

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Autor1

Puerto Colombia, 1 de febrero de 2023

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Cuidad

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **DUVÁN ALDAIR OLIVERA PEÑA.**, identificado(a) con **C.C. No. 1140895530** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **EFFECTOS ANTITUMORALES DE LOS CANNABINOIDES ENDÓGENOS Y EXÓGENOS A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES CB1 Y CB2.** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO.**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



Firma

DUVÁN ALDAIR OLIVERA PEÑA.

C.C. No. 1140895530 de BARRANQUILLA

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Autor2

Puerto Colombia, 1 de febrero de 2023

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Cuidad

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **YELKIN PADILLA DE MOYA.**, identificado(a) con **C.C. No. 1048221437** de **BARANOA (ATLÁNTICO)**, autor(a) del trabajo de grado titulado **EFFECTOS ANTITUMORALES DE LOS CANNABINOIDES ENDÓGENOS Y EXÓGENOS A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES CB1 Y CB2.** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



Firma

YELKIN PADILLA DE MOYA

C.C. No. 1048221437 de **BARANOA**

DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO

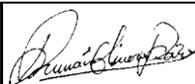
Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.

Puerto Colombia, **1 de febrero de 2023**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	Efectos antitumorales de los cannabinoides endógenos y exógenos a través de la activación de los receptores CB1 Y CB2.
Programa académico:	Farmacia

Firma de Autor 1:							
Nombres y Apellidos:	Duván Aldair Olivera Peña						
Documento de Identificación:	CC	x	CE		PA		Número: 1140895530
Nacionalidad:	Colombiana				Lugar de residencia:	Soledad (Atlántico)	
Dirección de residencia:	Calle 69B #21 ^a -03						
Teléfono:					Celular:	3016306179	

Firma de Autor 2:							
Nombres y Apellidos:	Yelkin Padilla De Moya						
Documento de Identificación:	CC	x	CE		PA		Número: 1048221437
Nacionalidad:	Colombiana				Lugar de residencia:	Baranoa (Atlántico)	
Dirección de residencia:	Cra 17B #23-16						
Teléfono:					Celular:	3128987949	

FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	EFFECTOS ANTITUMORALES DE LOS CANNABINOIDES ENDÓGENOS Y EXÓGENOS A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES CB1 Y CB2
AUTOR(A) (ES)	DUVÁN ALDAIR OLIVERA PEÑA – YELKIN PADILLA DE MOYA
DIRECTOR (A)	SAMIR JOSE BÓLIVAR GONZALEZ
CO-DIRECTOR (A)	N.A
JURADOS	DANEIVA DEL CARMEN CARO FUENTES GINA PAOLA DOMINGUEZ MORE
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE	QUÍMICO FARMACÉUTICO
PROGRAMA	FARMACIA
PREGRADO / POSTGRADO	PREGRADO
FACULTAD	QUÍMICA Y FARMACIA
SEDE INSTITUCIONAL	SEDE NORTE.
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2022
NÚMERO DE PÁGINAS	101
TIPO DE ILUSTRACIONES	Sí aplica
MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	MULTIMEDIA
PREMIO O RECONOCIMIENTO	No aplica



**EFFECTOS ANTITUMORALES DE LOS CANNABINOIDES ENDÓGENOS Y EXÓGENOS
A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES CB1 Y CB2**

DUVÁN ALDAIR OLIVERA PEÑA

YELKIN PADILLA DE MOYA

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

**PROGRAMA DE FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
PUERTO COLOMBIA**

2020



**EFFECTOS ANTITUMORALES DE LOS CANNABINOIDES ENDÓGENOS Y EXÓGENOS
A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES CB1 Y CB2**

DUVÁN ALDAIR OLIVERA PEÑA

YELKIN PADILLA DE MOYA

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

DANEIVA DEL CARMEN CARO FUENTES

Q.F; MSc; PhD; Docente de catedra

GINA PAOLA DOMINGUEZ MORE

Q.F; Docente en Farmacia

PROGRAMA DE FARMACIA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO

PUERTO COLOMBIA

2020

NOTA DE ACEPTACION

DIRECTOR(A)

JURADO(A)S

DEDICATORIA

Dedico este logro en primera instancia a mis padres, quiénes durante toda mi vida han hecho innumerables esfuerzos por darme una excelente educación y formarme como una persona íntegra, desde el primer día de mi carrera profesional me brindaron un apoyo incondicional y fueron testigos de mi esfuerzo y dedicación; gracias a ellos es que pude llegar hasta este punto. Este logro también va dirigido a todas esas grandes personas y compañeros que pude conocer en el transcurso de la carrera, a todos los docentes que me dieron todo ese conocimiento con el mayor esmero y esfuerzo. Este logro también lo comparto en especial con mis amistades y futuros colegas Yelkin Padilla, Julissa Mena y Nancy Fonseca, con los que pude compartir muy buenos momentos en todo el transcurso de la carrera.

Fueron años de esfuerzo y perseverancia, en donde nos enfrentamos a todas las dificultades y al final se logró cumplir el objetivo. Solo espero que este sea un peldaño más en mi vida como profesional.

¡Muchas gracias a todas esas personas que creyeron en mí!

Duván Olivera P.

DEDICATORIA

Este logro va dedicado a cada una de esas personas que contribuyeron de una u otra forma para que hoy haya llegado a esta etapa tan feliz en mi vida. Doy gracias a Dios y aquellos que siempre creyeron en mí, que me motivaron y me dieron la mano para poder cumplir esta meta planteada de ser un profesional.

En esta ocasión resalto a mi madre Digna, mi padre Juan y a mi abuela Geny por su gran apoyo, esfuerzos y sus ganas de que yo saliera adelante; a mi familia materna que siempre me motivaron y se alegraron por mis triunfos; a mi iglesia por siempre poner en manos de Dios cada uno de mis pasos, a mi amigo Adrián por sus ideas para esta monografía y su gran apoyo; a mis casi QF Nancy, Julissa, Duván, Kathe y Arturo que hicieron de la universidad unas de las etapas más geniales de mi vida y a mis verdaderos amigos que siempre estuvieron atentos para que yo llegara a ser un químico farmacéutico.

¡Esto es por ustedes y vamos por más!

Yelkin Padilla D.

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia damos gracias a Dios, por permitirnos culminar con éxito esta etapa de nuestra vida, porqué a pesar de todas barreras presentadas durante este camino, fuimos perseverantes y con sacrificio pudimos mantenernos y llegar a la meta.

A nuestro director de proyecto de grado Samir Bolívar, por ser una guía en todo el desarrollo de este trabajo, transmitirnos sus conocimientos, brindarnos parte de su tiempo y un apoyo incondicional. ¡Gracias por todo!

Agradecemos al cuerpo de docentes de la facultad de Química y Farmacia, quienes durante toda nuestra carrera nos aportaron los conocimientos necesarios para poder desarrollar un trabajo de calidad; a aquellos que brindaron su ayuda para poder llegar a esta meta.

A nuestra familia por brindarnos su apoyo y su paciencia durante todos estos años de formación académica, sobre todo en nuestros momentos de más difíciles.

A nuestra Universidad del Atlántico, que fue nuestro segundo hogar; nos llevamos grandes anécdotas y tantos buenos recuerdos de lo vivido en ella, gracias por acogernos durante todos estos años de formación profesional.

Gracias.

¡Lo logramos!

CONTENIDO

Pág.

INTRODUCCIÓN	17
1. METODOLOGÍA	20
1.1.1 Planteamiento del problema.....	20
1.1.2 Recopilación de la información	20
1.1.3 Organización y selección de la información	20
1.1.4 Evaluación de la información	21
1.2 Estrategias de búsqueda	21
1.3 Especificación de los criterios de selección de los artículos científicos 22	
1.3.1 Idioma	22
1.3.2 Ventana de información	22
1.3.3 Factor de impacto de las revistas.....	23
1.3.4 Índice H o de Hirsch	23
1.4 Instrumento para el análisis y clasificación de la información	24
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
2.1 Factor de impacto	29
2.2 Índice de H	30
3. SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN	32
3.1 CAPÍTULO I: SEÑALIZACIÓN CELULAR EN CÁNCER	32
3.1.1 Vía de señalización RTK / Ras.....	32
3.1.2 Vía de señalización ROS	33
3.1.3 Vía de señalización Nrf2	34
3.1.4 Factores de crecimiento	35
3.1.4.1 Vía de señalización factor de crecimiento transformador beta (TGF- β)....	35
3.1.4.2 Vía de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).....	35

3.1.4.3	Vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).....	36
3.1.5	Vía de señalización PI3K/AKT	36
3.1.6	Vía de señalización P53.....	37
3.1.7	Vía de señalización Wnt.....	39
3.1.8	Vía de señalización c-Myc.....	40
3.1.9	Vía de señalización del ciclo celular.....	40
3.2	CAPÍTULO II: SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y RECEPTORES CB1 y CB2.....	43
3.2.1	Sistema endocannabinoide	43
3.2.2	Activación del sistema endocannabinoide.....	43
3.2.3	Receptores CB1 y CB2	45
3.2.4	Otros receptores	45
3.2.5	Tipos de cannabinoides y su papel en el sistema endocannabinoide	46
3.2.5.1	Cannabinoides endógenos.....	46
3.2.5.2	Cannabinoides exógenos.....	47
3.2.5.2.1.	Δ 9-THC	47
3.2.5.2.2.	Cannabinol (CBN).....	47
3.2.5.2.3.	Cannabidiol (CBD).....	48
3.2.6	Fisiología de los receptores cannabinoides	48
3.3	CAPÍTULO III: MECANISMOS ANTITUMORALES DE LOS RECEPTORES CB1 Y CB2.....	50
3.3.1	Base molecular para el tratamiento del cáncer con Cannabinoides.....	50
3.3.1.1	El papel del sistema endocannabinoide en el cáncer	50
3.3.2	Vías de señalización de los receptores CB1 y CB2 sobre la progresión del cáncer 53	
3.3.2.1	Señalización de los receptores CB1 y CB2 en el ciclo celular	53
3.3.2.2	Señalización de los receptores CB1 y CB2 en la apoptosis.....	54
3.3.2.3	Señalización de los receptores CB1 y CB2 en la autofagia	57
3.3.2.4	Señalización de los receptores CB1 y CB2 en la migración.....	59
3.3.2.5	Señalización de los receptores CB1 y CB2 en la angiogénesis	62

3.3.2.6 Señalización de los receptores CB1 y CB2 transición epitelial a mesenquimal (EMT).....	63
3.4 CAPÍTULO IV: CANNABINOIDES DE INTERÉS EN LA TERAPIA FARMACOLÓGICA DEL CÁNCER	65
3.4.1 Endocannabinoides.....	66
3.4.2 Fitocannabinoides	66
3.4.3 Cannabinoides sintéticos	70
3.4.3.1 Inhibidores de la captación celular endocannabinoide	70
3.4.3.2 Inhibidores amida hidrolasa de ácido graso (FAAH)	71
3.4.3.3 Inhibidor de lipasa de monoacilglicerol (MAGL)	72
3.4.3.4 Agonistas duales de receptores CB1 / CB2	73
3.4.3.5 Análogos de anandamida.....	73
3.4.3.6 Agonistas selectivos del receptor CB1	74
3.4.3.7 Agonistas selectivos del receptor CB2	74
3.4.3.8 Antagonistas selectivos / agonistas inversos para receptores CB1	76
3.4.3.9 Antagonistas selectivos / agonistas inversos para receptores CB2	76
3.4.4 Aspectos regulatorios del uso clínico de los cannabinoides.....	77
CONCLUSIONES	78
TEMAS DE INVESTIGACIÓN PROPUESTOS PARA FUTUROS PROYECTOS.....	79
BIBLIOGRAFIA.....	80
ANEXOS.....	99

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Estrategias para la búsqueda de información.....	21
Tabla 2. Análisis y selección de artículos científicos.	24
Tabla 3. Efectos asociados a la activación de los receptores cannabinoides, y receptores implicados.....	48
Tabla 4. Expresión de receptores de cannabinoides (CB) en tipos de cáncer humanos seleccionados.	52
Tabla 5. Utilización de cannabinoides en estudios con diferentes tipos de cáncer.	65

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Número de artículos científicos según la base datos consultada	26
Gráfica 2. Número de artículos científicos que cumplen la ventana de observación según la base de datos consultada.....	27
Gráfica 3. Número de referencias bibliográficas utilizadas con base a su clasificación de búsqueda.....	28
Gráfica 4. Número de referencias bibliográficas utilizadas según su idioma de redacción	29
Gráfica 5. Número de revistas consultadas utilizadas en la monografía, con base al cuartil ligado a su factor de impacto.....	30
Gráfica 6. Índice H asociado a los 20 autores más relevantes de los artículos científicos consultados en la monografía	31

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Aplicación de los criterios de selección.....	25

LISTA DE ILUSTRACIONES

	Pág.
Ilustración 1. Mecanismo de señalización de los receptores CB1 y CB2.....	18
Ilustración 2. Vías de señalización del cáncer RTK/RAS, ROS, NRF2, Factores de crecimiento, PI3K/AKT	38
Ilustración 3. Vías de señalización del cáncer proteína P53, WNT, C-MYC, y ciclo celular	42
Ilustración 4. Diferentes funciones en diferentes receptores de anandamida cerebral y 2-AG.....	44
Ilustración 5. Representación esquemática de los principales mecanismos mediados por cannabinoides sobre apoptosis, detención del ciclo celular y autofagia	56
Ilustración 6. Representación esquemática de los principales mecanismos mediados por cannabinoides sobre angiogénesis, EMT, adhesión, invasión y metástasis.....	61

LISTA DE ECUACIONES

	Pág.
Ecuación 1. Factor de Impacto (FI).....	23

GLOSARIO

AGONISTA: Son fármacos o sustancias capaces de activar receptores para producir la respuesta deseada. Los agonistas convencionales aumentan la proporción de receptores activados [1].

ANTAGONISTA: Fármaco que se une al receptor, pero no posee actividad intrínseca. El fármaco antagonista impide que un fármaco agonista se una al receptor ocupado por el primero, lo bloquea (reduce la acción de un agonista). Tiene afinidad y su eficacia es igual a cero [13].

APOPTOSIS: La apoptosis o "muerte celular programada" es una forma de suicidio celular genéticamente definida, que ocurre de manera fisiológica durante la morfogénesis, la renovación tisular y en la regulación del sistema inmunitario [2].

CANNABIS SATIVA L.: Cannabis es el nombre botánico de un género dentro de las Cannabaceae. El género incluye tres especies, *c. sativa*, *c. ruderalis* y *c. indica*. Un rasgo común de todas las plantas cannabis es la presencia de compuestos secundarios llamados 'fitocannabinoides'. El cannabinoide más estudiado es el tetrahidrocannabinol. (THC), que es conocido por sus efectos psicotrópicos. Cannabis se han utilizado durante milenios con fines recreativos, religiosos, espirituales y médicos [3].

CÁNCER: Es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos [4].

CARCINOGENÉISIS: Proceso por el cual las células normales se transforman en células cancerosas [5].

CÉLULAS TUMORALES: Son células que posee características de proliferación celular descontrolada, capacidad de invasión a tejidos, evasión de muerte celular programada o de la destrucción por células del sistema inmune; las células tumorales pueden originarse luego de mutaciones, infecciones por microorganismos o procesos inflamatorios [6].

DROGA: Toda sustancia química que modifica los procesos fisiológicos y bioquímicos de los tejidos o los organismos [7].

EFECTO ANTITUMORAL: Capacidad que tiene una sustancia de impedir el crecimiento anómalo de las células [8].

