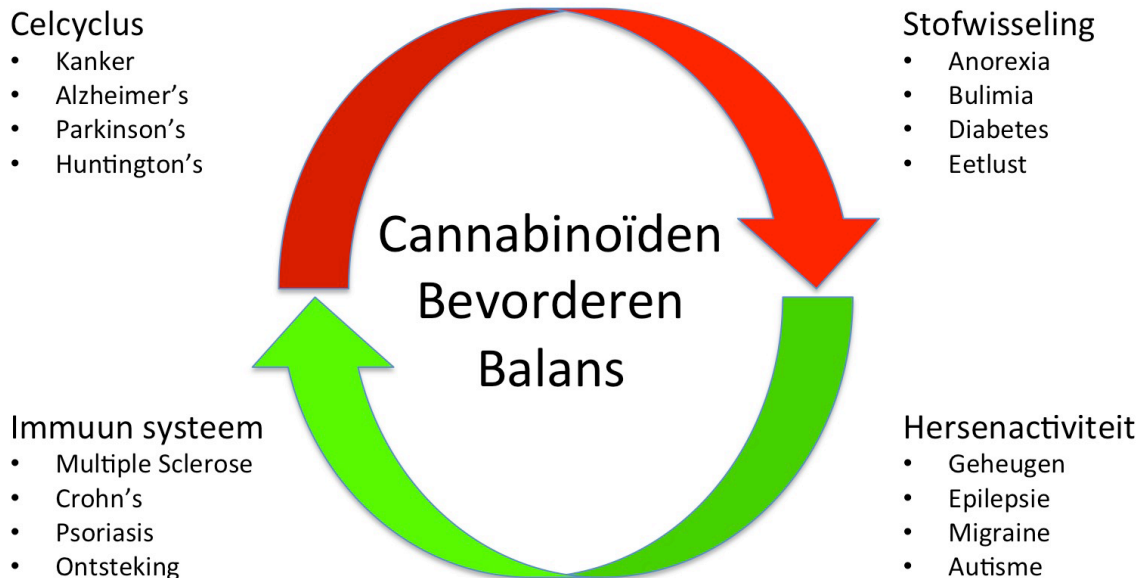
Hoe werken cannabinoïden?

Laten we, nu we een globaal idee hebben van wat cannabinoïden zijn, wat dieper ingaan op hoe ze werken. Wanneer een cel wordt geactiveerd of anderszins gestimuleerd reageert de cel door endocannabinoïden vrij te maken uit zijn celmembraan (het vettige jasje om de cel heen, zie figuur 3). De algemene regel is dat met meer activiteit meer cannabinoïden vrijkomen en het doelwit van die cannabinoïden sterker wordt gestimuleerd. Dit is bijvoorbeeld het geval voor TRPV1 en CB1/2 in figuur 4 maar bijvoorbeeld mTOR is minder actief na verhoogde cannabinoïd-afgifte. Op het moment zijn er 18 endocannabinoïden bekend die aan cannabinoïdreceptoren binden. Een cannabinoïdreceptor kan meerdere doelwitten hebben (bijvoorbeeld CB1/2). Dit heet divergentie. Vice versa kunnen meerdere cannabinoïdreceptoren hetzelfde doelwit hebben en kunnen meerdere doelwitten hetzelfde proces beïnvloeden (bijvoorbeeld energieproductie in mitochondriën). Dit heet convergentie. Met 18 endocannabinoïden, 32 plantaardige cannabinoïden en 42 cannabinoïdreceptoren (zie hieronder), gecombineerd met de principes van convergentie en divergentie, vormt het cannabinoïdsysteem een web van duizenden biochemische interacties die het leven binnen scherp bewaakte grenzen houdt. Mitochondriën, de energiecentrales van de cel en het endoplasmatisch reticulum, de eiwitfabriek van de cel zijn twee hoofddoelwitten van het endocannabinoïdsysteem. Alle binnenkomende endocannabinoïdsignalen informeren de cel over haar energie- en redoxtoestand die aangeven aan hoeveel stress de cel onderhevig is.

De energietoestand wordt bepaald door de verhouding van ATP en ADP, respectievelijk de geladen en ongeladen variant van de universele energiedrager in de natuur. De redoxtoestand wordt bepaald door de verhouding van geoxideerde en gereduceerde elementen in de cel. Geoxideerde elementen veroorzaken celschade en kunnen zelfs het DNA muteren. Dit is de reden dat we antioxidanten in ons dieet gebruiken. Geheel toevallig zijn cannabinoïden de beste antioxidanten die we kennen in de natuur! Wanneer ATP hoog is, ADP laag en de geoxideerde en gereduceerde elementen in balans betekent dit voor de celkern dat alles in orde is en de cel kan doorgaan met waar het mee bezig was (groeien, delen etc.). Wanneer ATP en ADP in balans zijn en de gereduceerde en geoxideerde elementen ook betekent dit matige stress voor de celkern. De cel zal zich aanpassen totdat het signaal weer helemaal 'groen' is. Wanneer ATP laag is, ADP hoog, de gereduceerde elementen laag en de geoxideerde elementen hoog betekent dit aanzienlijke stress voor de cel. De cel reageert hierop door een zelfmoordprogramma genaamd apoptose in te zetten. Door deze apoptose offert de cel zichzelf op voor het systeem/het lichaam. Under the most severe stress, there is no energy/ATP and only uncharged ADP left. In addition the oxidized elements heavily outweigh the reduced elements. In this case, the cell is beyond apoptosis and the immune system kicks in to eliminate the overstressed cell. Onder de zwaarste cellulaire stress is er geen energie/ATP meer aanwezig en zijn de geoxideerde elementen zwaar in de meerderheid. De cel is niet meer in staat om apoptose te plegen en het immuunsysteem wordt ingeschakeld om de overstresste cel te elimineren. De cannabinoïdreceptoren en daaropvolgende signaalcascades zullen verschillen van situatie tot situatie of van ziekte tot ziekte, maar algemeen gezien is dit de manier waarop het endocannabinoïdsysteem werkt ².

