

Mini-revisión

Cannabinoides: ¿posibles agentes antitumorales?

Manuel Guzmán

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Facultad de Biología, Universidad Complutense, 28040 Madrid, España

Resumen

Los cannabinoides, componentes activos del *Cannabis sativa* L., actúan en el organismo imitando a unos compuestos endógenos - los endocannabinoides - mediante la activación de receptores específicos situados en la superficie de las células. Ejercen efectos sintomáticos en pacientes con cáncer. Por ejemplo, mejoran las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia, estimulan el apetito y disminuyen el dolor. Además, los cannabinoides inhiben el crecimiento de los tumores en experimentos realizados en animales de laboratorio. Lo hacen modulando rutas claves de señalización celular, lo que da lugar a acciones antitumorales tales como la muerte por apoptosis de las células neoplásicas y la inhibición de la angiogénesis del tumor. Es de destacar que parece ser que los cannabinoides son agentes antineoplásicos selectivos, ya que pueden matar a las células del tumor sin afectar perceptiblemente a la viabilidad de las células normales. Basándonos en estos resultados preclínicos, hemos llevado a cabo un estudio clínico piloto con Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) en pacientes con glioblastoma multiforme recidivante. El perfil de seguridad del THC, junto con su posible acción inhibitoria del crecimiento de las células neoplásicas, pueden fijar las bases para futuros ensayos dirigidos a evaluar la posible actividad antitumoral de los cannabinoides.

Palabras claves: cannabinoide, receptor, tumor, cáncer, apoptosis, angiogénesis, terapia experimental, ensayo clínico.

Este artículo puede ser descargado, impreso y distribuido de forma gratuita con fines no lucrativos, siempre que el trabajo original sea correctamente citado (ver información sobre copyright más abajo). Disponible on-line en www.cannabis-med.org

Dirección del autor: Manuel Guzmán, mgp@bbm1.ucm.es

Durante muchos siglos se han utilizado los derivados de la planta *Cannabis sativa* L. con fines medicinales y recreativos. Sin embargo, no fue establecida la estructura química de sus componentes activos característicos - los cannabinoides - hasta principios de los años 60. Aunque la farmacología de la mayor parte de los cannabinoides sigue siendo desconocida, es aceptado por amplia mayoría que el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) es el más importante debido a su alta potencia y gran proporción en la planta. Hoy sabemos que el THC ejerce una variada y amplia gama de efectos biológicos mediante el mimetismo de los componentes endógenos - los conocidos como endocannabinoides - que se unen y activan receptores cannabinoides específicos situados en la superficie de la célula, de los cuales hasta ahora dos - el CB₁ y el CB₂ - han sido clonados y localizados en distintos tejidos de los mamíferos [14, 18]. Uno de los campos más activos de la investigación actual de los cannabinoides es el estudio de su potencial uso como agentes terapéuticos. Entre éstos,

se sabe desde principios de los años 70 que ejercen efectos sintomáticos en pacientes con cáncer [11, 13]. El más conocido de ellos es la inhibición de las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia. Actualmente están aprobados en varios países cápsulas de THC (Marinol®) y de su análogo sintético nabilona (Cesamet®) para dicha indicación. Otros posibles efectos sintomáticos de los cannabinoides en oncología - respaldados por ensayos clínicos en fase III - incluyen el estímulo del apetito y la inhibición del dolor. Los cannabinoides también han sido propuestos como posibles agentes antitumorales en base a experimentos realizados en cultivos celulares y en modelos animales de cáncer [1, 11]. Estas características antiproliferativas de los componentes del cannabis fueron publicadas por primera vez hace 30 años, cuando se demostró que el THC por vía oral inhibe el crecimiento de células de adenocarcinoma de pulmón de ratones [16]. Aunque estas observaciones eran prometedoras, no se volvieron a realizar estudios en este sentido hasta finales de los

90, principalmente llevados a cabo por los equipos de Di Marzo (revisado en [1]) y Guzmán (revisado en [11]). Hoy en día se sabe que un determinado número de derivados de la planta, cannabinoides sintéticos y endógenos, ejercen efectos antiproliferativos en cultivos celulares de una amplia gama de líneas tumorales. Más destacado es el hecho de que la administración de cannabinoides a ratones frena el crecimiento de varios tipos de xenotransplantes de células tumorales, como el carcinoma de pulmón [16], el glioma [10], el epitelio-ma de tiroides [2], el carcinoma de piel [8] y páncreas [de 6], el linfoma [17] y el melanoma [3]. Se conocen las condiciones necesarias para que los receptores cannabinoides ejerzan este efecto antitumoral mediante la utilización de técnicas bioquímicas y farmacológicas, en concreto por la determinación de la expresión de los receptores cannabinoides en los tumores y por el uso de agonistas y antagonistas selectivos de dichos receptores.