EFECTO TERAPÉUTICO: Se refiere a la(s) respuesta(s) después de un tratamiento de cualquier tipo, cuyos resultados se consideran útiles o favorables [9].

EFECTO PSICOTRÓPICO: Capacidad que tiene una sustancia natural o sintética de influenciar las funciones psíquicas por su acción en el Sistema Nervioso Central [10].

FITOCANNABINOIDE: Son compuestos naturales activos provenientes de las plantas del género *Cannabis* que actúan sobre el sistema endocannabinoide [11].

INMUNOVIGILANCIA TUMORAL: Es la habilidad del sistema inmune (SI) de detectar y eliminar células en alguna de las múltiples etapas del proceso de carcinogénesis [12].

LIGANDO: Toda sustancia que actúa sobre los receptores, ya sea de manera endógena o exógena, con capacidad para regular la comunicación intercelular [13].

LIGANDO ENDÓGENO: Toda sustancia que actúa sobre los receptores, de manera endógena, con capacidad de regular la comunicación intracelular [13].

LIGANDO EXÓGENO: Fármaco o toxico que actúa sobre los receptores, de manera exógena, con capacidad de regular la comunicación intracelular [13].

METABOLITO PRIMARIO: Compuestos químicos que intervienen de forma directa en los procesos químicos de supervivencia, crecimiento y reproducción de las plantas [14].

METABOLITO SECUNDARIO: Compuestos químicos sintetizados por las plantas que cumplen funciones no esenciales en ellas, de forma que su ausencia no es fatal para la planta, ya que no intervienen en el metabolismo primario de las plantas [14].

METÁSTASIS: Proceso de múltiples etapas altamente regulado en el que las células tumorales se desprenden del tumor primario y entran al sistema circulatorio, donde interactúan ampliamente con las células huésped antes de alojarse y colonizar otro órgano diana [15].

NEOPLASIA: Son masas anormales de tejido que crecen de forma incontrolada, excesiva, autónoma e irreversible, superando a los tejidos normales en velocidad de crecimiento y que poseen rasgos funcionales y morfológicos diferentes a los de sus precursoras [16].

PROLIFERACIÓN CELULAR: Consiste en cuán rápidamente una célula tumoral copia su ADN y se divide en dos células. Si las células tumorales se están dividiendo más rápidamente, esto significa que el crecimiento del cáncer es más rápido o más agresivo [17].

PSICOTRÓPICO: Cualquier sustancia natural o sintética, capaz de influenciar las funciones psíquicas por su acción sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) excitándolo o deprimiéndolo [10].

QUIMIOVAR: A veces llamado quimiotipo es una entidad químicamente distinta en una planta o microorganismo, con diferencias en la composición de metabolitos secundarios [18].

RECEPTOR: Es un complejo macromolecular localizado en diferentes lugares de la célula que interactúa por afinidad y selectividad, con ligandos endógenos o

exógenos, generando una cadena de reacciones intracelulares que producen una respuesta [13].

SEÑALIZACIÓN CELULAR: Proceso mediante el cual la célula responde a sustancias del exterior generando determinada respuesta dentro de ella, siendo mediada por moléculas que están en la superficie o dentro de la célula actuando como receptores [8].

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE: Es un sistema neuromodulador generalizado que desempeña funciones importantes en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), siendo regulado por la acción de cannabinoides endógenos y exógenos [19].

ABREVIATURAS

SIGLAS

2-Araquidonoilglicerol	2-AG	2-Arachidonoylglycerol
5-Hidroxitriptamina	5-HT	5-Hydroxytryptamine
Araquidonoil-Etanolamida	AEA	Arachidonoyl-Ethanolamide
Adenosina Trifosfato	ATP	Adenosine Triphosphate
Cannabinoide	CB	Cannabinoid
Receptor Cannabinoide Tipo 1	CB1	Cannabinoid Receptor Type 1
Receptor Cannabinoide Tipo 2	CB2	Cannabinoid Receptor Type 2
Cannabicromeno	CBC	Cannabichromene
Cannabidiol	CBD	
Ácido Cannabidiólico	CBDA	Cannabidiolic Acid
Cannabigerol	CBG	
Cannabinol	CBN	
Ciclooxigenasa-2	COX-2	Cyclooxygenase-2
Endocannabinoides	eCBs	Endocannabinoids
Sistema Endocannabinoide	ECS	Endocannabinoid System
Glioblastoma	GBM	Glioblastoma

Receptor Huérfano acoplado a proteína G	GPR	Orphan G-Protein coupled Receptor
Receptor 55 de proteína G	GPR55	G protein-coupled receptor 55
Receptor nicotínico de Acetilcolina	nAChR	Nicotinic Acetylcholine Receptor
Citocromo P450	P450	Cytochrome P450
Receptores activados por Peroxisomas	PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptors
Receptor activado por Proliferador de Peroxisomas α	PPAR- α	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α
Especies Reactivas de Oxígeno	ROS	Reactive Oxygen Species
Δ 9-tetrahidrocannabinol	THC	Δ 9-tetrahydrocannabinol
Receptor de potencial transitorio de Anquirina 1	TRPA1	Transient Receptor potential Ankyrin 1
Receptor de potencial transitorio de Melastatina 8	TRPM8	Transient Receptor potential Melastatin 8
Receptor de potencial transitorio Vaniloide 1	TRPV1	Transient Receptor potential Vanilloid subtype 1
Receptor de potencial transitorio Vaniloide 2	TRPV2	Transient Receptor potential Vanilloid subtype 2
Sistema Nervioso Central	SNC	Central nervous system
Potencial de membrana	Ψm	Membrane potential

RESUMEN

Una de las principales causas de mortalidad y de morbilidad en el mundo es el cáncer, razón por la cual esta enfermedad representa ser una prioridad en las políticas públicas de salud; ya que el cáncer como la mayoría de las enfermedades crónicas tiene un origen multicausal. Lo que ha incursionado a múltiples investigaciones científicas que conducen al diseño y formulación de nuevos medicamentos y estrategias terapéuticas para combatir este problema de salud. En la actualidad los cannabinoides representan un enfoque terapéutico en diferentes tipos de cáncer, por lo que se ha venido realizando estudios innovadores dirigidos a la implementación de los mismos como terapia antitumoral, debido a su participación en diferentes vías de señalización que juegan un papel fundamental en la inhibición y reducción de los efectos cancerígenos en el organismo.

Teniendo en cuenta el foco investigativo se llevó a cabo una revisión sistemática y cualitativa del material bibliográfico relacionado con los efectos antitumorales de los cannabinoides endógenos y exógenos a través de la activación de los receptores CB1 y CB2. Este proceso se realizó mediante el uso de diferentes bases de datos como ScienceDirect, PubMed y Google Académico. Una vez recopilada y organizada la información, esta fue filtrada mediante criterios de inclusión previamente definidos, como el año de publicación, el factor de impacto de las revistas consultadas, el índice H y la relevancia de la información suministrada de acuerdo a los objetivos planteados en la monografía.

El estudio de los trabajos analizados en esta monografía permite respaldar los efectos antitumorales que desencadena la activación de los receptores CB1 y CB2 en las distintas vías de señalización que conducen a la mitigación de múltiples tipos de cáncer, en el que existen un gran número de estudios preclínicos y clínicos que direccionan el potencial de los cannabinoides para el desarrollo alternativo de nuevas estrategias oncológicas.

Palabras claves: Cáncer, cannabinoide, receptor CB1, receptor CB2, sistema endocannabinoide, vías de señalización, cannabinoides endógenos, cannabinoides exógenos.

ABSTRACT

Cancer is one of the main cause of morbimortality in the world. This disease represents a priority in public health policies; since cancer, like most chronic diseases, has a multicausal origin. What has ventured into multiple scientific investigations that lead to the design and formulation of new drugs and therapeutic strategies to combat this health problem. Currently, cannabinoids represent a therapeutic approach in different types of cancer, which is why innovative studies have been carried out aimed at their implementation as antitumor therapy, due to their participation in different signaling pathways that play a fundamental role in inhibition and reduction of carcinogenic activity in the body.

Taking into account the research focus, a systematic and qualitative review was carried out on the bibliographic material related to the antitumor effects of endogenous and exogenous cannabinoids through the activation of CB1 and CB2 receptors. This process was done through the use of different search engines such as ScienceDirect, PubMed and Google Academic. Once the information was compiled and organized, it was filtered using previously defined inclusion criteria, such as the year of publication, the impact factor of the journals consulted, the H index and the relevance of the information provided according to the objectives set out in the monograph.

The study of the works analyzed in this monograph allows us to support the antitumor effects triggered by the activation of CB1 and CB2 receptors in the different signaling pathways that lead to the mitigation of multiple types of cancer, in which there are a large number of studies preclinical and clinical studies that address the potential of cannabinoids for the alternative development of new oncological strategies.

Key words: Cancer, cannabinoid, CB1 receptor, CB2 receptor, endocannabinoid system, signaling pathways, endogenous cannabinoids, exogenous cannabinoids.

INTRODUCCIÓN

El *Cannabis sativa L* se ha empleado con fines medicinales a lo largo de la historia, aunque actualmente se ha avanzado en su legalización en diferentes países, varios factores como la complejidad y variabilidad bioquímica, los problemas de control de calidad, la escasez previa de ensayos controlados aleatorios con la potencia adecuada y la falta de educación pertinente, han limitado a los médicos a la hora de aconsejar pacientes que persiguen su uso para el tratamiento de sus afecciones en salud [21]. Sin embargo, sigue siendo una especie fitoquímica prometedora para el tratamiento de múltiples patologías debido a la cantidad de metabolitos secundarios importantes que contiene [20]. Actualmente se han aislado más de 100 cannabinoides, 47 terpenoides (29 monoterpenoides, 15 sesquiterpenoides y 3 triterpenoides), 3 esteroides y 7 flavonoides de la planta de cannabis, hojas, corteza y raíces en tres quimiovars disponibles de la planta de cannabis [3], [22].

La presencia de cannabinoides varía según la variedad del cannabis y por lo general, se encuentran en una planta solamente tres o cuatro cannabinoides en concentraciones superiores al 0,1% [24-25]. Dentro los cannabinoides identificados, la mayoría pertenecen a una de las 10 subclases o tipos principales, de los cuales los más abundantes son los de los tipos cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabidiol (CBD), Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabinol (CBN), siendo estos los responsables de los efectos farmacológicos por su participación en la regulación del sistema endocannabinoide [23].

En los últimos veinte años se han abordado múltiples estudios que revelan que el sistema endocannabinoide está formado por receptores específicos y sus ligandos endógenos. Los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) se encuentra principalmente en el SNC y, en menor grado, en algunos tejidos periféricos. Además, estos receptores están presentes en la membrana mitocondrial. [27-28]. Por otra parte, los receptores cannabinoides tipo 2 (CB2) se expresan principalmente en la superficie de las células inmunes. Debido a la baja expresión de los receptores CB2 en el SNC, representan un objetivo farmacológico prometedor, ya que los ligandos CB2 selectivos potencialmente no tendrían efectos psicotrópicos. La unión de un cannabinoide (CB) a uno de estos receptores conduce a la activación de la proteína G, que afecta varias funciones celulares. [26-28].

Se ha publicado una gran cantidad de evidencia científica sobre las propiedades terapéuticas de los cannabinoides; así mismo, su participación en diversos procesos fisiológicos [29]. De igual forma, en condiciones patológicas juega un papel protector en el desarrollo de ciertos trastornos. Como resultado, se ha informado que los cambios en los niveles de eCBs pueden estar relacionados con numerosas afecciones neurológicas. Dentro de las cuales se demostró que, alteraciones en el

eCBs pueden estar asociadas con el cáncer, lo que afecta el crecimiento, la migración y la invasión de algunos tumores [30-31].

Siendo el cáncer en América latina la segunda causa principal de muerte, con un diagnóstico en el 2018 por parte de la Organización panamericana de la salud (OPS), de unos 3,8 millones de casos y 1,4 millones de muertes por esta enfermedad. [35]. Por lo anterior, la investigación científica a nivel mundial se ha enfocado en la búsqueda de fármacos con actividad antitumoral, que permita la disminución de mortalidad por esta patología [32-36].

Los cannabinoides y endocannabinoides constituyen uno de los temas de más reciente interés farmacológico, debido a que el delta 9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) ha demostrado presentar una interesante acción antineoplásica, actividad que también se ha observado en los endocannabinoides. Y esto se debe a que los cannabinoides y endocannabinoides en el tratamiento del cáncer tienen acción selectiva sobre las células neoplásicas por medio de la activación de diferentes mecanismos de señalización lo que genera mejores efectos terapéuticos y un perfil menor de reacciones adversas (Ilustración 1) [33-34-26].

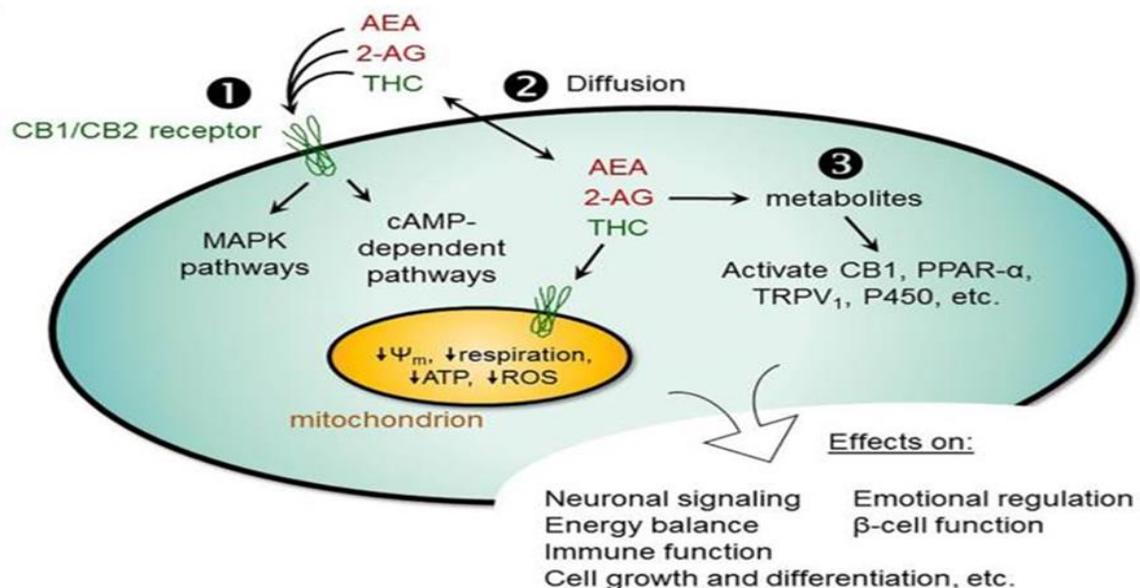


Ilustración 2. Mecanismo de señalización de los receptores CB1 y CB2. 1) Unión a un receptor CB. 2) El THC y otros CB lipofílicos pueden difundirse libremente a través de la membrana celular, donde luego son transportados intracelularmente por proteínas de unión a ácidos grasos. Los CB lipofílicos también se difunden libremente en las membranas de las vesículas intracelulares. 3) Los CB se hidrolizan en varios metabolitos que pueden unirse a CB1 y otros receptores involucrados en la función inmune, y señalización celular [26].