² Aangepast van: Philosophical Transactions of the Royal Society B, Nunn et al, 2012

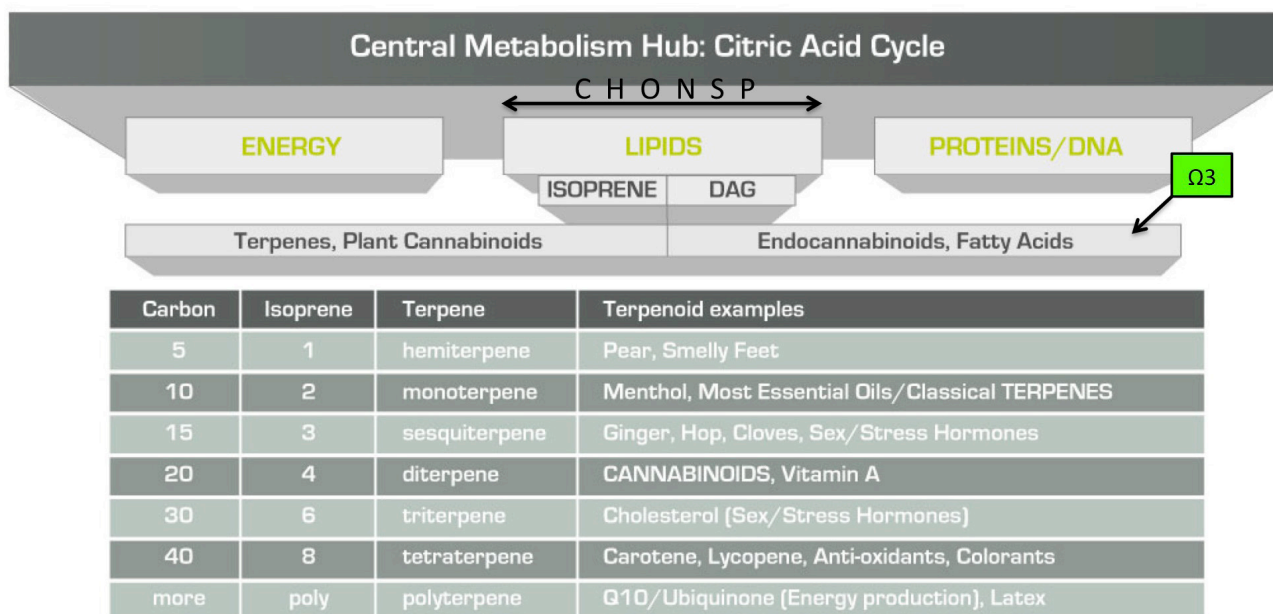
Het endocannabinoïdsysteem beschermt kritieke levensfuncties



Figuur 1

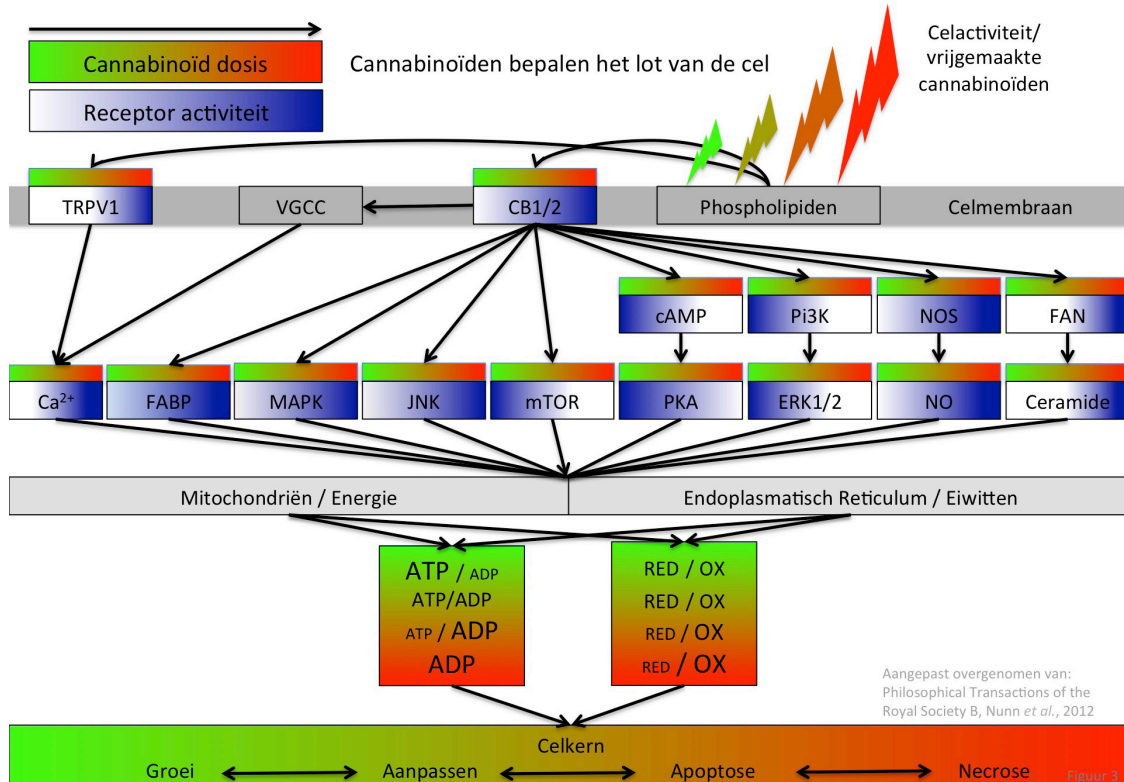
Wat zijn cannabinoïden?

CANNABINOIDS, TERPENES AND THEIR PLACE IN OUR METABOLIC WEB



Figuur 2

Hoe werken cannabinoïden?



Figuur 3

Cannabinoïden kunnen symptomen verzachten of zelfs ziekten genezen

- | | | |
|------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 1 Acuut leverfalen | 19 Endometriose | 26 Migraine |
| 2 Alzheimer's | 20 Fragiel X syndroom | 27 Multiple sclerose |
| 3 AIDS | 21 Glaucoom | 28 Misselijkheid |
| 4 Anorexia | 22 Huntington's | 29 Overgewicht |
| 5 Angststoornis | 23 Kanker | 30 OCD/ADHD |
| 6 Artrose | Borstkanker | 31 Ontsteking |
| 7 Atherosclerose | Colonkanker | 32 Opgeblazen gevoel |
| 8 Autisme | Endometriumkanker | 33 Osteoporose |
| 9 Blaascontrole | Maagkanker | 34 Pijn |
| 10 Bloedvatverstopping | Glioom | 35 Parkinson's |
| 11 Bulimia | Hoofd en hals kanker | 36 Psoriasis |
| 12 COPD | Leverkanker | 37 Psychose/schizofrenie |
| 13 Crohn's | Longkanker | 38 Schildklierafwijkingen |
| 14 Cystische Fibrose | Lymfoom | 39 Slapeloosheid |
| 15 Blaasontsteking | Melanoom | 40 Stress |
| 16 Depressie | Prostaatcancer | 41 Tinnitus |
| 17 Diabetes | 24 Leverfibrose | 42 Transplantaat intolerantie |
| 18 Eczeem | 25 Malaria | 43 Verslaving |

30,100 wetenschappelijke publicaties (October 2016)

99% van al het onderzoek is gericht op twee cannabinoïden:

THC, sterk therapeutisch maar psychoactief

CBD, minder therapeutisch maar niet psychoactief

Figuur 4

Figuur 4

Cannabinoïden kunnen symptomen verlichten of zelfs ziekten genezen

Het therapeutisch gebruik van cannabinoïden gaat duizenden jaren terug naar gebieden als India en China waar cannabis werd aangeraden als remedie tegen malaria, dysenterie en constipatie, reumatische- en menstruatiepijn en om slaap en eetlust te stimuleren.