La mayor parte de nuestras investigaciones sobre la acción antineoplásica de los cannabinoides se ha centrado en el glioma, uno de los tipos de tumores más agresivos. Los experimentos iniciales demostraron que la administración local, mediante inoculación intracraneal, de THC y del agonista cannabinoide sintético WIN-55,212-2 reduce el crecimiento de una determinada línea celular de glioma en ratas [10]. Se realizaron posteriores estudios en tumores xenotrasplantados mediante la inyección subcutánea de células de glioma en ratones inmunodeficientes. La administración local de THC, de WIN-55,212-2 o del agonista selectivo de los receptores cannabinoides CB₂ JWH-133 disminuyó el crecimiento de las neoplasias, tanto de las líneas celulares de glioma de rata como de las células de un glioblastoma multiforme extraídas de un paciente [10, 22]. Éstos y otros estudios también demostraron que los cannabinoides inhiben el crecimiento de las células del glioma mediante la unión a sus receptores cannabinoides específicos situados en la superficie de las células del tumor, provocando una modulación de las principales rutas de señales celulares y, a su vez, dando lugar a que se establezcan al menos dos mecanismos por los que se reduce la proliferación de dichas células neoplásicas: un proceso de muerte celular programada llamada apoptosis [7, 10, 22] y una disminución de la vascularización y el subsiguiente aporte de sangre (es decir, de nutrientes y oxígeno) al tumor [4, 5, 8, 19]. Es de destacar que este efecto antiproliferativo parece ser selectivo sobre las células tumorales, ya que la supervivencia de las otras cerebrales normales no se ve afectada o incluso mejoran tras la administración del cannabinoide [11], lo que respalda la idea de que los receptores cannabinoides regulan los mecanismos de supervivencia y muerte celular de manera diferente según la célula sea neoplásica o normal. Basándonos en los resultados de éstos estudios preclínicos hemos llevado a cabo recientemente un ensayo clínico piloto en fase I con 9 pacientes con glioblastoma multiforme recidivado a los que le

administramos THC directamente en el tumor [12]. En todos había fallado previamente el tratamiento estándar (cirugía y radioterapia) y la neoplasia mostraba clara evidencia de progresión. El objetivo inicial del estudio fue determinar la seguridad de la administración intracraneal del THC. También evaluamos la acción del mismo sobre la supervivencia y otros parámetros de las células tumorales. Se estableció un protocolo de dosis escalonada para el THC. La administración del cannabinoide resultó segura (no pudo determinarse ningunas alteraciones significativas atribuibles al THC en ninguno de los pacientes, ni en parámetros físicos, neurológicos, bioquímicos, ni hematológicos) y la dosis se pudo alcanzar sin provocar efectos psicoactivos llamativos. La supervivencia mediana de la cohorte tras la administración del cannabinoide fue de 24 semanas (95% CI: 15-33). En 2 pacientes, tras la administración del THC se pudo constatar una disminución de la proliferación de las células neoplásicas (determinado por inmunanálisis de Ki67; [12]) y un aumento de la apoptosis de las mismas (determinado por inmunanálisis de caspasa 3 activa; [7]).

El perfil de seguridad del THC, junto con su posible acción antiproliferativa sobre las células tumorales, puede fijar la base para futuros ensayos dirigidos a evaluar la posible actividad antineoplásica de los cannabinoides. Proponemos para futuros ensayos una o más de las siguientes opciones:

- *Pacientes con tumores de nuevo diagnóstico.* Los ensayos piloto controlados con placebo y temozolomida, un fármaco que ataca al DNA y que constituye el patrón de referencia actual en el manejo de los gliomas malignos, han demostrado un impacto muy leve en la supervivencia global (de mediana = 24 semanas; a los 6 meses = 46-60%) [9]. De ellos, los pacientes con tumores recién diagnosticados han mostrado una clara mejoría en la eficacia terapéutica de la temozolomida mediante el establecimiento de distintos regímenes posológicos [20, 23]. Es lógico pensar que también se podrían obtener resultados mejores de los tratamientos con fármacos derivados de los cannabinoides en aquellos casos de gliomas en los que el tumor está recién diagnosticado.
- *THC junto con temozolomida.* El glioblastoma multiforme – y en concreto cuando recidiva – es una enfermedad extremadamente mortal. Generalmente el éxito del posible tratamiento se ve obstaculizado por diversos factores tales como el rápido crecimiento, la notable heterogeneidad, el alto grado de infiltración y la extrema resistencia a la quimioterapia exhibida por estos tumores. Por tanto es concebible que terapias combinadas podrían proporcionar mejores resultados que las que usan solo un fármaco. Por ejemplo, la sinergia complementaria obtenida con la modificación de las rutas de señales del THC más las de la temozolomida puede tener un

impacto clínico más potente que la administración de solo THC o temozolomida.

