



gta

XXIV Congreso de Especialidades Veterinarias  
ZARAGOZA - 25-26 abril 2025

## TERAPIA CANNABICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

María Florencia Marinelli

Las Eritas 14\_ Arico Viejo: Santa Cruz de Tenerife

En las últimas décadas se ha prestado mayor atención al estudio del sistema endocannabinoide y sus influencias y potenciales aplicaciones clínicas en medicina, con especial atención a sus posibles usos en el manejo de los pacientes con cáncer.

El sistema endocannabinoide (SEC) es una sofisticada red de señalización que regula varios sistemas biológicos (neurales y no neurales). Los principales receptores son: CB1 y 2 ( con una similitud del 44%), GPR55 y 119 receptores acoplados a G proteína), TRPV y PPAR. Los endocannabinoides estudiados principalmente son AEA (anandamida) y 2-AG " Arachidonoylglycerol, derivados del ácido araquidónico y sintetizados a demanda.

El SEC juega un rol vital en el mantenimiento de la homeostasis, con función antioxidante, hipotensiva, inmunosupresora, antiinflamatoria y analgésica. Dentro del cerebro, se distribuye de acuerdo a su funcionalidad en las áreas de control motor, percepción, sueño, , regulación del apetito, regulación del estado emocional y neuroprotección. Los receptores CB1 se encuentran distribuidos en alta concentración en terminales nerviosas periféricas y tejidos extraneurales, incluyendo endotelio vascular, tejido adiposo, pulmones, hígado, bazo, riñones, útero, próstata y estómago. Los receptores CB2 se encuentran predominantemente en el sistema inmune (tisular y celular), aunque también se ha encontrado en el sistema nervioso central sobre todo ante circunstancias tales como la inflamación. El SEC afecta la función vasomotora e incluso afecta a la proliferación de células tumorales.

Los endocannabinoides mas importantes son, AEA (N-arachidonylethanolamina) ANANDAMIDA y 2-AG ( 2 arachidonylglycerol), derivados del ácido araquidónico y sintetizados a demanda. Se han observado diferentes niveles de estos compuestos en diferentes tipos tumorales, resultando en datos que permiten mediante su observación predecir el comportamiento tumoral. En este punto es importante enfatizar que ambos compuestos administrados en forma exógena inhiben el crecimiento de distintos tipos tumorales, observándose una actividad antiproliferativa, antiinvasiva y antiangiogénica. La inhibición de las enzimas que degradan los endocannabinoides (especialmente FAAH y MAGI han sido útiles también para reducir la proliferación tumoral

Los derivados cannábicos, interfieren en la expresión de distintas ABC drug transporter protein, especialmente MDRI, estas proteínas favorecen el desarrollo de resistencia a los quimioterápicos por parte de las células tumorales.

Por un lado, la expresión del SEC se ha detectado alterada en numerosos tipos tumorales, comparado con los tejidos sanos, y esta expresión aberrante ha sido relacionada con el pronóstico de la enfermedad sugiriendo un rol en el sistema de crecimiento tumoral y progresión que depende del tipo tumoral. Por otro lado, los cannabinoides exhiben acción anticancerígena inhibiendo la proliferación, migración e invasión de las células cancerígenas y alterando la angiogénesis tumoral.

Los receptores de CB1 y CB2 están alterados en numerosos tipos de tumores. Esta alteración guarda relación con el pronóstico del cáncer y está correlacionada con indicadores positivos y negativos de supervivencia dependiendo del origen de la neoplasia. Por ejemplo, en gliomas de alto grado hay mayor expresión de receptores CB1 que en gliomas de bajo grado., Sin embargo en el glioma pediátrico, la alta expresión de CB1 está relacionada con regresión tumoral, indicando una mayor tasa de apoptosis y detención del ciclo celular inducido por la activación CB1 de los receptores por endocannabinoides. En los carcinomas de próstata, las expresiones de ambos receptores CB1 y CB2 se incrementaron en comparación con el tejido prostático normal y la sobreexpresión de CB1 se ha asociado con una mayor

puntuación de Gleason y una mayor incidencia de metástasis, siendo un marcador negativo del resultado de la enfermedad. Con respecto a los cánceres del tracto digestivo, la sobreexpresión de los receptores CB también se ha relacionado con el pronóstico del cáncer. En este sentido, en las células tumorales escamosas de la lengua, los receptores CB1 y CB2 estaban sobreexpresados y se ha postulado que esta regulación positiva es un indicador del resultado del cáncer, con altos niveles de CB1 siendo un mejor marcador de supervivencia a la enfermedad que la sobreexpresión de CB2, o de ambos receptores CB. La investigación apunta a si el uso de receptores o moléculas que interactúen con ellos podría ser una buena estrategia para aumentar la eficacia de los tratamientos contra el cáncer.