Helaas is een groot deel van het bewijs voor de therapeutische waarde van cannabinoïden van anekdotische aard en niet methodisch door de wetenschap onderzocht. Desalniettemin is er nu al een schat aan wetenschappelijk bewijs dat het therapeutisch gebruik van cannabinoïden voor vele ziekten ondersteunt (zie figuur 4)! Hieronder vallen sommige van de meest slopende en financieel belastende ziekten van de ontwikkelde wereld zoals Alzheimer's, depressie, diabetes, epilepsie, kanker, obesitas, pijn en anderen. Voor een gedetailleerde beschrijving van dit bewijs, zie: <http://www.ghmedical.com/diseases>. Deze lijst gaat waarschijnlijk nog groeien aangezien iedere ziekte die gekenmerkt wordt door een verstoorde balans in celdeling, stofwisseling, immuunsysteem of hersenactiviteit in principe in aanmerking komt voor cannabinoïdtherapie.

Opvallend genoeg is het overgrote deel van het bewijs voor therapeutische cannabinoïden gebaseerd op THC en CBD. THC, het meest stereotypische cannabinoïd, is bekend om zijn eetlust- en slaap opwekkende en pijn- en geheugen remmende werking. Daarnaast kan THC het delen van kankercellen en het sterven van zenuwcellen bij Alzheimer's tegengaan. Interessant genoeg kan THC, dat bij recreatief gebruik vaak funest is voor het geheugen, bij dementerende mensen juist het geheugen bevorderen. Dit laat een belangrijk aspect zien van cannabinoïden: het effect verschilt sterk van persoon tot persoon en van situatie tot situatie. Samengevat is THC het meest psychoactieve cannabinoïd maar het heeft ook fenomenale therapeutische potentie.

CBD is een soort THC-light; de therapeutische eigenschappen van CBD zijn relatief zwak vergeleken met THC maar CBD is niet psychoactief³. Sterker nog, CBD kan het psychoactieve effect van THC tenietdoen en zo de therapeutische waarde van THC vergroten. Dit laat een ander belangrijk aspect van cannabinoïden zien: cannabinoïden kunnen in combinatie gebruikt worden om synergistisch tot het gewenste effect te komen.

'Wees' cannabinoïden met onbekende functie

Los van THC en CBD zijn er nog 30 andere cannabinoïden bekend die één of meer van de 42 cannabinoïdreceptoren in het lichaam stimuleren (Figuur 5, 6). Van deze cannabinoïden is nog vrijwel niets bekend. Interessant genoeg geven cannabisextracten (die in principe alle cannabinoïden in variërende hoeveelheden bevatten) consistent betere klinische resultaten dan individuele cannabinoïden (lees THC en CBD). Het is daarom zeer waarschijnlijk dat deze andere cannabinoïden hun eigen therapeutische eigenschappen bezitten en nieuwe vormen van synergie kunnen bewerkstelligen. De reden dat er nog niets over deze 'wees' cannabinoïden bekend is, is domweg dat er niet genoeg van voorhanden is om gedegen onderzoek mee te verrichten. Ironisch genoeg zou dit weleens het resultaat kunnen zijn van selectief kweken; sinds cannabis illegaal geworden is, eerst in de Verenigde Staten in 1937 en later in de rest van de wereld, zijn alle selectiecriteria behalve de recreatieve (hoe stoned je ervan wordt) overbodig geworden. Als gevolg hiervan zijn alle commercieel verkrijgbare cannabis variëteiten hoog in THC en laag in alle andere cannabinoïden.

Om de volledige therapeutische kracht van cannabis te kunnen exploiteren moeten deze 'wees' cannabinoïden geïsoleerd, opgezuiverd en getest moeten worden. Om deze reden is het noodzakelijk om onze aandacht terug te richten op de originele cannabis landrassen die nooit gekruist zijn om het THC gehalte te verhogen. Deze landrassen hebben

³ De therapeutische eigenschappen van CBD zijn tot op heden veel minder onderzocht dan die van THC. CBD onderzoek heeft een enorme vlucht genomen de laatste jaren en CBD kan in de toekomst net zo therapeutisch of zelfs superieur aan THC blijken te zijn.

daardoor hoogstwaarschijnlijk hogere gehalten van andere, minder bekende, cannabinoïden.

Cannabinoïdreceptor klassen

Net zoals er meer cannabinoïden zijn dan **THC**, zo is er meer dan één cannabinoïdreceptor. Tot op heden zijn er 42 receptoren gevonden die geactiveerd, geblokkeerd of anderszins gemoduleerd worden door cannabinoïden. Deze receptoren zijn in een aantal klassen onder te verdelen. (zie Figuur 6). De eerste klasse van ‘echte’ cannabinoïdreceptoren bestaat uit twee leden. **CB1** is overal in het lichaam aanwezig, maar vooral in de hersenen. Hoewel **CB1** vele functies heeft is het vooral bekend om zijn negatieve feedback rol in de hersenen: ‘Depolarisatie geïnduceerde Suppressie van Excitatie/Inhibitie’. Dit betekent ruwweg dat een zenuwcel, wanneer het door een andere zenuwcel geactiveerd wordt, endocannabinoïden afgeeft waardoor de kans kleiner wordt dat het nog een keer door die zenuwcel wordt geactiveerd. Als resultaat hiervan worden sterke zenuwbanen zwakker en krijgen zwakke verbindingen de kans om sterker te worden. Deze ‘democratiserende’ factor is de reden dat mensen die cannabis gebruiken aan de ene kant vergeetachtig kunnen worden en aan de andere kant meer creativiteit en associatievermogen laten zien.

CB2 is vooral aanwezig op de cellen van het immuunsysteem maar kan ook elders in het lichaam gevonden worden. **CB2** kan vele functies uitvoeren maar is het best bekend om zijn vermogen om het immuunsysteem in balans te houden en ontstekingsreacties te remmen.