2-AG, 2-araquidonoilglicerol; AEA, araquidonoil-etanolamida; ATP, adenosina trifosfato; CB, cannabinoide; CBD cannabidiol; P450, citocromo P450; PPAR- α , receptor activado por proliferador de peroxisoma α ; ROS, especies reactivas de oxígeno; THC, Δ 9-tetrahidrocannabinol; TRPV1, receptor de potencial transitorio vanilloide 1

Además, investigaciones respaldan que la planta de *Cannabis sativa L.*, junto con sus derivados sintéticos, han provocado efectos anticancerígenos en muchos modelos diferentes de cáncer *in vitro e in vivo* [37]. Ya que los cannabinoides pueden elegir como blanco las células tumorales a través de los receptores CB que inducen la detención del crecimiento, la muerte celular y el bloqueo de migración. También pueden actuar a través de la inhibición de la angiogénesis o la interferencia con el sistema inmune. La inhibición de la proliferación de varios tipos de células tumorales posiblemente ocurre a través de rutas como adenil ciclasa y cAMP/proteína quinasa A, bloqueo del ciclo celular con la inducción del inhibidor de quinasa p27kip, disminución de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R), la disminución de la expresión de la actividad tirosina quinasa de EGF-R, disminución en la prolactina o receptores de factor de crecimiento endotelial vascular tirosina quinasa entre otras más en estudio [38-39].

Por lo anterior, se ha comprobado en estudios recientes que los agonistas de los receptores CB1 y CB2 pueden actuar como agentes antitumorales directos en una variedad de cánceres agresivos. Utilizando modelos animales y ensayos clínicos, se ha demostrado que los cannabinoides inhiben la progresión de muchos tipos de cáncer, incluido el glioblastoma (GBM), el cáncer de mama, pulmón, próstata, de cerebro, colon entre muchos más [40].

La monografía tiene como objetivo estudiar la evidencia científica actual sobre los efectos antitumorales de los cannabinoides endógenos y exógenos a través de la activación de los receptores CB1 y CB2. De esta manera podrá ser referencia para el desarrollo de trabajos de investigación relacionados con el tema, así mismo, ser herramienta de estudio para los estudiantes de la facultad de química y farmacia en las asignaturas de Farmacología 1 y 2 y la electiva de profundización de Farmacología Molecular.

1. METODOLOGÍA

Con la finalidad de cumplir con los objetivos propuestos se realizó una revisión sistemática para recopilar y comentar la literatura publicada acerca de la evidencia científica actual sobre los efectos antitumorales de los cannabinoides a través de la activación de distintos receptores, siendo esta la etapa más fundamental del presente estudio. Por lo cual se implementó una metodología que consta de 4 fases, siendo estas las siguientes:

1.1.1 Planteamiento del problema

La primera fase consistió en exponer y justificar el problema o pregunta de investigación de nuestro estudio [41]. El cual fue respaldar con fuentes bibliográficas los efectos antitumorales que generan los cannabinoides endógenos y exógenos a través de la activación de los receptores CB1 y CB2 en diferentes tipos de cáncer. Respondiendo preguntas como: ¿si existen dichos efectos antitumorales?, ¿Cuáles son sus mecanismos o vías de señalización? Y ¿Qué beneficios innovadores traen los cannabinoides para la terapia del cáncer?

1.1.2 Recopilación de la información

En este apartado se inició con la búsqueda de la información, implementado el uso de palabras claves y términos tanto en español como en inglés (cáncer and cannabis, cannabinoids and cáncer, CB1 receptor, CB2 receptor, endocannabinoid system, signaling pathways, endogenous cannabinoids, exogenous cannabinoids) para tener un área de búsqueda mucho más amplia. Para este proceso de investigación bibliográfica se utilizó material informativo como libros, bases de datos científicas, artículos de revistas, capítulos de libros o sitios Web y demás información necesaria para iniciar la búsqueda. Por ejemplo, en algunos buscadores especializados como PubMed, ScienceDirect donde se filtró la búsqueda de las publicaciones de la última semana o del último mes.

1.1.3 Organización y selección de la información

En esta fase se clasificó la documentación según la relevancia y la calidad científica que tenga.

1.1.4 Evaluación de la información

Una vez ya identificada la documentación esta se debe proceso intentando definir cuál es el problema y el enfoque a la información existente, los conceptos claves, las teorías o modelos que utilizan los autores, las conclusiones y los resultados de las investigaciones comparando la información de una publicación con el resto [42-43]. A partir de aquí, se desarrollaron los resultados y conclusiones de la investigación con las respuestas a los aspectos anteriores.

1.2 Estrategias de búsqueda

Tabla 1. Estrategias para la búsqueda de información.

Estrategias de búsqueda		
Estrategia 1.	Identificar	Vocabulario especializado
		Preguntas claras y concisas
		Idioma de búsqueda
		Rango de fechas de búsqueda
		Palabras claves a utilizar
		Autor <i>(si pertenece a alguna institución académica o de investigación)</i>
		Veracidad científica
		Tipología de recurso <i>(Libros, revistas, información de internet, etc.)</i>
Estrategia 2.	Formular	Lenguaje controlado <i>(Sin términos libremente elegidos del lenguaje hablado)</i>
		Operadores booleanos <i>(AND, OR, NOT)</i>
		Caracteres de truncamiento <i>(* ? \$)</i>

		Operadores de proximidad (<i>ADJ, NEAR, WITH</i>)
		Limitadores de campos (<i>medicina, farmacología, etc.</i>)
Estrategia 3.	Conocer	Características de cada base de datos bibliográfica
		Coberturas de cada base de datos bibliográfica
		Potencialidad de cada base de datos bibliográfica

Fuente: Propia de los autores

1.3 Especificación de los criterios de selección de los artículos científicos

Los criterios de selección que se tuvieron en cuenta para la búsqueda bibliográfica de artículos científicos que ayudaron a conocer la información relacionada al tema de la investigación son:

1.3.1 Idioma

El idioma inglés es considerado actualmente como el idioma de mayor impacto en la ciencia debido a que se estima que el 98% de los resultados científicos que se publican en la actualidad son en este idioma [44]. Razón por la cual la búsqueda bibliográfica se centró en encontrar artículos científicos en inglés y en español como primera opción.

1.3.2 Ventana de información

En el presente estudio se tuvo en cuenta todas las investigaciones científicas publicadas en los últimos diez (10) años, ya que se considera un lapso de tiempo oportuno en el cual se puede obtener la información más actualizada y detallada relacionada al tema de estudio.

1.3.3 Factor de impacto de las revistas

Sabiendo que los índices de impacto son un instrumento para comparar y evaluar la importancia relativa de una revista determinada dentro de un mismo campo científico en función del promedio de citas que reciben los artículos por ella publicados durante un periodo determinado [45]. Para fines de este estudio, por medio de la ecuación 1 se obtuvo el factor de impacto correspondiente a cada una de las revistas evaluadas donde se tuvo en cuenta como criterio de aceptación el valor del factor de impacto mayor o igual a 1.5.

$$\text{Factor de Impacto (FI)} = \frac{\text{\#Citas obtenidas}}{\text{\#Artículos publicados}}$$

Ecuación 1. Factor de Impacto (FI)

1.3.4 Índice H o de Hirsch

Para calcular el índice h (índice de Hirsch) es necesario tomar cada uno de los trabajos de un autor y ordenarlos en forma descendente en función de las citas recibidas. [46]. En el presente estudio se tuvieron en cuenta artículos científicos de autores que tengan un índice h mayor o igual a 10, con el fin de poder caracterizar la producción científica y evaluar la calidad del investigador.

1.4 Instrumento para el análisis y clasificación de la información

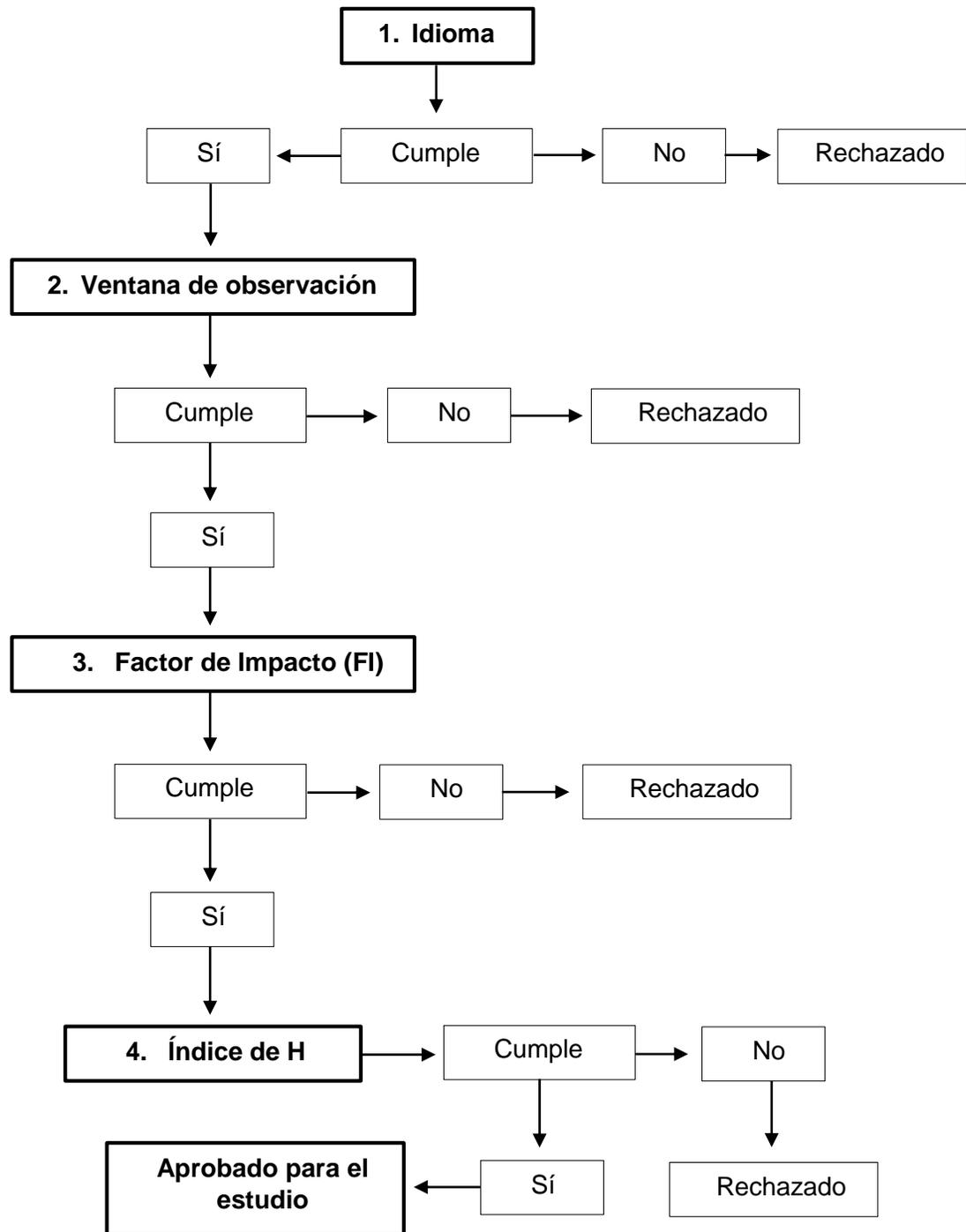
Para todo el proceso de análisis y selección de artículos científicos, se organiza la información dependiendo de la relevancia, diferenciando los artículos o documentos primarios de los secundarios, con el fin de clasificar los artículos de acuerdo a su nivel de importancia en el presente estudio. Luego la información de los artículos es tabulada para conocer los aspectos más importantes relacionados con la búsqueda bibliográfica como referencia, autores, año, base de datos consultada, factor de impacto, índice de H y el capítulo en que es utilizado (*ver Tabla 2*).

Tabla 2. Análisis y selección de artículos científicos.

n°	Artículo Científico, Reviews, Libro, Tesis, Normativa, Reporte, etc.	Nombre de revista, Libro, etc.	Autor (es)	Título	Idioma	Año	Factor de Impacto	Índice H	Capítulo	Base de datos	Referencia
1											
2											
3											
(n)											

Fuente: Propia de los autores

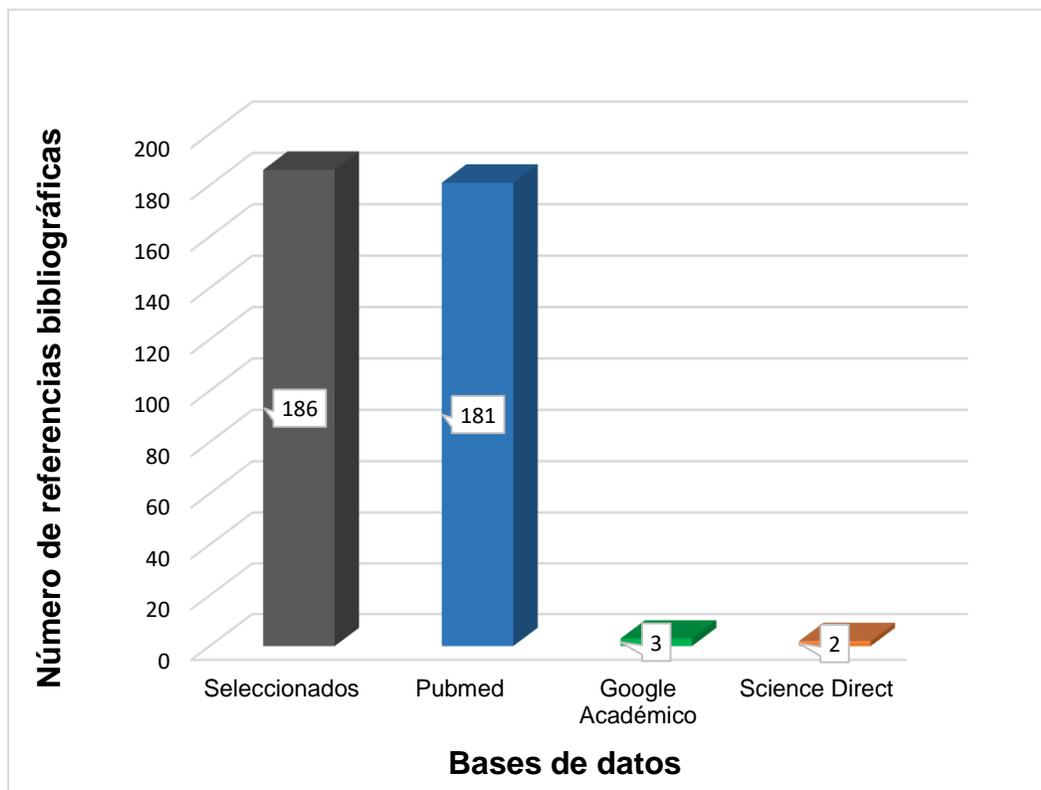
Esquema 1. Aplicación de los criterios de selección.



