

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Hacia la utilización de cannabinoides en terapias antitumorales

Guillermo Velasco

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular I, Universidad Complutense de Madrid



Biografía

Guillermo Velasco (Madrid, 1970) es licenciado en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid (1993) y doctor en Biología por la misma Universidad (1997).
Obtuvo una beca postdoctoral EMBO para desarrollar una estancia postdoctoral en el laboratorio del Dr. Philip Cohen en la Universidad de Dundee.
En la actualidad es profesor Titular de Universidad en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I de la Universidad Complutense de Madrid. Guillermo Velasco es autor de más de 50 artículos y revisiones científicas. Entre sus contribuciones científicas destaca el descubrimiento de algunos de los mecanismos mediante los cuales los cannabinoides ejercen su acción antitumoral así como la identificación de una ruta de activación de la autofagia que conduce a la muerte de las células tumorales. Igualmente ha participado en la identificación de los mecanismos de resistencia a la acción antitumoral de los cannabinoides.

Resumen

Los cannabinoides (los componentes activos de la marihuana y sus derivados) pueden reducir el crecimiento de tumores en modelos animales de cáncer. En este breve artículo discutiré cuáles son los mecanismos por los que estos compuestos producen estos efectos, así como los pasos que se están dando para poder ensayar su posible utilidad en terapias antitumorales en humanos.

Summary

Cannabinoids (the active components of marijuana and their derivatives) can reduce tumour growth in animal models of cancer. In this article I will discuss the molecular mechanisms by which these agents produce these effects as well as the steps that are being undertaken in order to test their potential applicability in anticancer therapies.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Los cannabinoides en terapias antitumorales:

El Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) – el principal principio activo de la marihuana - media gran parte de sus efectos a través de su unión a los receptores CB1 y CB2. Dichos receptores forman parte de un sistema de comunicación celular que está implicado en la regulación de numerosas funciones fisiológicas y que se denomina sistema cannabinoide endógeno.

Hoy en día se encuentra bien establecida la capacidad del THC y de otros ligandos de los receptores de cannabinoides para atenuar los efectos secundarios asociados a determinados tratamientos antitumorales. Junto a esos efectos paliativos de los cannabinoides, experimentos llevados a cabo durante los últimos años por diversos laboratorios – incluyendo el nuestro – han puesto de manifiesto que la unión de THC (o de otros compuestos cannabinoides) a los receptores de cannabinoides es capaz de reducir el crecimiento de tumores derivados de diversos tipos de células tumorales incluyendo: glioma (el tipo más frecuente de tumor cerebral), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y carcinoma hepático, abriendo la puerta a la posible utilización de estos compuestos como fármacos antitumorales.

El efecto antitumoral de los cannabinoides se basa fundamentalmente en la capacidad de estos compuestos para inducir la muerte de las células tumorales, pero ¿cuál es la cascada de eventos que lleva a la activación de ese proceso por los cannabinoides? Uno de los cambios que ocurre de manera temprana tras la activación de los receptores de cannabinoides en las células tumorales es la estimulación de la biosíntesis de esfingolípidos (una familia de lípidos que desempeña un importante papel estructural y señalizador en la célula) y su acumulación en el orgánulo donde tiene lugar dicho proceso: el retículo endoplásmico (RE). En el RE se dan funciones de gran importancia para la célula entre las que se encuentran la propia síntesis lipídica, la síntesis y plegamiento de proteínas o el almacenamiento de calcio. Cuando este orgánulo sufre algún tipo de alteración se activan una serie de mecanismos, denominados de manera genérica respuesta al estrés de RE, que tienen como objetivo restablecer el normal funcionamiento del RE. Sin embargo, en ocasiones, la intensidad o duración del

estímulo que origina la alteración hace que la ruta de respuesta a estrés de RE conduzca a la activación de la muerte celular programada. En nuestro laboratorio, hemos encontrado que la acumulación que promueven los cannabinoides de ciertas especies de esfingolípidos conduce a la activación de una ruta de señalización relacionada con la respuesta a estrés de RE que lleva a la muerte de las células tumorales. En dicha ruta desempeñan un papel destacado dos proteínas denominadas p8 (un factor de transcripción que controla la expresión de otras proteínas) y una de sus dianas, TRB3. El tratamiento con cannabinoides origina un aumento en los niveles de estas dos proteínas, lo que conduce a la inhibición de otro importante complejo señalizador denominado mTORC1 (*"mammalian target of rapamycin complex 1"*) y a la activación de un proceso celular que dicho complejo controla, la autofagia.