Zowel **CB1** als **CB2** zijn G Proteïne Receptoren. GPRs vormen een familie van eiwitten die een grote hoeveelheid kritieke celfuncties controleren zoals celdeling en stofwisseling. Het is het vermogen om deze processen te beïnvloeden wat cannabinoïden therapeutisch zo krachtig maakt.

De tweede klasse van ‘wees’ cannabinoïdreceptoren bestaat ook uit GPRs. Deze

receptoren worden wees genoemd omdat hun hoofdfunctie of classificatie nog ter discussie staat. Desalniettemin:

is **GPR18** betrokken bij geprogrammeerde celdood en immuunreacties.

is **GPR30** betrokken bij borst- en prostaat kanker en heeft het een interactie met CBD die nog nader onderzocht dient te worden.

speelt **GPR55** hoogstwaarschijnlijk een rol bij celdeling en groei.

is **GPR119** betrokken bij insuline afgifte en voedsel inname.

De derde klasse is die van de ‘kern’ receptoren. Kern receptoren werken in de celkern om genen te reguleren en zijn essentiële factoren in de ontwikkeling van cellen en de stofwisseling:

PPAR α reguleert de vet-stofwisseling werkt beschermend voor zenuwcellen.

PPAR γ reguleert vet, insulinegevoeligheid en ontstekingen.

PPAR β/δ is aanwezig in de hersenen, vetweefsel en de huid maar zijn precieze functie is nog niet bekend.

De vierde klasse van receptoren wordt gevormd door ‘**TRPs**’ voor Transiënte Receptor Potentialen. **TRPs** zijn het best bekend om hun betrokkenheid bij zien en het voelen van pijn, temperatuur en druk en bij smaakperceptie.

TRPV1, 2, 3 en **4** reguleren de lichaamstemperatuur en registreren pijn,... en de smaak Vanille.

TRPA1 registreert pijn, koude en oprekking.

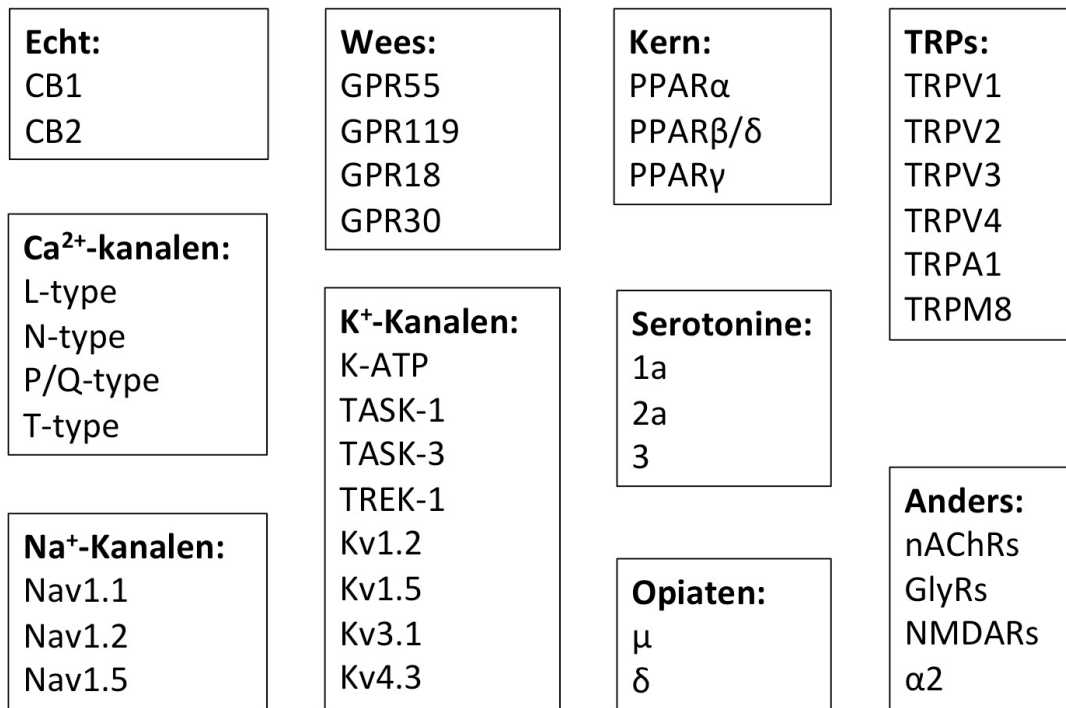
TRPM8 heeft een nog niet gespecificeerde rol in zintuiglijke perceptie.

'Wees' cannabinoïden met onbekende functies

- | | | |
|--------|------------------------------------|------------------------|
| 1 CBV | 10 THCA | 19 8-OH-CBN |
| 2 THCV | 11 THCVA | 20 CBV |
| 3 CBC | 12 11-OH- Δ 9-THC | 21 6,7-epoxy-CBG |
| 4 CBG | 13 11-COOH- Δ 9-THC | 22 5-metoxo-CBG |
| 5 CBN | 14 10- α -OH-THC | 23 4-OH-5-acetoxo-CBG |
| 6 CBDA | 15 Cannabiripsol | 24 Cannabichromanone B |
| 7 CBGA | 16 10- α -OH-HexaHC | 25 Cannabichromanone C |
| 8 CBDV | 17 Δ 8THC | 26 Cannabichromanone D |
| 9 CBGV | 18 10- α -OH- Δ 8THC | |

Figuur 5

lijst van receptoren die geactiveerd, geblokkeerd of gemoduleerd worden door cannabinoïden



Figuur 6

Bij de overige klassen cannabinoïdreceptoren wordt de term 'receptor' vrij liberaal gebruikt om alles te omvatten wat een interactie heeft met cannabinoïden,... met functionele consequenties.

Deze receptoren zijn verschillende typen neurotransmitter receptoren en ion kanalen die de basismachinerie van de hersenen vormen: calcium kanalen, natrium kanalen, kalium kanalen en receptoren voor serotonine, opiaten, acetylcholine, glycine, glutamaat en adrenaline.

Juist omdat deze receptoren zo centraal staan in het functioneren van de hersenen is hun interactie met cannabinoïden therapeutisch zo interessant. Nu al is er reden om aan te nemen dat cannabinoïden werkzaam zijn in ziekten variërend van epilepsie en migraine tot autisme, depressie en psychose. Hoewel de resultaten nog niet eenduidig zijn, moeten we ons realiseren dat we echt nog geen idee hebben van de therapeutische waarde van cannabinoïden of hun werking en dat we duidelijk nog meer onderzoek moeten doen.