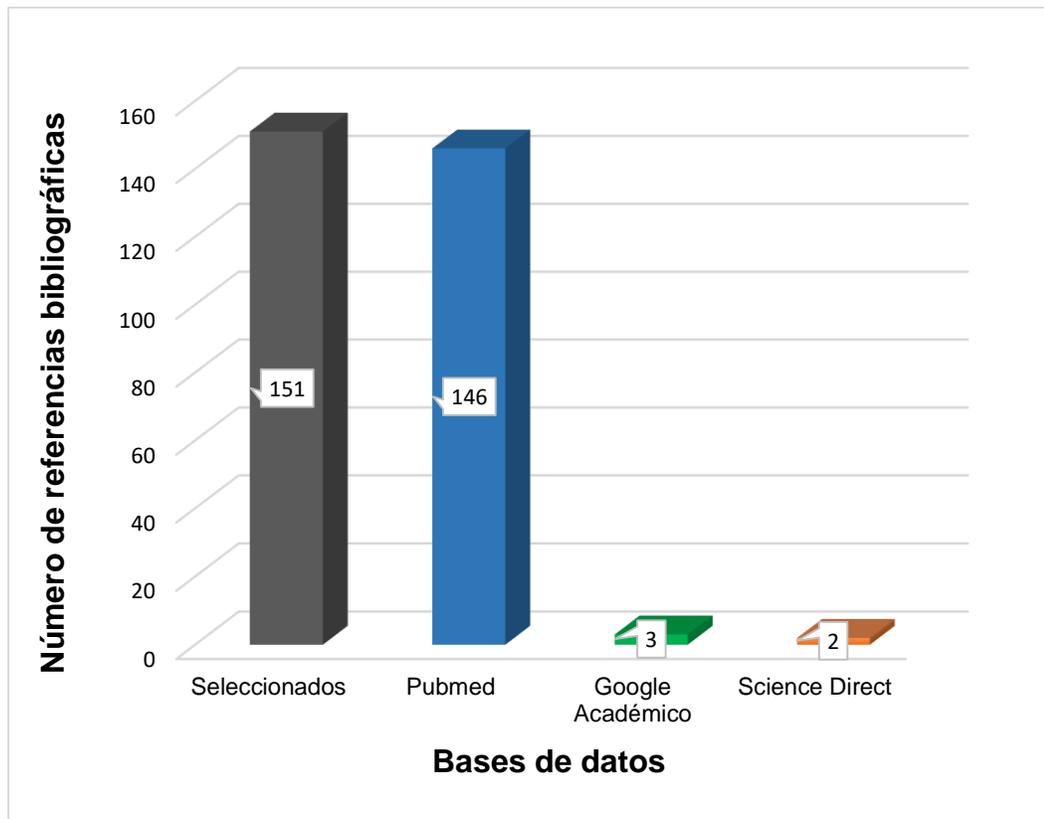
Fuente: propia de autores

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La revisión bibliográfica sistemática arrojó un total de 186 referencias, de las cuales 35, no cumplieron con el criterio de inclusión en cuanto a la ventana de observación, la cual se estableció en un rango de 10 años (2012 – 2022). En las gráficas 1 y 2, se evidencian los resultados de la búsqueda bibliográfica, mostrando en estas, los motores de búsqueda utilizados (Pubmed, Google Académico y Science Direct) en la adquisición de los textos analizados, tanto los que cumplieron con el criterio de inclusión de acuerdo a la ventana de observación, como los que no.

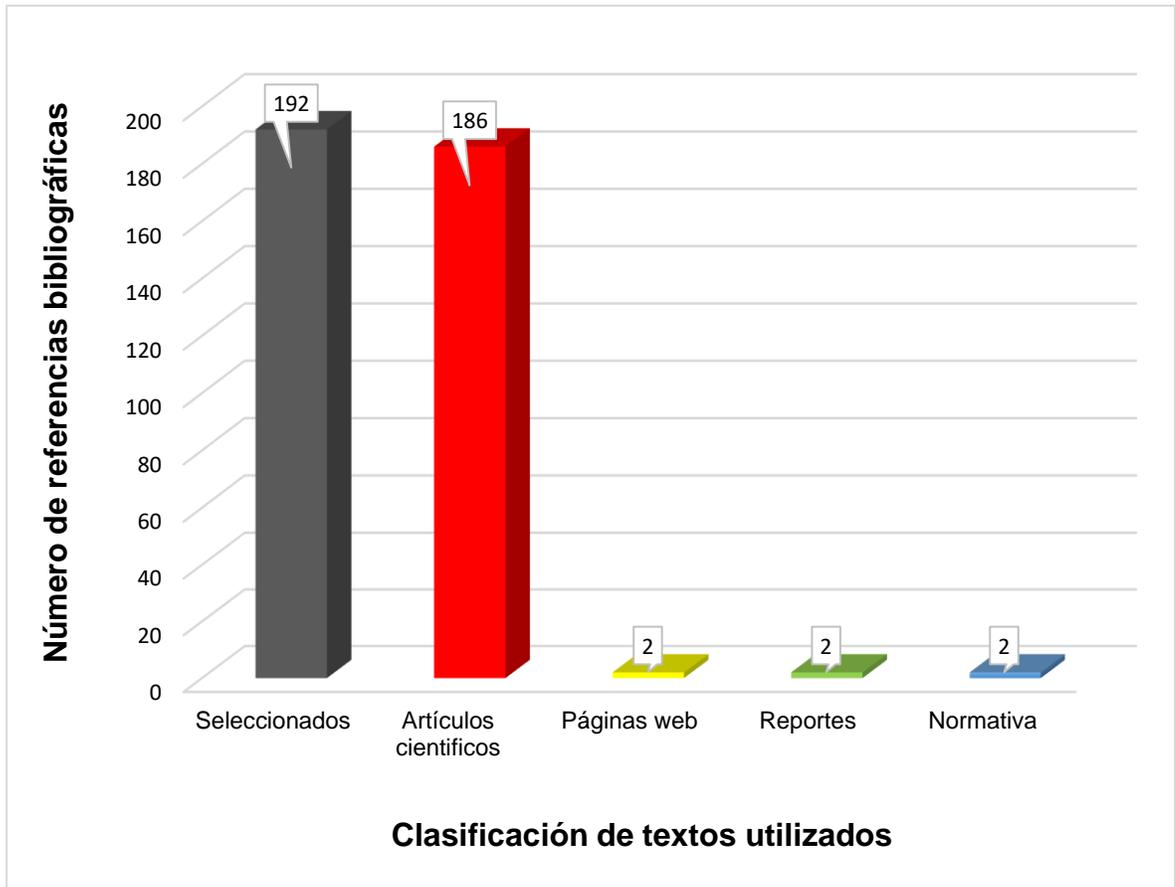


Gráfica 1. Número de artículos científicos según la base de datos consultada. Fuente: Elaboración propia.



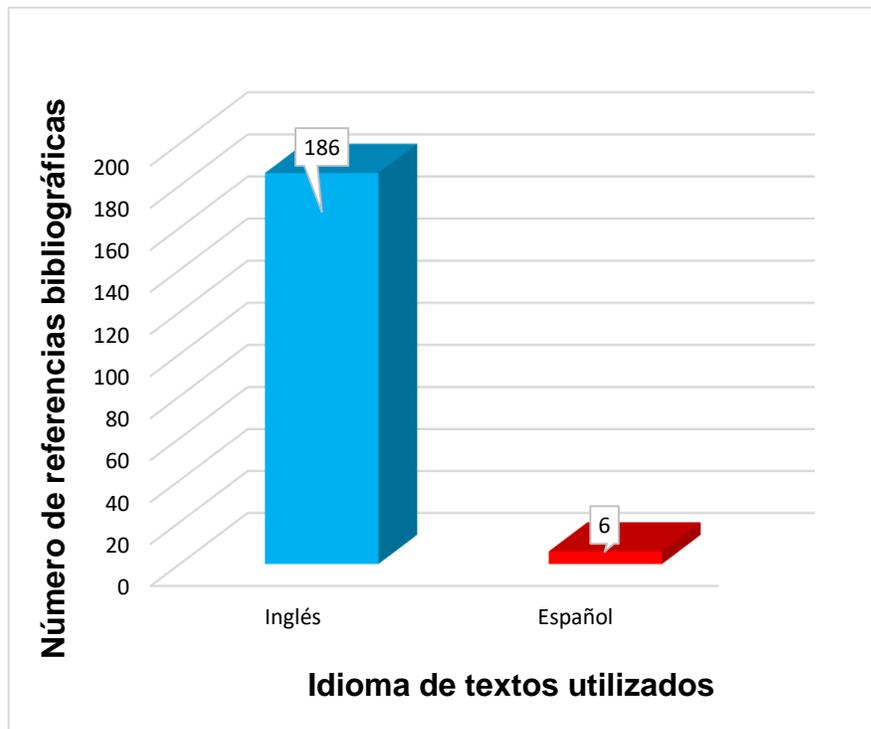
Gráfica 2. Número de artículos científicos que cumplen la ventana de observación según la base datos consultada. Fuente: Elaboración propia.

Asimismo, se detalla en la gráfica 3 el número de textos utilizados en esta revisión bibliográfica, según la clasificación de cada uno de ellos como libros, artículos científicos, tesis, etc.



Gráfica 3. Número de referencias bibliográficas utilizadas con base a su clasificación de búsqueda. Fuente: Elaboración propia.

De igual forma, se muestra en la gráfica 4, el número de fuentes de información encontradas para la elaboración de este documento, tanto en el idioma inglés como en el idioma español.

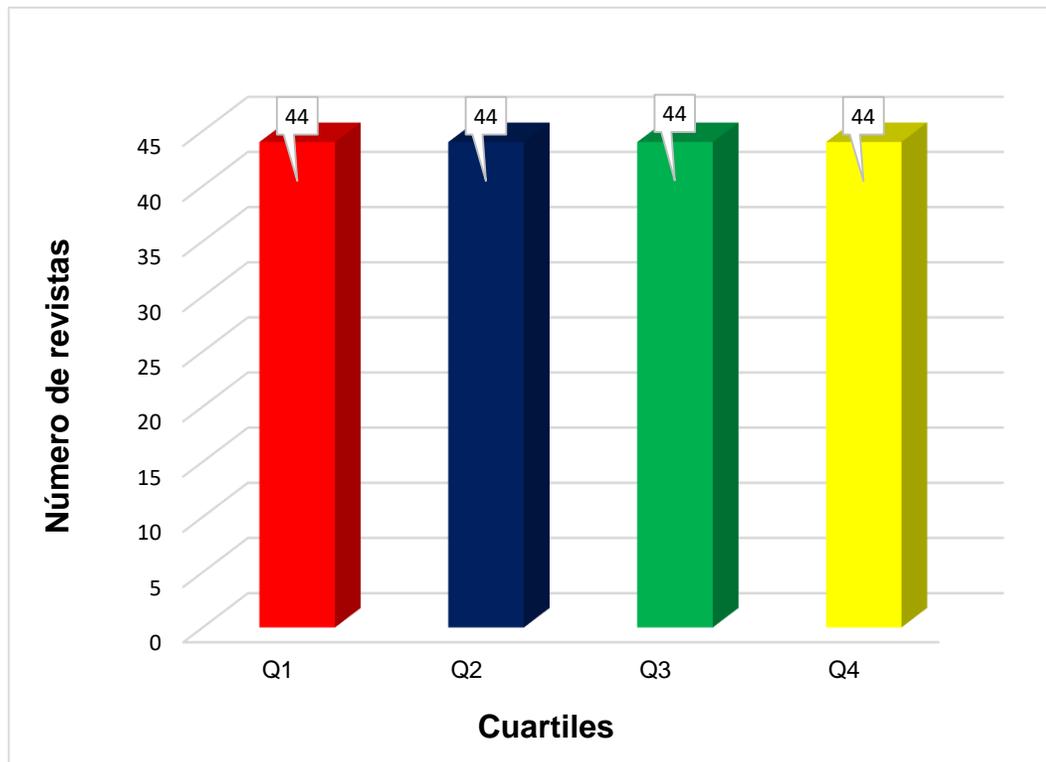


Gráfica 4. Número de referencias bibliográficas utilizadas según su idioma de redacción. Fuente: Elaboración propia.

2.1 Factor de impacto

De acuerdo a la clasificación en cuartiles desde el Q1 (primer 25,3 % de las revistas del listado), Q2 (del 25,3 al 50,6 %), Q3 (del 50,6 al 75,3 %) y Q4 (del 75,3 al 100%) se evaluó el factor de impacto de los artículos científicos en estudio con el fin de respaldar la repercusión que tiene cada una de las revistas y brindar así una excelente confiabilidad de la información analizada en este trabajo de investigación, consultando el factor de impacto de cada revista científica abordada en esta investigación en la base de datos “Scimago Journal & Country Rank”.

De este modo, se logró obtener 176 artículos científicos con factor de impacto dentro del criterio establecido ($\geq 1,5$), detallando en la gráfica 5, el número de revistas utilizadas con base al cuartil asociado con su factor de impacto.

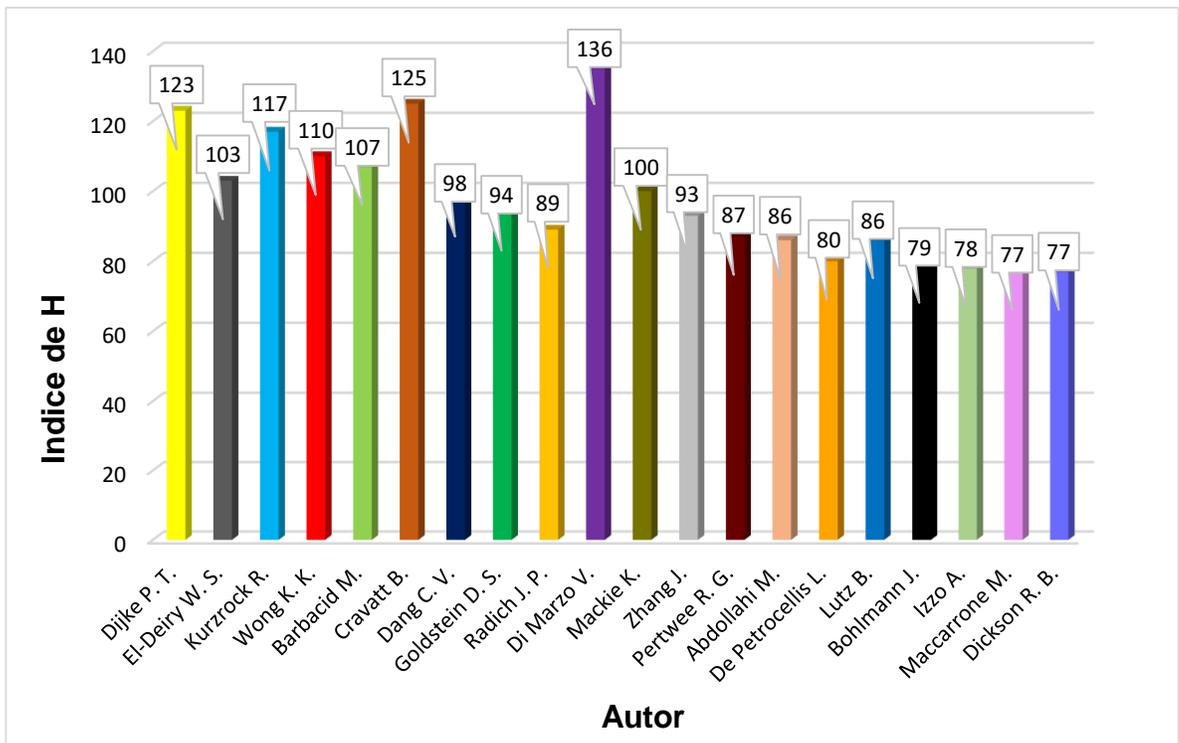


Gráfica 5. Número de revistas consultadas utilizadas en la monografía, con base al cuartil ligado a su factor de impacto. Fuente: Elaboración propia.

Cabe resaltar que los artículos científicos extraídos de revistas con factor de impacto fuera de los criterios de inclusión establecidos ($\geq 1,5$) (los cuales fueron 10) se tuvieron en cuenta, ya que aportaron material conceptual veraz y de calidad al presente proyecto.

2.2 Índice de H

A través de la base de datos Scopus se evaluó el índice H de los autores principales de cada artículo científico, con el fin de medir con eficacia la calidad del investigador. Presentando en la gráfica 6 el índice H de los 20 autores más relevantes por su aporte literario en este trabajo de las 151 referencias bibliográficas disponibles en total dentro de la ventana de observación de 10 años.