En circunstancias normales la autofagia actúa proporcionando nutrientes a las células y es por tanto un proceso que participa en el normal funcionamiento de las mismas. Sin embargo – al igual que ocurría en el caso del estrés de RE - la autofagia puede tener también un papel inductor de muerte celular. Así, el tratamiento con cannabinoides activa la autofagia de manera que este proceso conduce a la activación de la apoptosis y a la muerte de las células tumorales. Es importante destacar que estos efectos de los cannabinoides son selectivos de las células tumorales ya que el tratamiento con estos compuestos no promueve ni la acumulación de ceramida,

ni la activación de la ruta relacionada con el estrés de RE, ni la autofagia ni la apoptosis en células no transformadas. Hacia la utilización de los cannabinoides como fármacos antitumorales:

Datos recientes obtenidos en Glioblastoma multiforme sugieren que determinados tipos de tumores y en particular aquellos que expresan altos niveles de un factor de crecimiento denominado midquina (MDK), presentan una mayor resistencia a la acción antitumoral de los cannabinoides. La MDK promueve la resistencia de las células de tumores cerebrales a la acción de los cannabinoides mediante su interacción con una proteína denominada ALK (proteína quinasa asociada al linfoma anaplásico). Por otra parte otro estudio reciente indica que la administración conjunta de THC y el fármaco antitumoral temozolomida (un agente alquilante del DNA que se utiliza habitualmente en el tratamiento del Glioblastoma multiforme) reduce muy fuertemente el crecimiento de tumores derivados de células de glioma en modelos animales, incluso en aquellos tumores que son resistentes al tratamiento con uno solo de los dos compuestos. Estos resultados indican que la combinación del THC con otros fármacos antineoplásicos podría actuar de manera sinérgica reduciendo el crecimiento tumoral.

La potente actividad antitumoral de los cannabinoides unida a su capacidad para potenciar la acción de otros agentes antineoplásicos y a su reducida toxicidad hace de estos compuestos excelentes candidatos para su utilización en el tratamiento del cáncer.

Referencias

- 1) Velasco G*, Sánchez, C & Guzmán, M. *(Corresponding author). Towards the use of cannabinoids as anti-tumour agents. *Nat Rev Cancer* 12, 436-44 (2012)
- 2) Carracedo, A., Lorente, M., Egia, A., Blázquez, C., García, S., Giroux, V., Malicet, C., Villuendas, R., Gironella, M., González-Feria, L., Piris, M.A., Iovanna, J.L., Guzmán, M., Velasco, G. The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell* 9, 301-312 (2006)
- 3) Salazar, M., Carracedo, A., Salanueva, I.J. Hernández, S., Lorente, M., Egia, A., Vázquez, P., Blázquez, C., Torres, S., García, S., Nowak, J., Fimia, G.M., Piacentini, M., Cecconi, F., Pandolfi, P.P., González-Feria, L., Iovanna, J.L., Guzmán, M., Boya, P. & Velasco, G. Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *J. Clin. Invest.* 119:1359-1372 (2009)
- 4) Torres, S., Lorente, M., Rodríguez-Fornés, F., Hernández-Tiedra, S., Salazar, M., García-Taboada, E., Barcia, J., Guzmán, M. & Velasco, G. A Combined Preclinical Therapy of Cannabinoids and Temozolomide against Glioma. *Mol Cancer Ther* 10:90-103 (2011)
- 5) Lorente, M., Torres, S., Salazar, M., Carracedo, A., Hernández-Tiedra, S., Rodríguez-Fornés, F., García-Taboada, E., Meléndez, B., Mollejo, M., Campos-Martín, Y., Lakatos, SA, Barcia, J., Guzmán, M. & Velasco, G. Stimulation of the midkine/ALK axis renders glioma cells resistant to cannabinoid antitumoral action. *Cell Death Differ* 18:959-73 (2011)
- 6) http://www.bbm1.ucm.es/cannabis/guillermovelascocoinicio_es.htm
- 7) <http://www.ucm.es/info/seic-web/>

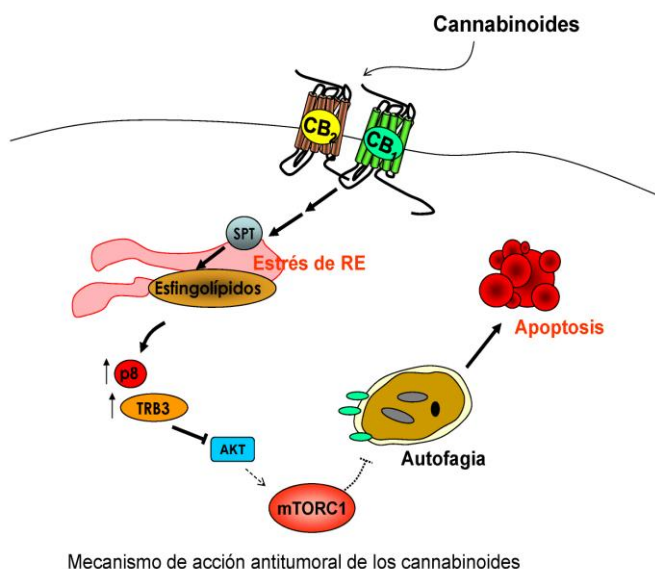


Figura. Mecanismo de acción antitumoral de los cannabinoides.