De lijst van cannabinoïdreceptoren zal ongetwijfeld nog een aantal toevoegingen krijgen maar nu al begint zich een plaatje af te tekenen dat cannabinoïden een grote hoeveelheid receptoren hebben die vele kritieke lichaamsfuncties reguleren, en dus dat het therapeutisch potentieel van cannabinoïden enorm is.

Het roken van cannabis heeft slechts beperkte therapeutische waarde; de noodzaak voor extracten

De meerderheid van medicinale cannabisgebruikers rookt de cannabis bij voorkeur. Dit komt waarschijnlijk omdat het effect van roken relatief snel merkbaar is en gemakkelijk te doseren is. Laten we daarom eens kijken wat er gebeurt wanneer iemand cannabis rookt (Figuur 7). In het bovenste paneel vertegenwoordigen

de rode balkjes de receptoren die door THC geactiveerd kunnen worden. De verticale as geeft de concentratie aan van de cannabinoïden die we na het roken in het lichaam kunnen vinden. De transparant rode box is illustratief voor het THC-gehalte na 10 minuten (bovenkant box), 30 minuten (rode lijn) en 2 uur (onderkant box). Wanneer een balk onder de box eindigt (GPR55) betekent dit dat deze receptor sterk en langdurig wordt geactiveerd door het roken van cannabis.⁴

Wanneer een balk in de rode box eindigt (CB1) zal de receptor geactiveerd worden zolang het THC gehalte hoger is dan de balk.

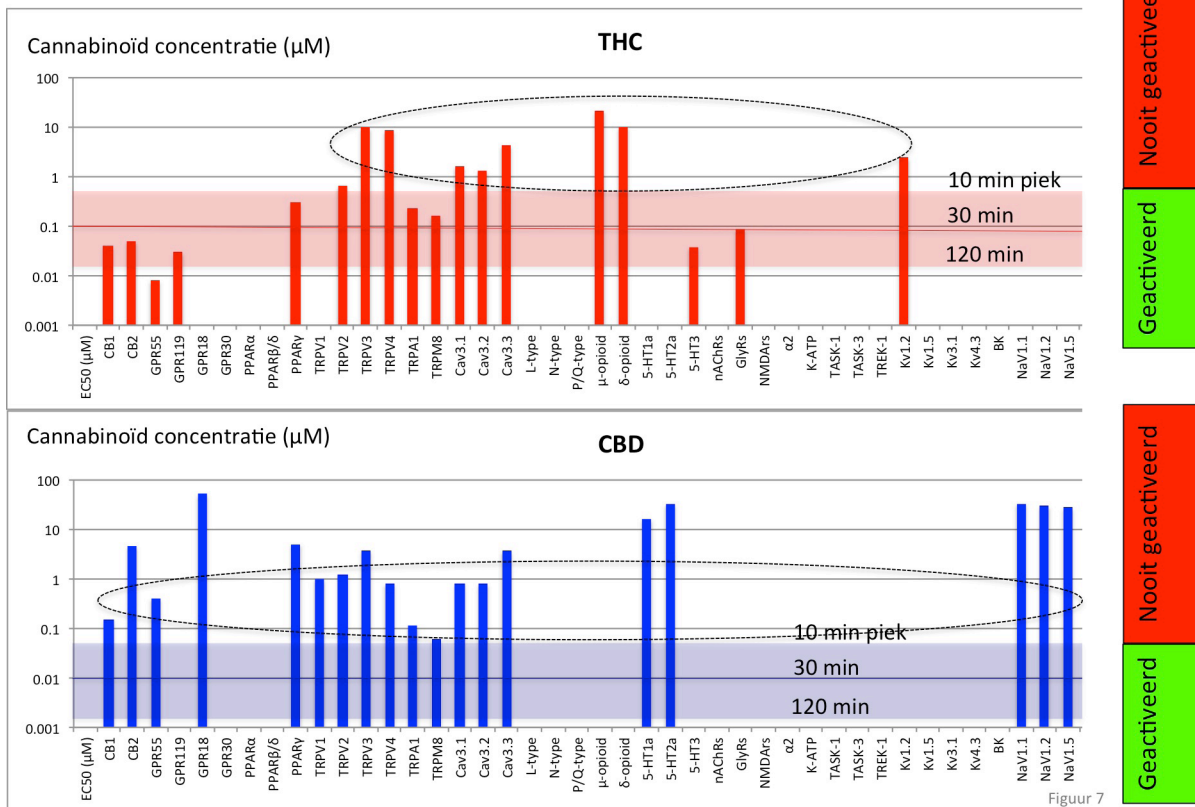
Wanneer een balk boven de rode box eindigt (TRPV3) wordt deze receptor niet geactiveerd door het roken van cannabis. In het geval van THC betekent dit dat 8 van de 18 receptoren nooit worden geactiveerd. Echter, het onderste paneel laat zien dat CBD geen enkele van zijn 19 potentiële receptoren activeert omdat er zo weinig van in cannabis zit. Dit laat een belangrijk aspect zien van cannabis: roken kan effectief zijn voor sommige ziekten of symptomen maar het werkt niet voor iedere ziekte die tot nu toe aan bod gekomen is. Om het volledige therapeutische potentieel van cannabinoïden te ontsluiten zijn meer geconcentreerde extracten van cannabis nodig. Daarnaast is roken wellicht niet de meest effectieve manier om cannabinoïden af te leveren in het lichaam en moeten andere toedieningsvormen onderzocht worden (zie Figuur 8).

⁴ Waarden voor receptoractivatie zijn literatuurwaarden. Voor een volledige rechtvaardiging van deze waarden zie: <http://www.ghmedical.com/endocannabinoid-system/>

THC waarden zijn geadapteerd van Huestis, M.A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem. Biodivers. 4, 1770–1804.