Gráfica 6. Índice H asociado a los 20 autores más relevantes de los artículos científicos consultados en la monografía. Fuente: Elaboración propia.

3. SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN

3.1 CAPÍTULO I: SEÑALIZACIÓN CELULAR EN CÁNCER

El cáncer a lo largo del tiempo se ha convertido en una de las patologías con mayor mortalidad en el mundo y esto debido que se trata de un proceso por el cual las células normales se transforman en células malignas. Donde dicha transformación progresiva se originaba por alteraciones en el material genético (mutaciones) [32]. Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva esta mutación (clones). Posteriormente, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permite generar distintos clones. Estos presentan mayores capacidades de sobrevivida y crecimiento, ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que permite generar un clon neoplásico persistente. Normalmente, las células del sistema inmune son capaces de eliminar a estas células tumorales, en un proceso denominado inmunovigilancia tumoral. Sin embargo, algunos de estos clones pueden adquirir nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y se desarrolla una neoplasia [33-34]. Todas estas mutaciones se generan por la activación y cumplimiento de diferentes vías de señalización, las cuales desencadenan la aparición de distintos tipos de cáncer

3.1.1 Vía de señalización RTK / Ras

Los receptores de proteínas tirosina-quinasa (RTKs) producen una señal mitogénica a través de la activación del gen Ras, oncogén frecuentemente activado por mutaciones puntuales en diversos tumores humanos, incluyendo vejiga y próstata [47]. Varias proteínas tirosin-quinasa (TQ) se activan en las células tumorales y dirigen el crecimiento y progresión del tumor. Por lo tanto, el bloqueo de proteínas TQ representa un enfoque racional para el tratamiento antitumoral. Se ha demostrado que varios receptores de proteínas TQ, como el del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), factor de crecimiento similar a la insulina (IGFR), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), factor de crecimiento fibroblástico (FGFR), y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR), se sobreexpresan en tumores vesicales y/o de prostáticos [48]. Ilustración 2.

El análisis genómico integral del cáncer revela que, en su conjunto, la desregulación de las proteínas TQ Ras-Raf-Mek, son una vía clave en el cáncer [49]. Resultados en tumores sólidos con modelos específicos, muestran que esta vía juega un papel

central no solo en la regulación de los procesos celulares normales involucrados en la proliferación, el crecimiento y diferenciación, sino también en la oncogénesis [50].

Las mutaciones activadoras de RTK y sus efectos posteriores, son comunes en la leucemia mieloide aguda (LMA). Se realizaron análisis mutacionales de FLT3, c-kit, c-fms, receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), (Flt-1, KDR [receptor del dominio de quinasa]) y genes Ras en un grupo de 91 pacientes pediátricos con LMA tratados en ensayo clínico CCG-2891 del Children's Cancer Group. El 46% de los pacientes presentaba mutaciones activadoras de los genes FLT3 (24,5%), c-kit (3%) o Ras (21%). Lo que indica que las mutaciones activadoras en la vía de señalización RTK / Ras son comunes en la LMA pediátrica y su presencia puede identificar una población con mayor riesgo de mal pronóstico que puede beneficiarse del trasplante alogénico de medula ósea [51-52].

Una pequeña proteína de unión a guanosintrifosfato (GTP), denominada ras, es la molécula que actúa como transductor inicial y común de la señal iniciada tras la activación de los receptores de membrana. Ras se comporta como un interruptor bimodal, con dos estados conformacionales, uno activo y otro inactivo. La conformación activa produce la activación de la MAP-quinasa-quinasa-quinasa, conocida también como RAF. A su vez, RAF activa, mediante fosforilación, la MAP-quinasa-quinasa o MEK. Finalmente, MEK activa la MAP-quinasa o ERK. Por lo tanto, la estructura básica de MAPK está formada por un módulo de tres cinasas (RAF, MEK y ERK) dependiente de la proteincinasa que se activan de manera secuencial. Mientras que RAF y MEK son de localización citoplásmica, ERK tiene la capacidad de trasladarse al núcleo, y ahí puede fosforilar directamente un gran número de factores de transcripción como c-jun o c-Myc. [48]. Ilustración 2

3.1.2 Vía de señalización ROS

Las especies reactivas de oxígeno (ROS), son un grupo de radicales y derivados del oxígeno, que pueden promover o inhibir la muerte de las células cancerosas a través del estrés oxidativo [53].

Se ha detectado el aumento de la producción de ROS en varios cánceres, lo que se ha relacionado con la activación de la señalización protumorigénica, lo que mejora la supervivencia, la proliferación celular e impulsa el daño al ADN generando inestabilidad genética. En contra de la intuición, las ROS también pueden promover la señalización antitumorigénica, iniciando la muerte de las células tumorales inducida por estrés oxidativo [54].

La señalización anti-tumorigénica de ROS puede dirigirse como terapia en el cáncer, mediante el aumento de la producción de niveles de ROS a niveles tóxicos y el agotamiento de la capacidad del sistema antioxidante, permitiendo la inducción a muerte celular programada [55].

Estudios *in vivo* realizados en el desarrollo de una estrategia de terapia de inducción mecánico-térmica (MTIT), para un aumento programable de los niveles de ROS en las células cancerosas, mediante el ensamblaje de nanocubos magnéticos integrados con campos magnéticos alternos, revelan la eficacia de MTIT para la erradicación eficaz del glioma y el cáncer de mama [54].

3.1.3 Vía de señalización Nrf2

El factor de transcripción Nrf2 está estrechamente regulado por la proteína represora, Keap1 (proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch), en el citoplasma. Este factor de transcripción Nrf2 activa la transcripción de varios genes citoprotectores, implicados en la protección contra el cáncer [56].

La activación de Nrf2 regula diversos conjuntos de enzimas para la desintoxicación de carcinógenos químicos y confiere protección contra la carcinogenicidad, mutagenicidad y otros tipos de toxicidad. Varios estudios han demostrado que Nrf2 protege contra el estrés oxidativo, los agentes quimioterapéuticos y la radioterapia. Sin embargo, la disrupción de Nrf2 ha permitido que las células se conviertan en carcinógenos, lo que conduce a la progresión de la inflamación y, finalmente, a la formación de cáncer. Esta acción dual de Nrf2 se ha denominado espada de doble filo con respecto a los beneficios o riesgos del Keap1-Vía de Nrf2 en las células [57].
Ilustración 2.

La expresión excesiva de Nrf2 conduce a la supervivencia de células tanto normales como cancerosas. Por lo tanto, se requiere el equilibrio de la expresión del gen Nrf2 aguas abajo para obtener los beneficios clínicos y con menos efectos secundarios. En este contexto, el desarrollo de inhibidores de Nrf2 es un desafío para el tratamiento del cáncer [58].

3.1.4 Factores de crecimiento

3.1.4.1 Vía de señalización factor de crecimiento transformador beta (TGF- β)

La activación de la vía de señalización de TGF- β induce una potente detención del ciclo celular en células no cancerosas sanas y en células cancerosas en etapa temprana, lo que sugiere que esta vía juega un papel importante en la supresión de tumores. Sin embargo, la expresión elevada de TGF- β y la activación de la señalización intracelular iniciada por el receptor de TGF- β se observa en muchos cánceres [59]. Curiosamente, la estratificación en pacientes basada en estudios de expresión génica revela una alta actividad de la vía TGF- β en cohortes con el peor pronóstico. En consecuencia, la activación de esta vía en las células cancerosas puede inducir la transición epitelial a mesenquimatoso (EMT) en la que las células epiteliales, pierden su polaridad apicobasal y adhesión célula-célula, y adquieren características de motilidad de células mesenquimales. La adquisición transitoria de un estado mesénquico maligno es clave para la migración de las células tumorales, pero no para el crecimiento metastásico en sí mismo [60]. Ilustración 2.

3.1.4.2 Vía de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

El EGFR, una glicoproteína transmembranal, miembro de la superfamilia de receptor tirosina quinasa ERBB. En entornos patológicos, principalmente en el cáncer de pulmón, mama y glioblastoma, el EGFR es un promotor de la tumorigénesis [61]. Se han desarrollado varias terapias anti-EGFR, como los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de la tirosina quinasa, lo que ha permitido a los médicos identificar y tratar cohortes de pacientes específicas [62].

Estos comparten una secuencia de distintos mecanismos de acción, en la cual la ruta de señalización más conocida y mejor caracterizada de las iniciadas por el EGFR activado es la vía Ras/MAPK, que parece ser imprescindible para la proliferación celular mediada por EGF. Otra vía importante tras la activación del EGFR es la del PI3K (fosfatidil inositol 3 quinasa), la cual genera señales de supervivencia celular y previene la apoptosis [62]. Ilustración 2

3.1.4.3 Vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF) es el principal mediador de la angiogénesis, además, contribuye al crecimiento y la metástasis del cáncer. Se ha informado la sobreexpresión de los niveles de VEGF en cáncer de pulmón [63].

VEGF juega un papel importante en el sostenimiento del desarrollo y la progresión del cáncer de pulmón y podría representar un objetivo atractivo para las estrategias terapéuticas. Además, en el cáncer de pulmón, el VEGF representa una importancia muy alta en el establecimiento de un suministro vascular dentro del tumor [64]. Actualmente existen terapias dirigidas para atacar al VEGF, a su receptor, u otras moléculas específicas implicadas en la angiogénesis [64]. Dentro de este grupo de medicamentos se encuentran algunos inhibidores de la angiogénesis como: Axitinib (Inlyta[®]), Bevacizumab (Avastin[®]), Cabozantinib (Cometriq[®]), Everolimus (Afinitor[®]), y el Lenalidomide (Revlimid[®]) [65].

3.1.5 Vía de señalización PI3K/AKT

El fosfatidilinositol quinasa 3-(PI3K), es la coordinadora crucial de la señalización intracelular en respuesta a los estímulos extracelulares, su sobreactivación es uno de los eventos más comunes en los cánceres humanos. La vía de señalización PI3K / AKT / mTOR desempeña un papel importante en la regulación de la supervivencia, crecimiento y proliferación celular en el cáncer de ovario [67], así como, la regulación de la metástasis e invasión de las células tumorales, en la carcinogénesis de próstata, [69]. Por otra parte, estudios preclínicos realizados recientemente, muestran que esta vía es de interés en el cáncer de mama triple negativo (TNBC), considerándose un campo clave en el desarrollo de nuevos fármacos [68]. La alta recurrencia de la vía PI3K en el cáncer ha llevado a un aumento en la progresión de los inhibidores de PI3K [66].

La actividad de la PI3K consiste en la fosforilación de fosfoinosítoles de la membrana, transformándolos en 3-polifosfoinosítidos. Esta actividad es regulada negativamente por acción de la fosfatasa PTEN, que es capaz de defosforilar los 3-polifosfoinosítidos [66]. Ilustración 2

3.1.6 Vía de señalización P53

La proteína p53 es uno de los genes supresores de tumores más importantes que con frecuencia muta en cánceres humanos. TP53 (p53) es el gen alterado con más frecuencia en los cánceres humanos, con mutaciones presentes en aproximadamente el 50% de todos los tumores invasivos.

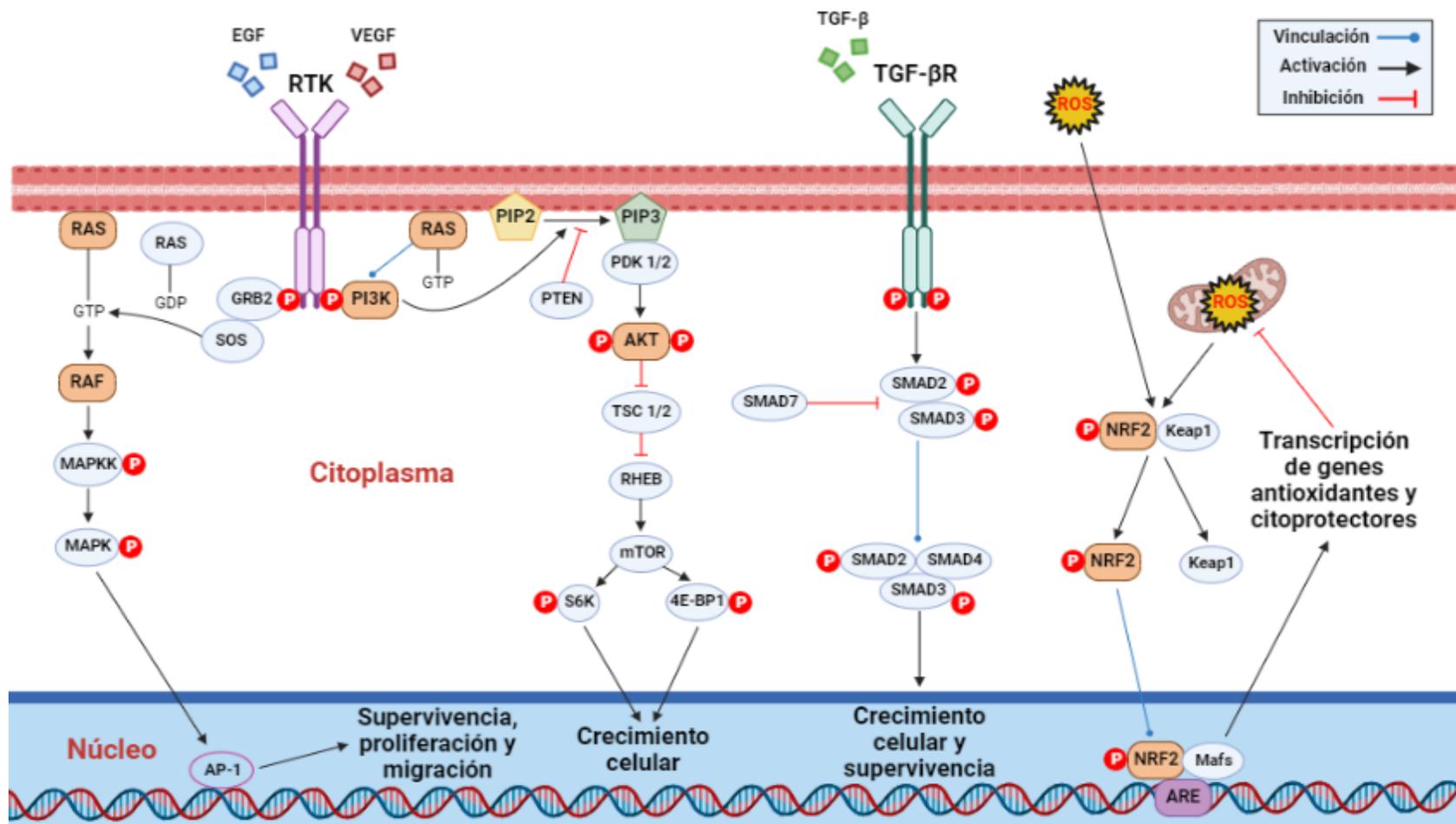


Ilustración 3. Vías de señalización del cáncer RTK/RAS, ROS, NRF2, Factores de crecimiento, PI3K/AKT. La activación de los RTK por los factores de crecimiento como VEGF, EGF y TGF- β activa las vías de señalización celular RAS, PI3K/AKT y las SMADs generando supervivencia, proliferación, migración y crecimiento celular. Por otra parte, la presencia de ROS activa NRF2 generando transcripción de genes antioxidantes y citoprotectores. [Modificado de la referencia 48, 54, 57, 60, 62, 63, 67.]

Sin embargo, en algunos de los cánceres más difíciles de tratar, como los cánceres de ovario serosos de alto grado, los cánceres de mama triple negativos, los cánceres de esófago, los cánceres de pulmón de células pequeñas y los cánceres de pulmón de células escamosas, p53 está mutado en al menos el 80% de muestras. [72].