Los niveles de endocannabinoides, especialmente AEA y 2-AG, también son anormales en algunos tumores, en comparación con los tejidos normales. En los tumores de próstata, se han reportado niveles elevados de AEA, sin embargo, en el carcinoma de mama, los niveles de AEA no aumentaron. En el cáncer de colon, varios autores también han reportado que los niveles de AEA y 2-AG se incrementaron, triplicando y duplicando respectivamente. Curiosamente, especialmente los niveles de AEA aumentaron en la metástasis linfática. En pacientes con carcinoma de endometrio también se han mostrado niveles elevados de 2-AG en comparación con tejidos sanos, pero con respecto a los niveles de AEA se detectaron los resultados contrarios. Se han encontrado niveles elevados de AEA y 2-AG en adenomas hipofisarios, correlacionados con la presencia de receptores CB1.

Los cannabinoides han demostrado un potencial anticancerígeno modulando rutas metabólicas involucradas en el ciclo celular, diferenciación, migración y angiogénesis.

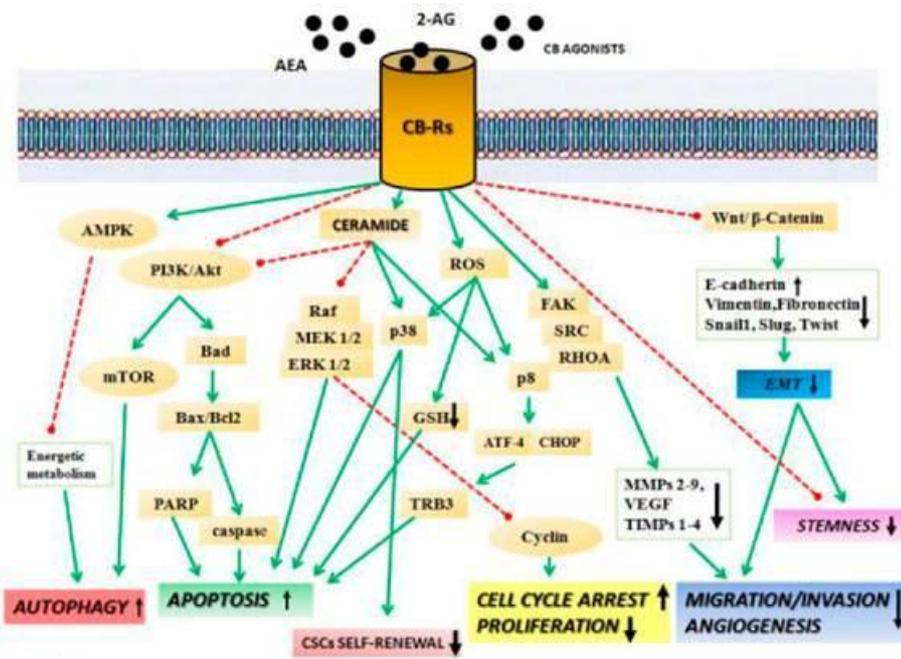


Figura 1. Representación esquemática de los principales mecanismos moleculares anticancerígenos mediados por la activación de los receptores cannabinoides "↑, regulación al alza" y "↓, regulación a la baja". Los agonistas del receptor cannabinoide (CB-R) inhiben la proliferación de las células cancerosas a través de varios mecanismos mediados por receptores. El agonista CB-R induce la muerte de las células cancerosas a través de la apoptosis, mediada por la activación de diferentes factores de transcripción (factor de transcripción proapoptótico de la familia Bcl2 y vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK)) y la síntesis de novo de ceramidas y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Los CB bloquean la proliferación de las células cancerosas mediante la inhibición de la señalización de la



gta

XXIV Congreso de Especialidades Veterinarias  
ZARAGOZA - 25-26 abril 2025

quinasa regulada por señales extracelulares (ERK). También reducen la migración celular y la angiogénesis, inhibiendo la vía de adhesión focal quinasa/protoncogén tirosina-proteína quinasa Src/proteína transformante RhoA (FAK/SRC/RhoA). Los CB previenen la transición mesenquimal epitelial (EMT) del cáncer, inhibiendo la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, e inducen la autofagia mediante la activación de las vías de la proteína quinasa activada por AMP (mTOR) y la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Las CB pueden perjudicar la autorrenovación de las células madre y las células madre cancerosas (CSC). (Akt (proteína quinasa B), PI3K (fosfoinositol-3-quinasa), Raf (serina/reonina-proteína quinasa)).