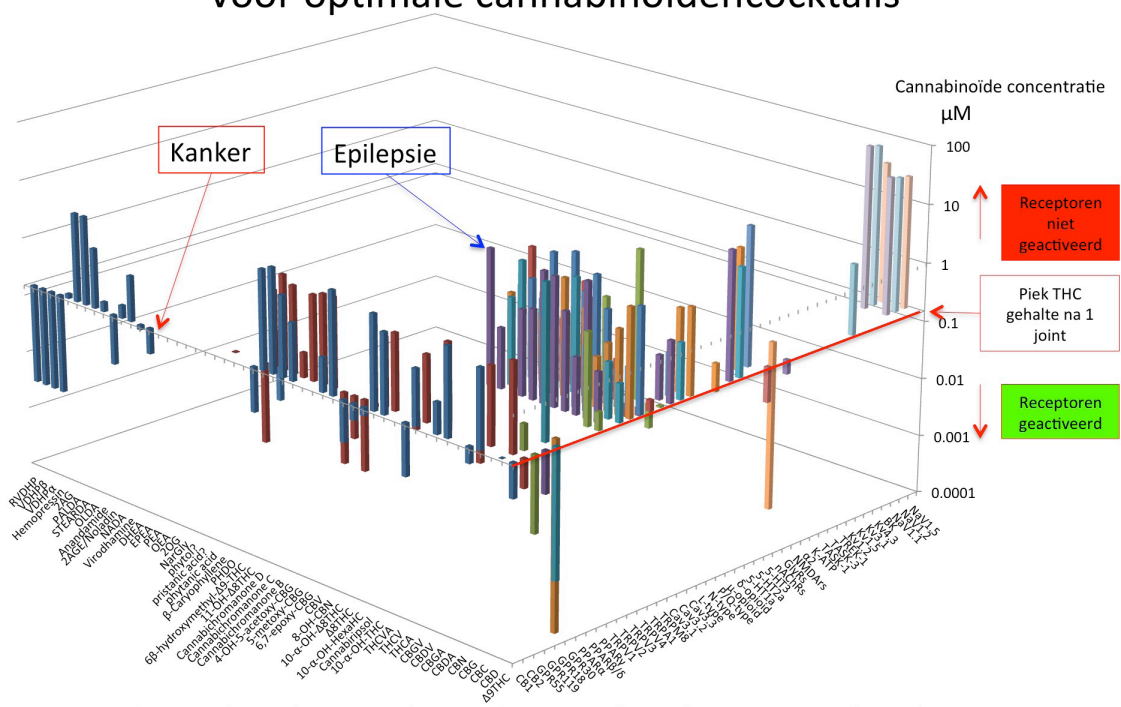
CBD waarden na het roken van cannabis zijn nooit direct gemeten maar geëxtrapoleerd van THC en het geschatte CBD gehalte in commercieel verkrijgbare cannabis.

Het roken van cannabis heeft slechts beperkte therapeutische waarde;
de noodzaak voor extracten



Figuur 7

Cannabinoïd – Receptor Activatie Matrix voor optimale cannabinoïdencocktails



18 endocannabinoïden + 32 plantaardige cannabinoïden x 42 cannabinoïdreceptoren
= 1000den oplossingen

Figuur 8

Figuur 8

De cannabinoïd-receptor activatiematrix voor optimale cocktails

Wanneer we vergelijkbare receptoractivatieprofielen maken voor alle cannabinoïden verkrijgen we de cannabinoïd-receptor activatiematrix (Figuur 8).⁵

De X-as die van voor naar links gaat bevat alle plantaardige cannabinoïden (THC, CBD etc.) en alle endocannabinoïden (NarGly, 2OG etc.) waarvan we weten dat ze een van de receptoren binden, activeren, blokkeren of anderszijds moduleren.

De Y-as die van voor naar rechts gaat bevat alle receptoren waarvan we weten dat ze door cannabinoïden gebonden, geactiveerd, geblokkeerd of anderszijds gemoduleerd worden.

De verticale Z-as die van 0,0001 tot 100 μ M (micromolair) gaat beslaat het fysiologische spectrum van concentraties waarbinnen cannabinoïden opereren.

De rode lijn op de Y-as geeft het maximale THC gehalte aan dat bereikt wordt na het roken van een joint (net als de bovenkant van de rode box in figuur 7). Als we in de grafiek een virtueel vlak tekenen op het niveau van de rode lijn geeft iedere balk die omhoog wijst een receptor weer die niet op deze concentratie door dit cannabinoïd geactiveerd kan worden. Iedere balk die naar beneden wijst geeft een receptor weer die wel wordt geactiveerd.

Wat we zien is dat op dit bepaalde niveau (maximaal THC niveau na het roken van een joint) de meeste receptoren niet geactiveerd zijn. We moeten ons echter realiseren dat de meeste commercieel verkrijgbare cannabis zeer veel THC en zeer weinig andere cannabinoïden bevat.

Realistische gehalten van deze cannabinoïden zijn gemakkelijk 10 tot 100 keer lager dan die van THC. Wanneer we een vlak tekenen door het 0,01 tot 0,001 niveau dan zien we dat vrijwel geen enkele receptor wordt geactiveerd. Dit betekent dat het roken van een joint misschien een paar THC receptoren activeert maar dat voor het leeuwendeel van de cannabinoïd-receptor interacties veel hogere concentraties en dus andere toepassingsvormen van cannabis nodig zijn.

De cannabinoïd-receptor activatie matrix laat zien dat verschillende receptoren op verschillende manieren worden geactiveerd door verschillende cannabinoïden bij verschillende concentraties. We weten ook dat verschillende receptoren betrokken zijn bij verschillende lichaamsfuncties. Om deze redenen is er dus een totaal verschillende cocktail van cannabinoïden vereist voor het onderdrukken van epilepsie dan voor het bestrijden van kanker.

De gegevens uit deze grafiek zijn afkomstig van vele verschillende studies die verschillende methodologie gebruikten hetgeen interpretatie lastig maakt. Los daarvan zijn vele cannabinoïd-receptor interacties in de grafiek nog leeg. Dit kan komen omdat deze interactie niet bestaat of omdat die nog niet getest is.

Als eerste stap naar het ontdekken van het volle therapeutische potentieel van cannabinoïden zou deze cannabinoïd-receptor activatie matrix opnieuw gemaakt moeten worden met gestandaardiseerde methoden. Deze matrix kan vervolgens gebruikt worden om de optimale cannabinoïden-cocktail te formuleren voor iedere ziekte die hiervoor in aanmerking komt.

⁵ De cannabinoïd-receptor activatiematrix is afgeleid van een meta-analyse van waarden uit vele verschillende studies. Aangezien niet alle studies dezelfde methoden en criteria gebruikt hebben moet de grafiek met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Er kan echter veilig geconcludeerd worden dat de meeste receptoren door verschillende cannabinoïden op verschillende niveaus geactiveerd worden en dus dat verschillende cocktails van cannabinoïden een verschillend effect zullen hebben.

Toedieningsvormen

Los van het vinden van de juiste cocktail van cannabinoïden is de manier waarop deze cocktail wordt aangebracht of toegediend relevant om de optimale behandeling voor een bepaalde ziekte te formuleren (Figuur 9).

Roken/inhaleren

Zoals hierboven besproken is het roken van cannabis wellicht geschikt voor de behandeling van sommige ziekten of symptomen maar het kan niet alle cannabinoïdreceptoren activeren en is dus niet voor sommige ziekten niet geschikt. Daarnaast wordt door het verbrandingsproces ongeveer 30% van de beschikbare cannabinoïden vernietigd. Met roken of inhaleren wordt relatief snel een effect bereikt dat relatief kort duurt.