Generalmente, p53 funciona como un factor de transcripción que se estabiliza y activa por diversas señales de estrés genotóxico y celular, como daño del ADN, hipoxia, activación de oncogenes y privación de nutrientes, lo que conduce a la detención del ciclo celular, apoptosis, senescencia y adaptación metabólica. p53 sigue siendo un objetivo atractivo para la terapia del cáncer [70]. Se han desarrollado estrategias dirigidas a p53 que incluyen terapia génica para restaurar la función de p53, inhibición de la interacción p53-MDM2 ya que, en las células normales, p53 se mantiene a un nivel muy bajo por la proteína MDM2, que interactúa con p53 regulándola. Algunas de estas terapias dirigidas a p53 han entrado en ensayos clínicos [71]. Ilustración 3.

3.1.7 Vía de señalización Wnt

La vía Wnt / beta-catenina es una familia de proteínas que está implicada en muchas funciones celulares vitales, como la regeneración de células madre y la organogénesis. Varias vías de transducción de señales intracelulares son inducidas por Wnt, principalmente la vía dependiente de Wnt / Beta-catenina o vía canónica y la vía no canónica o independiente de beta-catenina; este último incluye la vía Wnt / Ca²⁺ y la polaridad celular planar (PCP) [73]. Ilustración 3

La señalización Wnt es una vía de señalización altamente conservada que desempeña un papel fundamental en la progresión del cáncer. La cascada canónica de Wnt se ha convertido en un regulador crítico de las células madre, por medio de la sobreexpresión de Wnt se podría conducir a la transformación maligna del tejido mamario como se ha comprobado en estudios con ratones [74].

De igual forma, la vía Wnt participa de manera integral en el mantenimiento y el crecimiento de las células madre y células cancerosas en los sistemas intestinal, epidérmico y hematopoyético, por lo cual podría servir para comprender la naturaleza de las señales de autorrenovación [75]. Además, el papel de la señalización de Wnt en la carcinogénesis se ha descrito de manera más prominente para el cáncer colorrectal y de próstata en algunos estudios, pero la señalización de Wnt se observa en muchas más entidades cancerosas [76].

3.1.8 Vía de señalización c-Myc

La oncoproteína c-Myc es un factor de transcripción esencial que regula la expresión de muchos genes implicados en el crecimiento celular, la proliferación y las vías metabólicas. Ilustración 3. Por lo tanto, es de gran importancia la regulación de la actividad de Myc en las células normales, para evitar cambios oncogénicos no deseados. Las células normales se han adaptado de varias formas para controlar los niveles de Myc y estos mecanismos se pueden alterar en las células cancerosas [77]. Se ha informado que la mayoría, si no todos, los tipos de malignidad celular humana tienen amplificación y / o sobreexpresión de este gen, aunque la frecuencia de estas alteraciones varía mucho entre los diferentes estudios [78].

En actuales estudios se ha encontrado que el oncogén c-Myc se expresa de forma aberrante y desempeña un papel clave en la transformación maligna y la progresión del carcinoma hepatocelular (CHC) [79]. Además, el gen c-Myc se desregula con frecuencia en la inflamación y se sobreexpresa en los adenocarcinomas de colon esporádicos y asociados a colitis. Los resultados recientes demostraron que el c-Myc endógeno es esencial para la inducción eficiente de la apoptosis dependiente de p53 después del daño del ADN [80], [81].

3.1.9 Vía de señalización del ciclo celular

El ciclo celular representa la maquinaria molecular mediante la cual se toma una decisión sobre la idoneidad de la división celular e incluye cuatro fases: G₁ (las células determinan si crecer y dividirse o entrar en reposo, G₀), S (replicación del ADN); G₂ (preparación para la mitosis); y M (división de material genético y citocinesis) [82]. Ilustración 3.

Sabiendo que el cáncer es esencialmente una enfermedad de división celular incontrolada. Su desarrollo y progresión suelen estar vinculados a una serie de cambios en la actividad de los reguladores del ciclo celular, una serie de pasos altamente regulados que son orquestados a nivel molecular por proteínas ciclinas específicas que actúan en asociación con quinasas dependientes de ciclina (CDK) [83-84]. Por ejemplo, los inhibidores del ciclo celular evitan que las células se dividan cuando las condiciones no son las adecuadas, por lo que, la reducción de la actividad de estos inhibidores puede promover el cáncer; del mismo modo, los

reguladores positivos de la división celular pueden conducir al cáncer si son demasiado activos [85].

Un estudio ha demostrado que la mutación puntual de CDK4 encontrada en el melanoma humano provoca tumorigénesis en varios tejidos y aumenta la susceptibilidad a la formación de melanoma inducida por carcinógenos [86]. Además, se encontró que ratones transgénicos diseñados para sobreexpresar ciclina D1 en las glándulas mamarias desarrollaron hiperplasia mamaria y carcinomas mamarios [87].

En este sentido se hizo énfasis en el estudio de las principales vías de señalización celular que pueden ser de interés en el tratamiento de los procesos tumorigénicos, ya que por el respaldo de evidencias científicas se determinó que éstas guardan una estricta relación en la progresión de procesos cancerígenos, lo que implica que al comprender su funcionamiento se podría conocer algunas alternativas terapéuticas en distintos tipos de cáncer.

Al profundizar el análisis de la información científica disponible se busca evidenciar si el tratamiento con cannabinoides y la activación de sus receptores CB, permita la regulación de las diferentes vías de señalización, para así confirmarse como en una nueva estrategia terapéutica frente al cáncer. ya que los receptores CB están implicados en la activación e inhibición de estos procesos celulares. Estudios científicos recientes sugieren que el uso de cannabinoides como agentes farmacológicos juega un papel fundamental en la desregulación del ciclo celular y la inhibición de la proliferación en las células cancerosas, a través de la activación de la apoptosis, inducción de la autofagia, inhibición de la capacidad migratoria de células cancerígenas, de la angiogénesis y la transición epitelio mesenquimal (EMT) en diferentes tipos de cáncer.

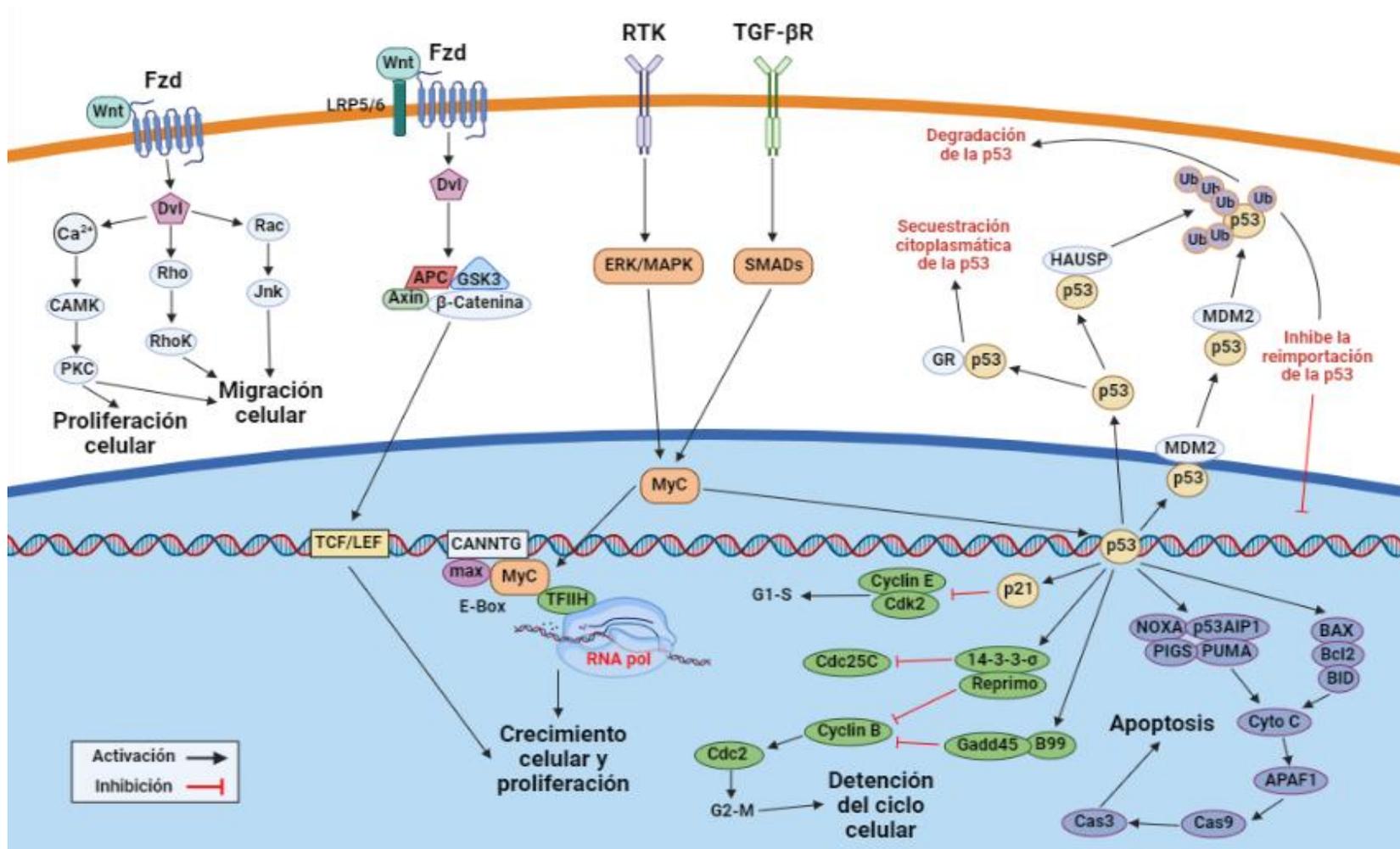


Ilustración 4. Vías de señalización del cáncer proteína P53, WNT, C-MYC, y ciclo celular. La sobreexpresión de la vía de señalización Wnt y c-Myc genera el crecimiento, proliferación y migración celular en diferentes tipos de cáncer. La activación del gen p53 produce la detención del ciclo celular y aumenta la apoptosis. La inhibición de las ciclinas detiene el desarrollo y progresión celular que suelen estar vinculados con los reguladores del ciclo celular. [Modificado de la referencia 71,73, 79, 82.]

3.2 CAPÍTULO II: SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y RECEPTORES CB1 y CB2

3.2.1 Sistema endocannabinoide

Cuando se habla del sistema endocannabinoide (SEC), se hace referencia a una red biológica esencial similar al sistema nervioso central y vital para el buen funcionamiento del organismo [94]. Es decir, el SEC es un sistema de comunicación intercelular, el cual se trata de un sistema de neurotransmisión, aunque es mucho más complejo, ya que se encuentra en otros órganos y tejidos del cuerpo, y no exclusivamente en el cerebro [95], [97].

El SEC en el cuerpo regula funciones esenciales, tales como, presión sanguínea, temperatura corporal, frecuencia respiratoria y niveles de glucosa; por tanto, regula los sistemas corporales para mantener la homeostasis, esta regulación es óptima ya que la mayoría de los agonistas solo viajan en una dirección [94]. En cambio, los cannabinoides son inusuales en el sentido de que pueden viajar en ambos sentidos entre las neuronas. Esto se conoce como bucle de retroalimentación negativa. Es lo que hace que el SEC sea un sistema tan esencial para las formas de vida, le dice al organismo cuándo comenzar un proceso, pero también cuándo dejar de hacerlo [96].

3.2.2 Activación del sistema endocannabinoide

El SEC tiene características que difieren de forma exclusiva de otros sistemas neurotransmisores. En primer lugar, los endocannabinoides actúan como neuromoduladores que inhiben la liberación de otros neurotransmisores, tales como, el ácido gamma amino butírico (GABA) y glutamato (el principal neurotransmisor excitador) [98-99]. Los endocannabinoides son neurotransmisores retrógrados que se liberan desde la neurona postsináptica, como respuesta a un estímulo, en la hendidura sináptica, estimulando receptores cannabinoides sobre la neurona presináptica, y de esta forma, inhibir la liberación de neurotransmisores [100]. Ilustración 4.

El SEC tiene la capacidad de interactuar con múltiples neurotransmisores, tales como, acetilcolina, dopamina, histamina, serotonina, norepinefrina, prostaglandinas y péptidos opioides, siendo esta, la responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos de los endocannabinoides, mientras que los cannabinoides

sintéticos y fitocannabinoides, ejercen su acción por la interacción directa con los receptores cannabinoides [100].

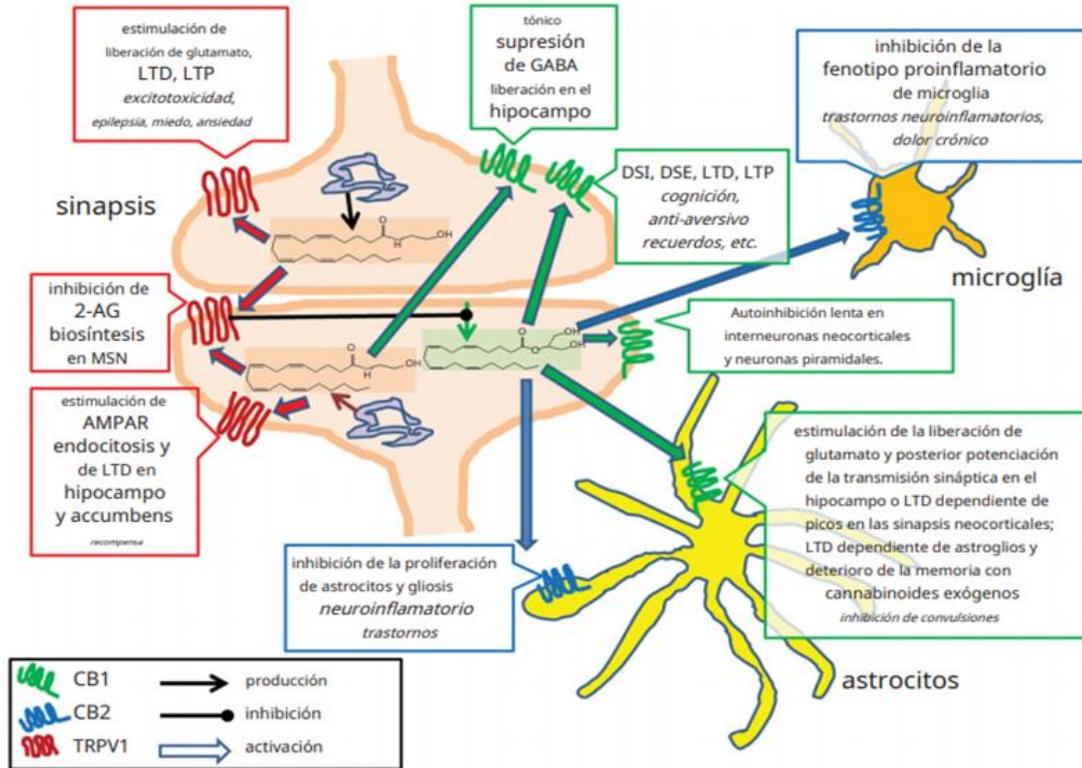


Ilustración 5. Diferentes funciones en diferentes receptores de anandamida cerebral y 2-AG. La anandamida (estructura resaltada en rosa) y 2-AG (estructura resaltada en verde claro) se representan como producidas (flechas marrones delgadas) a partir de membranas intracelulares presinápticas y postsinápticas y de membranas plasmáticas postsinápticas, respectivamente. La anandamida, al actuar en los receptores CB1 presinápticos, puede participar en la supresión 'tónica' de la señalización GABAérgica en cultivos organotípicos del hipocampo, mientras que en el TRPV1 presináptico estimula la liberación de glutamato, participando así en algunas afecciones patológicas (mostradas en cursiva; ver texto). Al actuar en el TRPV1 postsináptico, la anandamida reduce la señalización del glutamato y produce depresión a largo plazo (LTD) estimulando la endocitosis del receptor AMPA (AMPA) o, como se muestra en los MSN del cuerpo estriado, inhibe Biosíntesis de 2-AG y acción retrógrada en los receptores CB1, con posibles consecuencias sobre el control retrógrado mediado por endocannabinoides de DSE y DSI, LTD y LTP. El 2-AG también puede actuar en los receptores CB1 postsinápticos, mediando así la "autoinhibición lenta" de las interneuronas neocorticales. Por último, 2-AG es el agonista probable en el receptor CB1 de los astrocitos, que ha surgido recientemente como el posible mediador de una serie de acciones biológicas enumeradas en la figura, y también en los receptores CB2 de las mismas células. como en la microglía, con fuertes implicaciones para la inhibición de la neuroinflamación y el uso terapéutico potencial en varios trastornos neuroinflamatorios. MSN, neuronas espinosas medianas; LTP, potenciación a largo plazo; AMPA, ácido 2-

amino-3- (3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4il) propanoico; DSE, supresión de la excitación inducida por despolarización; DSI, supresión de inhibición inducida por despolarización [101].