- *Rutas de administración no invasivas.* Aunque la administración intratumoral puede conseguir altas concentraciones locales del fármaco in situ, en gliomas recidivantes grandes y en crecimiento activo la perfusión local a través de un catéter colocado en el interior del tumor constituye una obvia limitación de la técnica. Sería deseable para la práctica clínica una ruta no invasiva, menos traumática. Las opciones alternativas o complementarias para la administración de THC incluirían cápsulas para ingestión y aerosoles de absorción a través de la mucosa bucal. Estas preparaciones también podrían añadir en su composición cannabidiol, dado que dicho cannabinoide ha mostrado inhibir el crecimiento de los gliomas xenotrasplantados en ratones inmunodeprimidos [15] y pueden prevenir algunos de los efectos indeseados que los pacientes presentan con un tratamiento con THC [21].
- *Otros tipos de cánceres.* Tanto nosotros como otros científicos hemos demostrado que en el THC y los cannabinoides sintéticos, además de tener efectos positivos en el glioma, inhibe el crecimiento de otros tipos de tumores xenotrasplantados en ratones (véase más arriba). Animamos a la realización de estudios en éstos y otros tipos de neoplasias para comprobar la actividad antitumoral de los cannabinoides en enfermedades tan mortales.

Referencias

1. Bifulco M, Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: a call for further research. *Nat Med.* 2002;8:547-50.
2. Bifulco M, Laezza C, Portella G, Vitale M, Orlando P, De Petrocellis L, Di Marzo V. Control by the endogenous cannabinoid system of ras oncogene-dependent tumor growth. *FASEB J.* 2001;15:2745-7.
3. Blázquez C, Carracedo A, Barrado L, Real PJ, Fernández-Luna JL, Velasco G, Malumbres M, Guzmán M. Cannabinoid receptors as novel targets for the treatment of melanoma. *FASEB J.* 2006;Epub ahead of print.
4. Blázquez C, Casanova ML, Planas A, del Pulgar TG, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, Aragónés J, Huffman JW, Jorcano JL, Guzmán M. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.* 2003;17:529-31.
5. Blázquez C, González-Feria L, Álvarez L, Haro A, Casanova ML, Guzmán M. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res.* 2004;64:5617-23.
6. Carracedo A, Gironella M, Lorente M, Garcia S, Guzmán M, Velasco G, Iovanna JL. Antitumoral effect of cannabinoids on pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2006;66:6748-55.
7. Carracedo A, Lorente M, Egia A, Blázquez C, Garcia S, Giroux V, Malicet C, Villuendas R, Gironella M, González-Feria L, Piris MA, Iovanna JL, Guzmán M, Velasco. The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell.* 2006;9:301-12.
8. Casanova L, Blázquez C, Fernández-Aceñero MJ, Villanueva C, Huffman J, Jorcano JL, Guzmán, M. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest.* 2003;111:43-50.
9. Dinnes J, Cave C, Huang S, Milne R. A rapid and systematic review on the effectiveness of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma. *Br J Cancer.* 2002;86:501-5.
10. Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML, Gómez del Pulgar T, Izquierdo M, Guzmán M. Antitumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med.* 2000;6:313-19.
11. Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:745-55.
12. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, Sánchez C, Velasco G, González-Feria L. A pilot clinical study of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer.* 2006;95:197-203.
13. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol.* 2005;6:35-42.
14. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002;54:161-202.
15. Massi P, Vaccani A, Ceruti S, Colombo A, Abbracchio MP, Parolaro D. Antitumor effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308:838-45.
16. McKallip RJ, Lombard C, Fisher M, Martin BR, Ryu S, Grant S, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease. *Blood.* 2002;100:627-34.
17. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst.* 1975;55:597-602.
18. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:873-84.
19. Portella G, Laezza C, Laccetti P, De Petrocellis L, Di Marzo V, Bifulco M. Inhibitory effects of cannabinoid CB1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on sig-

- nals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J.* 2003;17:1771-3.
20. Reardon DA, Rich JN, Friedman HS, Bigner DD. Recent advances in the treatment of malignant astrocytoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1253-65.
 21. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006;66:234-46.
 22. Sánchez C, de Ceballos ML, Gómez del Pulgar T, Rueda D, Corbacho C, Velasco G, Galve-Roperh I, Huffman JW, Ramon y Cajal S, Guzmán M. Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB2 cannabinoid receptor. *Cancer Res.* 2001;61:5784-9.
 23. Stupp R, van den Bent MJ, Hegi ME. Optimal role of temozolomide in the treatment of malignant gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005;5:198-206.