Eten

Bij het eten van cannabinoïden duurt het relatief lang voordat het effect op gang komt, aanhoudt en verdwijnt. Echter doorgeslikte cannabinoïden komen eerst een bad van maagzuur terecht en worden daarna in de lever afgebroken wat hun biologische beschikbaarheid voor de rest van het lichaam sterk vermindert ⁶.

Onder de tong

Door cannabinoïden aan te brengen op de slijmvliezen van de mond, tong, wangen of op het tandvlees in plaats van door te slikken wordt de biologische beschikbaarheid verdubbeld en de 'tijd tot effect' dramatisch verminderd.

Lokaal aanbrengen

Het effect van op de huid aangebrachte cannabinoïden kan uren op zich laten wachten maar ook dagenlang aanhouden. Vergelijkbare maar verschillende effecten worden bereikt met rectale of vaginale toepassingen. Lokaal aangebrachte cannabinoïden werken lang en langzaam en zijn niet psychoactief wat een

relevante bijkomstigheid is.

Door de neus

In de neus gesprayde cannabinoïden kunnen binnen enkele seconden effectief zijn. Al met al kan afhankelijk van het gewenste effect de ene of de andere toepassingsvorm de voorkeur verdienen.

Klinische trials

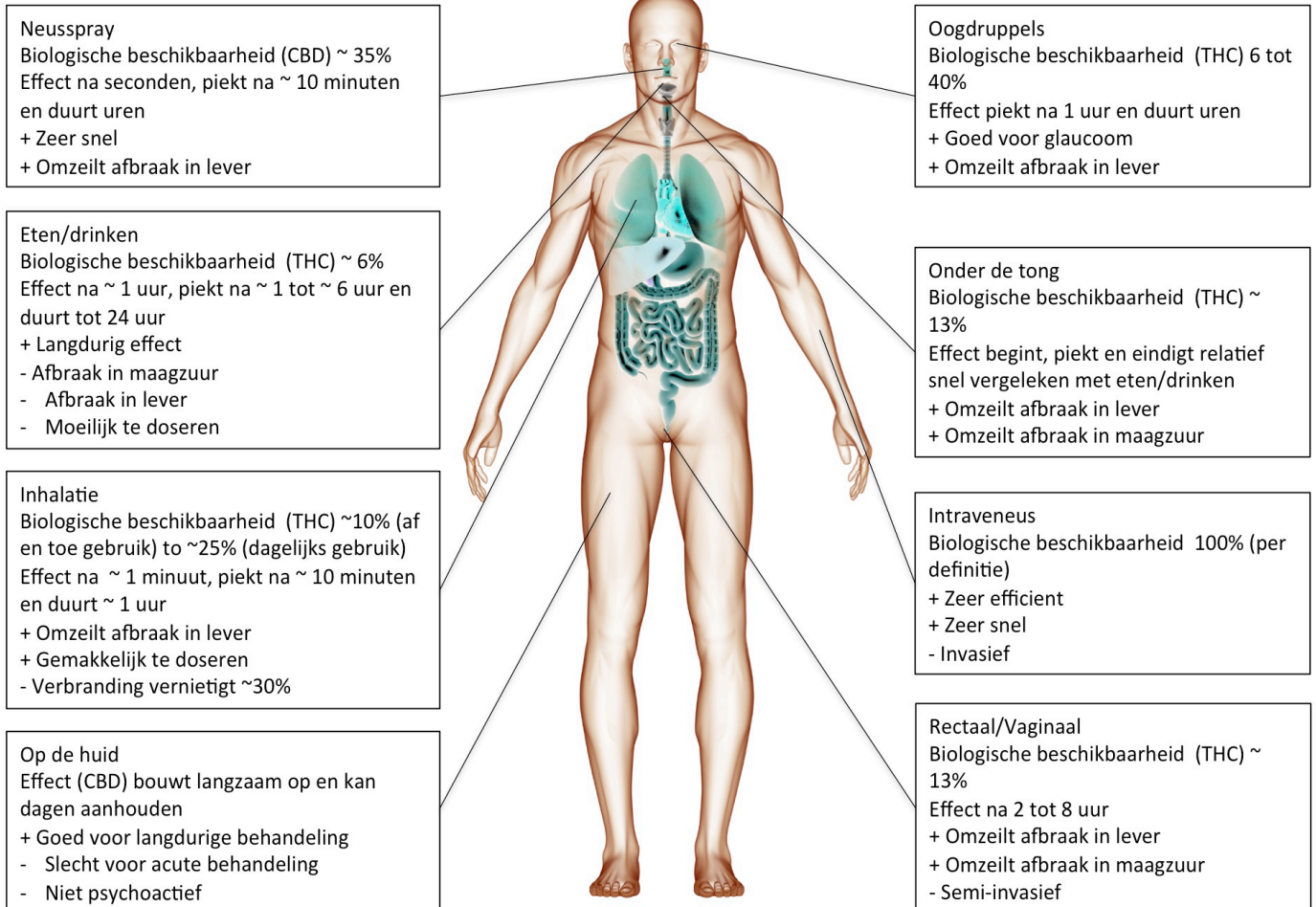
Wanneer de optimale cannabinoïden cocktail en toedieningsvorm zijn bepaald kunnen deze cocktails klinisch verder getest worden. Op het moment is de enige keuze of de cocktail psychoactief is/of een patiënt er high of stoned van wordt; THC is de meest psychoactieve component van cannabis maar het is ook het stofje waar (op het moment) de meeste therapeutische kracht aan wordt toegedicht. Met andere woorden: een cannabisextract met een hoog THC gehalte kan therapeutisch gebruikt worden, maar wel een risico om high te worden.

Een patiënt die enkel therapeutische effecten wil maar niet high wil worden kan ervoor kiezen om CBD toe te voegen wat de psychoactiviteit van THC neutraliseert zonder de therapeutische kwaliteiten aan te tasten. Tot slot kan een patiënt ervoor kiezen om de psychoactieve elementen in het geheel niet te gebruiken al is het wel goed om te weten dat de niet-psychoactieve cannabinoïden tot nu toe veel minder bewezen therapeutisch effect hebben dan THC en dus dat deze cocktails waarschijnlijk minder effectief zullen zijn voor een aantal ziektes.

Hoe dan ook, de beste resultaten zullen behaald worden wanneer we onze cocktails specifiek voor individuele ziektes of patiënten gaan formuleren maar er is nog een heleboel tijd, geld en een nieuw politiek klimaat voor nodig voordat we dit cruciale onderzoek kunnen voortzetten.