3.2.3 Receptores CB1 y CB2

Los receptores de cannabinoides CB1 y CB2, son los principales objetivos de los cannabinoides endógenos (endocannabinoides) [88], [90]. Estos receptores acoplados a proteínas G desempeñan un papel importante en muchos procesos, incluida la regulación metabólica, dolor, ansiedad, crecimiento óseo y función inmunitaria [102]. Los CB1 y CB2 pueden regularse directamente mediante agonistas o antagonistas, o indirectamente mediante la manipulación del metabolismo endocannabinoide. En los últimos años, se ha hecho evidente a partir de estudios preclínicos que, las terapias que influyen en los receptores de cannabinoides CB1 y CB2, podrían ser clínicamente útiles [103].

Los receptores CB1, son los receptores metabotrópicos que se encuentran con mayor abundancia en el cerebro [104], estos se expresan de forma elevada en el hipocampo, ganglios basales, córtex y cerebelo. Por otra parte, se expresan menos en las amígdalas, hipotálamo, núcleo accumbens, tálamo, materia gris periapeduncular y médula espinal, así como, en otras zonas del cerebro. Los CB1 también se expresan en varios órganos periféricos; por lo tanto, presentes en adipocitos, hígado, pulmones, musculatura lisa, tracto gastrointestinal, células pancreáticas β , endotelio vascular, órganos reproductivos, sistema inmunológico, nervios periféricos sensoriales y nervios simpáticos [89], [93], [100].

La distribución de los receptores CB2 es bastante distinta y principalmente restringida a la periferia, en las células del sistema inmunitario como, por ejemplo, los macrófagos, neutrófilos, monocitos, linfocitos B, linfocitos T y células microgliales [105]. Recientemente se ha demostrado la presencia del receptor CB2 en l fibras nerviosas de la piel y queratinocitos, células óseas como, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, células hepáticas y en las secretoras de somatostatina del páncreas. La presencia de receptores CB2 también se ha demostrado en el sistema nervioso central (SNC), astrocitos, células microgliales y neuronas del tallo cerebral [100].

3.2.4 Otros receptores

Además de los receptores cannabinoides convencionales como el CB1 y CB2, se han descrito otros tipos de receptores CB e isoformas o dianas farmacológicas completamente diferentes de los cannabinoides, por ejemplo, receptor de potencial

transitorio vanilloide 1 (TRPV1), receptor huérfano acoplado a proteína G (GPR), receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR), receptor de potencial transitorio de melastatina 8 (TRPM8), canal TRP vanilloide 2 (TRPV2) y TRP Anquirina 1 (TRPA1). Además de los efectos cannabinoides mediados por el receptor CB (receptores CB1 y CB2), parece que estos procesos también pueden ser independientes del receptor CB (por ejemplo, a través de TRPV1, 5-hidroxitriptamina (5 HT) o receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), entre otros) [29], lo que sugiere que, los mecanismos moleculares subyacentes a la actividad antitumoral de los cannabinoides, son incluso más complejos de lo que se pensaba originalmente [116].

3.2.5 Tipos de cannabinoides y su papel en el sistema endocannabinoide

3.2.5.1 Cannabinoides endógenos

La amplia distribución de los receptores cannabinoides sugiere la presencia de un ligando endógeno o cannabinoide endógeno (endocannabinoide). Esta hipótesis fue validada por la identificación de dos familias de endocannabinoides hace más de diez años. Siendo la primera familia prototípica de endocannabinoides la correspondiente a la anandamida, la amida de etanolamina y el ácido araquidónico, encontrándose en los tejidos, una serie de compuestos similares a estos, que varían en la naturaleza insaturada de ácido graso [101]. Un ejemplo de estos endocannabinoides es la homo- γ -linolenoiletanolamida y la docosatetraenoiletanolamida, los cuales se evidenció que activan los receptores CB1.

La segunda familia de endocannabinoides en importancia, es la correspondiente al 2-araquidonil glicerol (2-AG), siendo este mucho más abundante que la anandamida, en parte debido a su papel no señalizador como intermediario en varias vías metabólicas de los lípidos. Recientemente, se han descrito diferentes amidas de ácido araquidónico tales como N-araquidonil dopamina, serina y glicina. Aunque algunos de estos compuestos tienen actividad en los receptores de cannabinoides, también afectan a muchas otras dianas y su farmacología no se considerará en este estudio [106].

Una diferencia importante entre las familias de 2-AG y anandamida es la eficacia; múltiples estudios con receptores CB1 y CB2 han encontrado que la anandamida es un agonista de baja eficacia, mientras que, el 2-AG es muy eficaz [107]. Curiosamente, según varias medidas, la eficacia de la anandamida en los

receptores CB1 es similar a la del Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), principal componente psicoactivo del cannabis. Esto lleva a la intrigante posibilidad de que los efectos psicoactivos del cannabis y del Δ -9 THC, se deban a una imitación a la acción de la anandamida en los receptores CB1, mientras que, antagonizan las acciones del 2-AG en estos mismos receptores [108].

3.2.5.2 Cannabinoides exógenos

Los cannabinoides exógenos son compuestos estructural y farmacológicamente diversos, se han identificado múltiples cannabinoides en el cannabis, la mayoría pertenecen a una de las 10 subclases o tipos principales, de los cuales, los más abundantes son el cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabidiol (CBD), Δ 9-THC y cannabinol (CBN) [91], [92], [109]. La presencia de cannabinoides varía según la variedad del cannabis y por lo general, se encuentran en una planta solamente tres o cuatro cannabinoides en concentraciones superiores al 0,1%. El Δ 9-THC es el mayor responsable de los efectos farmacológicos del cannabis, incluyendo sus consecuencias psicoactivas, aunque otros compuestos de la planta también contribuyen a estos resultados, especialmente el CBD, un fitocannabinoide no-psicoactivo común en algunas variedades de cannabis y que tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas, ansiolíticas y antipsicóticas [110].

3.2.5.2.1. Δ 9-THC

Presenta propiedades hidrofóbicas por lo que es muy soluble en lípidos, esto hace que su distribución y eliminación en el organismo presenten diferencias con lo descrito para otras drogas de abuso. Los efectos psicoactivos del Δ 9-THC son mediados principalmente por su activación a los receptores CB1, lo que genera una disminución en las concentraciones del segundo mensajero cAMP, a través de la inhibición de la adenilil ciclasa [111].

3.2.5.2.2. Cannabinol (CBN)

Tiene propiedades psicoactivas, que son aproximadamente una décima parte de las descritas para el Δ 9-THC, así mismo, el receptor CB2 presenta mayor afinidad por este cannabinoide, que el CB1. Su actuación sobre el receptor CB2 en esplenocitos y timocitos, al inhibir el adenilato ciclasa, reduce la actividad de la proteína quinasa A y de los factores de transcripción dependientes del AMPc. Esta reducción, implica, a nivel genético, una disminución en la transcripción del gen para la interleuquina-2

(IL-2), generando la disminución de la liberación de IL-2, lo que, podría contribuir a explicar la capacidad inmunomoduladora atribuida a los cannabinoides, dado que esta proteína participa en la regulación de la actividad del sistema inmune [112].

3.2.5.2.3. Cannabidiol (CBD)

Es un cannabinoide prácticamente desprovisto de propiedades psicoactivas, por lo que, se están investigando sus posibles efectos clínicos. Así, el tratamiento con CBD atenúa algunas de las alteraciones psicológicas inducidas por altas dosis de THC, como, por ejemplo, los sentimientos de ansiedad y de pánico [113].

3.2.6 Fisiología de los receptores cannabinoides

La síntesis de los endocannabinoides es un proceso dependiente de calcio y que responde a la demanda, es decir, que los endocannabinoides se sintetizan cuando son necesarios, pero no se almacenan [114]. El aumento del calcio intracelular activa diferentes enzimas como, N-acetiltransferasa, fosfolipasas A, C y D, o diacilglicerol lipasa, que a partir de lípidos de membrana como, la fosfatidiletanolamina, fosfatidilcolina, o diacilglicerol, sintetizan el endocannabinoide correspondiente, posterior, el endocannabinoide es liberado, y se une al receptor CB desencadenando distintos efectos sobre el organismo [115]. *Ver tabla 3*

Tabla 3. Efectos asociados a la activación de los receptores cannabinoides, y receptores implicados. CB1: receptor cannabinoide tipo 1; CB2: receptor cannabinoide tipo 2; VR1: receptor vanilloide [114].

Efectos asociados a la activación de los receptores cannabinoides	
Efecto	Receptor
Sistema nervioso	
Efectos psicoactivos	CB1
Relajación muscular	
Efecto orexígeno	
Efecto antiemético	
Hipotermia	
Analgesia	CB1, CB2?, ¿VR1?
Ojo	
Disminución de la presión intraocular	VR1
Sistema cardiovascular	

Vasodilatación: Hipotensión ortostática, hiperemia conjuntival	CB1 y VR1
Taquicardia refleja	
Efecto antiagregante	CB1
Sistema respiratorio	
Broncodilatación	CB1
Tracto gastrointestinal	
Disminución de la secreción glandular	CB1
Reducción del peristaltismo	
Sistema endocrino	
Disminución de liberación de hormonas sexuales	CB1
Aumento de liberación de hormonas de estrés	
Alteración del metabolismo de la glucosa	
Reducción del número y la motilidad de los espermatozoides	CB1, CB2
Sistema inmunitario	
Efecto inmunomodulador	CB2, ¿VR1?

Fuente: propia de autores

3.3 CAPIÍTULO III: MECANISMOS ANTITUMORALES DE LOS RECEPTORES CB1 Y CB2

El *cannabis sativa* L. (Cannabaceae) se ha utilizado en la medicina tradicional durante casi 5000 años, en la última década, ha habido un creciente cuerpo de evidencia de que los cannabinoides pueden tener un papel en la terapia del cáncer [117]. La evidencia de los sistemas de cultivo celular y de modelos animales ha demostrado que el THC y otros cannabinoides pueden inhibir el crecimiento de algunos tumores mediante la modulación de las vías de señalización que conducen a la detención del crecimiento y la muerte celular, así como, por la inhibición de la angiogénesis y metástasis. Desde finales de la década de 1990, se ha demostrado que varios cannabinoides derivados de plantas (THC y CBD), sintéticos (WIN-55,212-2 y HU-210) y endógenos (anandamida y 2-araquidonoilglicerol), ejercen efectos antiproliferativos de una amplia variedad de células tumorales que han demostrado ser sensibles a la inhibición del crecimiento inducida por estos cannabinoides, donde incluyen al glioma, epiteloma de tiroides, leucemia / linfoma, neuroblastoma, melanoma, endometrial, mama, adenocarcinoma, colorrectal, pancreático y carcinomas de próstata [118].

El papel que juegan los receptores CB1 y / o CB2 para el efecto antitumoral se ha demostrado mediante varios enfoques bioquímicos y farmacológicos, y se observó que los efectos acumulativos de la señalización del receptor de cannabinoides en el control del destino celular tienen implicaciones importantes en el potencial de los cannabinoides para regular crecimiento de células tumorales [119].

3.3.1 Base molecular para el tratamiento del cáncer con Cannabinoides

3.3.1.1 El papel del sistema endocannabinoide en el cáncer

El sistema endocannabinoide se ha colocado en el centro de atención contra el cáncer en la última década. La inmensa carga de datos publicados sobre su doble función tanto en la tumorigénesis, como en la inhibición del crecimiento tumoral y la diseminación metastásica, ha transformado los receptores cannabinoides CB1 y CB2, y otros miembros del sistema endocannabinoide, en nuevos y atractivos objetivos para el tratamiento de varios subtipos de cáncer. Aunque el uso clínico de los cannabinoides se ha documentado ampliamente en el entorno paliativo, los ensayos clínicos sobre su aplicación como medicamentos contra el cáncer aún están en curso [120].

Los mecanismos implicados en la regulación del sistema endocannabinoide (SEC), así como, los procesos que regula, incluyen prácticamente todas las vías

importantes en la biología del cáncer. Por tanto, no es una cuestión de casualidad que los componentes del SEC puedan ejercer efectos antiproliferativos, proapoptóticos, antiangiogénicos, antimetastásicos y antiinflamatorios, según el tipo de tumor y el entorno específico [121]. Los receptores de cannabinoides y endocannabinoides generalmente están regulados al alza en los tumores y sus niveles de expresión pueden estar relacionados con la agresividad del tumor. Estos datos implican que una sobreactivación de SEC podría ser un factor protumorigénico, pero considerando la complejidad de este sistema, los efectos que induce dependen de muchos factores. Las diversas implicaciones del SEC en diferentes tipos de cáncer se han revisado en la *Tabla 4* [122].

Diferentes tipos de células tumorales pueden sobreexpresar receptores CB1 y / o CB2 y, como tales, son muy atractivos para varios enfoques contra el cáncer. Existen informes de que la activación de receptor CB conduce a la apoptosis de las células tumorales y la inhibición de su diseminación, a través de la regulación de las vías RAS / MAPK y PI3K-AKT, la síntesis de ceramidas inducida por TNF α , genes relacionados con el estrés del retículo endoplásmico, muerte celular dependiente de COX-2, inhibición de la neoangiogénesis y muchos otros mecanismos propuestos [123].

El papel del SEC también fue indicado por algunos estudios, en donde se encontró que la regulación positiva de las enzimas degradantes de endocannabinoides estaba presente en cánceres humanos agresivos y líneas celulares de cáncer [124]. Además, estudios experimentales demostraron que la activación de los receptores CB por los cannabinoides tiene un efecto antitumoral en la mayoría de los casos, es decir, inhibe la proliferación de células tumorales, induce la apoptosis *in vitro* y bloquea la angiogénesis y la invasión / metástasis tumoral *in vivo* [125].

Tabla 4. Expresión de receptores de cannabinoides (CB) en tipos de cáncer humanos seleccionados.