Fuente: The Endocannabinoid System: , CDonatella Fiore, Ciara Piscopo, Patrizia Gazzo Y Mauricio Bifulco Target for Cancer Treatment. Chiara Laezza. Cristina Pagano; Giovanna Navarra, Olga Pastoirono, Maria Chiara Proto

Los cannabinoides, además, pueden ser utilizados para el tratamiento de los síntomas inducidos por el uso de quimioterapia, así como para el manejo de síntomas asociados a la enfermedad oncológica, como la falta de apetito, el dolor y las náuseas.

Referente al dolor, recientemente el cannabidiol (CBD) y el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) son los compuestos derivados de la planta de cannabis más estudiados. La alta variabilidad de sistemas y rutas, junto con las diferentes concentraciones de cannabinoides presentes en los preparados, hacen que la predicción de la eficacia sea muy difícil. Los efectos secundarios del tratamiento con cannabinoides (principalmente alteraciones cognitivas) son leves con respecto a los observados con el tratamiento con opioides. En la experiencia a campo en humanos, se ha observado mayor efecto en el alivio del dolor en los grupos tratados con codeína + thc + cbd que en los pacientes tratados, solo con codeína o bien al grupo placebo. Sin embargo, estos resultados no han podido reproducirse con análogos sintéticos THC/CBD indicando la importancia de los terpenos y demás cannabinoides presentes en la planta para obtener un resultado favorable en el manejo del dolor.

En el control de la náusea y vómitos inducidos por quimioterapia se propone la interacción del thc con los receptores CB1 en el SNC, y por otro lado, el CBD interactúa con los receptores de serotonina que modulan la náusea. En muchos tratamientos, se usan ambos compuestos de manera conjunta para aprovechar sus efectos sinérgicos. El THC puede ser más eficaz para reducir las náuseas agudas, mientras que el CBD puede ayudar a modular las respuestas al estrés y la ansiedad que acompañan a las náuseas crónicas. por esta misma vía ocurre la estimulación del apetito, también muy importante en pacientes tratados con quimioterapia.

Hay información suficiente para considerar al SEC como una nueva estrategia en el manejo del cáncer, aunque hacen falta aún estudios que permitan establecer el efecto de la terapia de cannabis en la progresión tumoral. Además, es muy importante el estudio de las fórmulas de CBD utilizadas como principio médico, para poder obtener información acerca de su composición y presencia o ausencia de diferentes moléculas cannabinoides y de este modo, poder utilizar la información obtenida a campo con mayor fiabilidad. Estos estudios de los preparados por otro lado colaborarían en el análisis y observación de las acciones médicas y efectos adversos relacionados con las dosis en mg/kg utilizadas en nuestros pacientes, ampliando el potencial uso terapéutico seguro de las demás moléculas cannabinoides y terpenos, tanto en oncología como en el manejo de diversas enfermedades crónicas que a día de hoy ya se tratan con derivados cannábicos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Endocannabinoid system and phytocannabinoids in the main species of veterinary interest: a comparative review: Alessandra DI Salvo, Elisabetta Chiaradia, Mónica Sforna, Giorgia de la Rocca – Veterinary Research Communications (August 2024)



**gta**

**XXIV Congreso de Especialidades Veterinarias  
ZARAGOZA - 25-26 abril 2025**

2. Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer; a review Ana Isabel Torres Suarez. *British Journal of Pharmacology*. March 2018
3. The Endocannabinoid System: A Target for Cancer Treatment: Chiara Laezza, Cristina Pagano, Giovanna Navarra, Olga Pastorino, Maria Chiara Proto, Donatello Fiore, Chiara Priscopo, Patrizia Gazzo, Maurizio Bifulco *International Journal of Molecular Sciences* January 2020