⁶ Biologische beschikbaarheid is een maatstaf voor het percentage van een biologisch actieve stof die beschikbaar is voor een reactie. Geïnjecteerde stoffen hebben per definitie een beschikbaarheid van 100% en iedere andere toepassingsvorm wordt hiermee vergeleken.

Toedieningsvorm



Figuur 9

Perspectief

Cannabinoïden zijn revolutionair, zelfs vanuit een biologisch perspectief: het algemene evolutionaire dogma voor het leven op aarde is om energie-efficiënt te zijn alle lichaamsvreemde bedreigingen te doden en om je hersenen/geheugen te maximaliseren.

Energie-efficiëntie zorgt ervoor dat we eventueel teveel gegeten voedsel opslaan waardoor we vet worden.

Energie-efficiëntie zorgt er ook voor dat we met het ouder worden langzaam de genetische controle over celdeling verliezen waardoor we vatbaar worden voor ziekten als kanker en Alzheimer's.

Een te scherp afgesteld immuunsysteem dat alles vernietigt wat het niet herkent kan ook het lichaam schade berokkenen zoals het geval is bij bijvoorbeeld multiple sclerose, chronische darmontsteking of ontsteking in het algemeen.

Tot slot hebben onze supergrote hyper-efficiënte hersenen een aantal complexe 'bugs' ontwikkeld zoals autisme, epilepsie, depressie of psychose. Cannabinoïden verminderen die gezel van efficiëntie op onze stofwisseling, ons immuunsysteem en de hersenen een beetje.

Cannabinoïden (en ons eigen endocannabinoïdsysteem) lijken de focus van onze stofwisseling te verschuiven van energie-efficiëntie (lees optimale groei en opslag) naar optimaal lichaamsonderhoud ten koste van energie-efficiëntie. Zo'n verschuiving lijkt uit evolutionair oogpunt niet levensvatbaar, maar in onze moderne Westerse maatschappij waar eten alom aanwezig is en we massaal sterven aan obesitas, diabetes en andere welvaartsziekten, kon het weleens de perfecte oplossing zijn.

Het zou een aanlokkelijke gedachte zijn als we een teveel aan energie niet als vet zouden opslaan maar in extra cel onderhoud konden investeren. Dit zou op zijn beurt weer de belasting van onze hersenen en ons immuunsysteem verminderen en ons gezonder van lichaam en geest maken.

Om hier te komen moeten we eerst meer onderzoek doen, de cannabinoïdreceptor activatie matrix afmaken en bepalen welk cannabinoïd wat doet in welke cel. Alleen dan kunnen we beginnen met het ontwikkelen van cannabinoïden cocktails die ons mentaal en fysiek kunnen brengen waar wij willen zijn.

Over de auteur:

Dr. Joost Heeroma is een biomedisch onderzoeker met een MSc in medische fysiologie en neurobiologie en een PhD in functionele genomica. Voor zijn doctoraalscriptie bestudeerde Joost het genetisch netwerk dat de celdeling beheerst en zo het lichaam beschermt tegen aftakeling aan de ene kant en kanker aan de andere kant. Voor zijn proefschrift onderzocht Joost hoe hersenactiviteit zichzelf reguleert door feedback controle over de verbindingen in de hersenen (Heeroma et al., 2003, 2004; Verhage et al., 2000). Als postdoctoraal onderzoeker bestudeerde Joost hoe de hersenen feed forward en feedback regels gebruikt om geheugen te creëren hoe genetische mutaties die negatieve feedback in de hersenen verstoren ziekten als epilepsie kunnen veroorzaken (Heeroma et al., 2009; Lamsa et al., 2005, 2007). Deze principes heeft Joost toegepast om genterapie voor epilepsie te ontwikkelen (Walker et al., 2013; Wykes et al., 2012). Op het moment bestudeert Joost vermoedelijk de grootste groep van alle feedback-regulatoren: de cannabinoïden. Joost is eigenaar van Heeroma Biotechnology Consultancy en wetenschappelijk directeur van GH Medical.

Referenties:

Heeroma, J.H., Plomp, J.J., Roubos, E.W., and Verhage, M. (2003). Development of the mouse neuromuscular junction in the absence of regulated secretion. *Neuroscience* 120, 733–744.

Heeroma, J.H., Roelandse, M., Wierda, K., van Aerde, K.I., Toonen, R.F.G., Hensbroek, R.A., Brussaard, A., Matus, A., and Verhage, M. (2004). Trophic support delays but does not prevent cell-intrinsic degeneration of neurons deficient for munc18-1. *Eur. J. Neurosci.* 20, 623–634.

Heeroma, J.H., Henneberger, C., Rajakulendran, S., Hanna, M.G., Schorge, S., and Kullmann, D.M. (2009). Episodic ataxia type 1 mutations differentially affect neuronal excitability and transmitter release. *Dis. Model. Mech.*

Lamsa, K., Heeroma, J.H., and Kullmann, D.M. (2005). Hebbian LTP in feed-forward inhibitory interneurons and the temporal fidelity of input discrimination. *Nat. Neurosci.* 8, 916–924.

Lamsa, K.P., Heeroma, J.H., Somogyi, P., Rusakov, D.A., and Kullmann, D.M. (2007). Anti-Hebbian long-term potentiation in the hippocampal feedback inhibitory circuit. *Science* 315, 1262–1266.

Verhage, M., Maia, A.S., Plomp, J.J., Brussaard, A.B., Heeroma, J.H., Vermeer, H., Toonen, R.F., Hammer, R.E., van den Berg, T.K., Missler, M., et al. (2000). Synaptic assembly of the brain in the absence of neurotransmitter secretion. *Science* 287, 864–869.

Walker, M.C., Schorge, S., Kullmann, D.M., Wykes, R.C., Heeroma, J.H., and Mantoan, L. (2013). Gene therapy in status epilepticus. *Epilepsia* 54 Suppl 6, 43–45.

Wykes, R.C., Heeroma, J.H., Mantoan, L., Zheng, K., MacDonald, D.C., Deisseroth, K., Hashemi, K.S., Walker, M.C., Schorge, S., and Kullmann, D.M. (2012). Optogenetic and Potassium Channel Gene Therapy in a Rodent Model of Focal Neocortical Epilepsy. *Sci. Transl. Med.*

Bij GH Medical onderzoeken we cannabinoïden, hun natuurlijke rol in het menselijk lichaam en hun vermogen om ziekten te voorkomen en genezen.

Address: Keienbergweg 49, Amsterdam. NL

Tel: 0031207163834

E-mail: joost@ghmedical.com