Tipo de célula cancerosa	Regulación de CB1/CB2	Mecanismos y otras circunstancias relevantes
Cáncer de mama	Expresión elevada del receptor CB2 en tumores de mama HER2+	HER2 induce la expresión de CB2 activando ELK1 (cascada ERK / MAPK); señalización pro-oncogénica activada a través de la tirosina quinasa c-Src
	Presencia de TRPV1 en la línea celular de adenocarcinoma de mama humano (MCF-7)	Los agonistas / antagonistas de TRPV1 inducen una inhibición significativa del crecimiento de células MCF-7
	Expresión elevada del receptor CB1	Se propuso la activación de la vía de señalización Akt. Los niveles elevados de CB1 y FAAH se correlacionan con la gravedad de la enfermedad [126].
Cáncer de próstata	Expresión de los receptores CB1 y CB2 significativamente mayor en el cáncer de próstata humano	La presencia de TRPV1 y TRPA1 en todas las células de cáncer de próstata (excepto las células LNCaP), TRPV2 solo en células DU-145 y PC-3, TRPM8 en líneas celulares de próstata dependientes de AR (por ejemplo, LNCaP) [127].
		Se ha informado de la expresión de GPR55 en líneas celulares PC-3 y DU-145, que median los efectos de LPI [127].
Carcinoma hepatocelular	Sobreexpresión de receptores CB1 y CB2	La sobreexpresión de los receptores CB1 y CB2 se asoció con un mejor pronóstico [128].
Cáncer de pulmón de células no microcíticas		Activación de la vía de señalización de Akt, indujo la expresión y actividad de MMP9 [129].
Cáncer de páncreas	Receptores CB1 y CB2 expresados en células cancerosas normales y de páncreas (mayor expresión de CB1)	Los cannabinoides promovieron la apoptosis a través del receptor CB2 (vía dependiente de ceramidas) [130].
Melanoma	CB2 se sobreexpresa en tejidos y líneas celulares de melanoma humano	No reportado [131].

3.3.2 Vías de señalización de los receptores CB1 y CB2 sobre la progresión del cáncer

3.3.2.1 Señalización de los receptores CB1 y CB2 en el ciclo celular

Varios estudios han demostrado que los cannabinoides median la desregulación del ciclo celular y la inhibición de la proliferación en las células cancerosas. En el cáncer de próstata el WIN 55,212-2 un cannabinoide sintético, a través de la activación del receptor CB2 inhibe la progresión del ciclo celular en líneas celulares andrógeno-independientes DU145 y PC3 en cáncer de próstata, provocando una acumulación de células en la fase G1 y una disminución de células en la fase S del ciclo celular [132].

Por otra parte, las células tratadas con el cannabinoide sintético WIN 55,212-2 mostraron un aumento significativo en la expresión de la proteína p27 y una disminución del gen Cdk4, lo que sugiere que la desregulación del ciclo celular está mediada por la subunidad inhibidora de Cdk en la fase G0-G1. El tratamiento con WIN 55,212-2 involucra la vía celular de la proteína p27 y la regulación negativa de Cdk4 resultó en la fosforilación e inactivación de pRb, lo que sugiere que los cannabinoides podrían detener la progresión del ciclo celular mediante la inhibición de los factores de transcripción necesarios para la progresión de células a través de la fase G1 [133].

De igual forma, en una línea celular de cáncer gástrico humano, el cannabidiol (CBD), un modulador alostérico negativo de la actividad de los receptores CB1 y CB2, detuvo el ciclo celular en la fase G0-G1 y aumentó significativamente los niveles de expresión del gen mutado de la proteína ataxia telangiectasia (ATM), proteína p53, p21, CDK2 y ciclina E [134].

El THC, mediante la activación del receptor CB2, también redujo la progresión del ciclo celular en cáncer de mama, determinando paradas del ciclo celular en la fase G2-M, por reducción de la cinasa dependiente de ciclina 1 (también conocida como Cdc2 o Cdk1) e inducción de síntesis de especies reactivas de oxígeno (ROS), provocando la muerte celular. También se ha evaluado el efecto del THC sobre la progresión del ciclo celular, solo o en combinación con CBD, en cáncer de mieloma múltiple (MM) [134]. Además, la anandamida o araquidonoiletanolamida (AEA) inhibió la progresión del ciclo celular deteniendo la transición G1-S, en las células de cáncer de mama humanas (EFM-19) sensible a la prolactina [135].

Por otra parte, en una línea celular de carcinoma de mama humano, AEA, a través de la activación del receptor CB1, causó la inhibición de la síntesis de AMPc y la detención del ciclo celular en la fase G1 / S, mientras que, la activación de receptores CB2 por el THC detuvo las células en la fase G2-M [138]. Recientemente se observó que la AEA provocó, por un mecanismo independiente del receptor, una detención en la fase G2-M en células St-T1b (línea celular endometrial humana), a través de la inhibición de la vía Akt [133]. Ilustración 5.

En estudios actuales la detención del ciclo celular se convierte en un mecanismo molecular específico luego de la activación de los receptores CB1 y CB2, ya que los cannabinoides inhiben la progresión del ciclo celular a través de la disminución de complejos ciclina-CDK, cAMP, la vía de señalización PI3K / Akt, y la producción de ROS demostrando que los cannabinoides juegan un papel importante en la regulación del ciclo celular lo cual los hace prometedores en la generación de nuevas terapias antitumorales.

3.3.2.2 Señalización de los receptores CB1 y CB2 en la apoptosis

Los cannabinoides activan la apoptosis a través de los receptores CB1 o CB2. Nuevas pruebas informan que el CBD promovió la muerte celular en varias líneas celulares cancerosas gástricas AGS, MKN45, SUN638 y NCI-N87. El CBD indujo la muerte celular apoptótica al suprimir al inhibidor de apoptosis ligado al cromosoma X (XIAP), aumentando significativamente la ubiquitinación de XIAP, la cual es regulada por la proteína Smac. Tras el tratamiento con CBD, la proteína Smac es translocada de la mitocondria al citosol uniéndose al XIAP para aumentar su ubiquitinación, y de esta forma, inducir la apoptosis. [137].

El tratamiento con CBD en la línea celular SGC-7901 aumentó los niveles de las proteínas caspasa-3 y caspasa-9 escindidas, lo que posteriormente indujo la muerte celular por apoptosis. En este estudio se demostró, que el CBD aumentó los niveles de expresión de Bax y disminuyó los de las proteínas Bcl-2, provocando una reducción de la relación de Bcl-2 / Bax, lo que, a su vez, determinó un aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial y una disminución del potencial transmembrana mitocondrial, permitiendo así, la liberación de citocromo C en el citosol [138]. Ilustración 5.

Por otra parte, se demostró que el CBD induce la apoptosis en células HCT116 y DLD-1 humanas a través de la escisión de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), caspasa-3, caspasa-8 y caspasa-9. Se informó que Noxa, un miembro proapoptótico que pertenece a la familia de proteínas Bcl-2, es importante para la

apoptosis inducida por CBD en líneas celulares cáncer colorrectal (CRC). Los resultados demostraron que el tratamiento con CBD aumentó los niveles de Noxa de una manera dependiente de la dosis y el tiempo, lo que provocó la producción de ROS, generando aún más la apoptosis. Por tanto, ROS inducido por CBD, induce el estrés de retículo (ER), permitiendo la activación de Noxa [139].

De igual forma, otros estudios comprobaron que el THC, a través de la activación del receptor CB1, inhibió las vías de señalización de PI3K / Akt y RAS/MAPK / ERK asociada a la supervivencia en líneas celulares de CRC, así mismo, en células T humanas de leucemia, el THC inhibió la señalización de ERK y Akt [137].

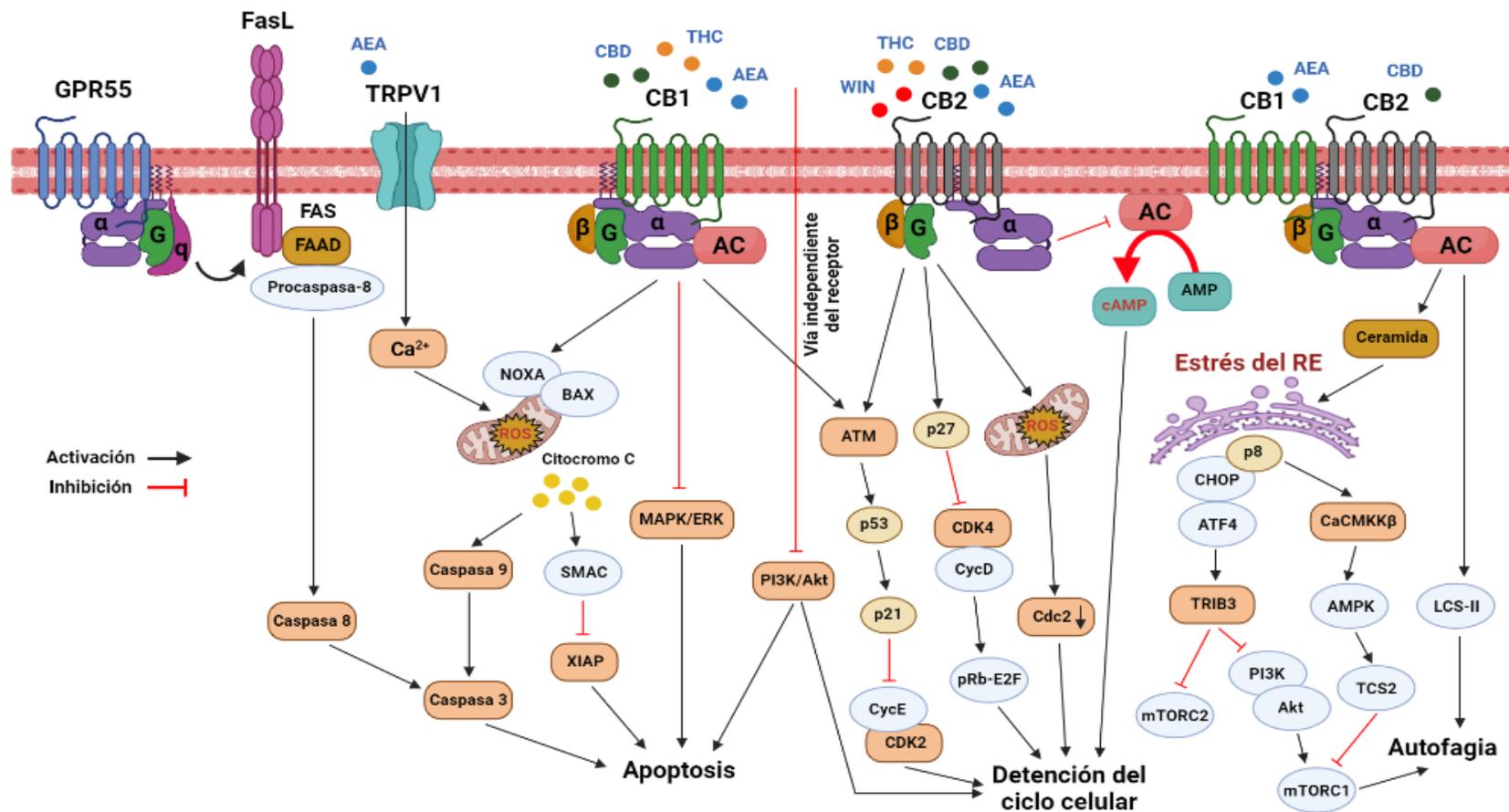


Ilustración 6. Representación esquemática de los principales mecanismos mediados por cannabinoides sobre apoptosis, detención del ciclo celular y autofagia. Los cannabinoides inhiben la progresión del ciclo celular (\downarrow complejos ciclina-CDK, \downarrow cAMP, \uparrow ROS, \downarrow PI3K / Akt), pueden inducir apoptosis (ROS \uparrow , caspasa 8-9 \uparrow , MAPK / ERK \downarrow , PI3K / Akt \downarrow) y autofagia (Ceramida \uparrow , Estrés del RE \uparrow , mTORC1 / 2 \downarrow , LC3-II \uparrow) por activación de los receptores cannabinoides CB1 o CB2, pero también puede ser inducida por mecanismos independientes de los receptores CB1 y CB2 [133]. [Modificado de la referencia 132, 133, 134, 137, 144, 147].

Un estudio en una línea celular de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo (ER+) y con receptor de estrógeno negativo (ER-), demostró que el CBD inhibió su supervivencia e indujo la muerte celular por apoptosis de una manera dependiente de la concentración, en comparación con células epiteliales mamarias no malignas (MCF-10A). Esta muerte celular inducida por el CBD se produjo a través de la activación de la caspasa-8, la translocación de BID a las mitocondrias, la liberación del citocromo c y SMAC en el citosol, así como, el aumento de los niveles de Fas-L, lo que sugiere la hipótesis de que el CBD aumentó la muerte celular a través de la activación de la vía apoptótica intrínseca en estas células. Así mismo, el CBD mejoró la generación de ROS, sugiriendo que ROS juega un papel crítico en la apoptosis inducida por CBD [140].

Diversas investigaciones han demostrado que la combinación CBD, THC, CBG y CBN promueven el bloqueo del ciclo celular en la fase G2 de las células de glioma C6 [139]. De igual forma, también se ha detectado que puede producir apoptosis en la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7, resultados lograron evidenciar un aumento significativo en los niveles de la proteína 78 regulada por glucosa, la proteína chaperona del retículo endoplásmico (GRP78), lo que indica que el estrés del retículo endoplásmico podría causar tanto apoptosis como autofagia [141].

Por otra parte, en las células de cáncer de próstata los endocannabinoides N-araquidoniletanolamina (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) a través del receptor CB1 indujeron la apoptosis, provocando un aumento en los niveles de caspasa-3 activada y una reducción en los niveles de Bcl-2. De esta forma, el tratamiento con estos dos endocannabinoides activaron la vía de señalización Erk y al mismo tiempo, produjo una disminución en los niveles de activación de la vía Akt [133], [142].

En este sentido se puede decir que la señalización de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 juegan un papel importante al inducir la apoptosis celular en diferentes tipos de cáncer, mediante el aumento de ROS, caspasa 8-9, y la disminución de MAPK / ERK, y PI3K / Akt como se aprecia en la Ilustración 5 [125], [133].

3.3.2.3 Señalización de los receptores CB1 y CB2 en la autofagia

Se ha demostrado que los cannabinoides pueden inducir autofagia en varias líneas celulares y en modelos murinos de cáncer. El mecanismo más importante por el cual los cannabinoides a través de la activación de CB1 y CB2, causan autofagia es mediante la acumulación de ceramida en las células tumorales, por dos vías diferentes: La primera es la hidrólisis de la esfingomiélin por la enzima

esfingomielinasa, creando así, ceramida. La segunda vía es la síntesis de novo de ceramida por la enzima serina-palmitoil transferasa (SPT) [143].

La acumulación de ceramida en la célula estimula la respuesta al estrés del RE y la activación de diferentes proteínas CHOP, ATF-4 y p8, que promueven la interacción de tribbles pseudoquinasa 3 (TRIB3) con Akt, provocando la inhibición de la vía PI3K / Vía AKT / mTOR [123].

La vía de señalización p8 / ATF4 / CHOP / TRIB3, seguida de la inhibición de la cascada PI3K / AKT / mTOR, es probablemente el mecanismo antitumoral más importante de los cannabinoides [135]. Otra forma de aumentar los niveles de ceramida mediante la inhibición de la vía PI3K / AKT / mTOR, es la activación de la proteína quinasa quinasa beta dependiente de Ca²⁺ + / Calmodulina (CaMKK β) activada por estrés del RE. El siguiente paso es la activación de AMPK, quien fosforila y activa directamente al complejo de esclerosis tuberosa 2 (TSC2), el principal inhibidor directo de mTORC1. Por tanto, la inactivación de mTORC1 conduce a un aumento de la autofagia. Este mecanismo se ha observado en células de carcinoma hepatocelular y células de carcinoma pancreático a través de la activación del receptor CB2 y la inducción de autofagia por AMPK [144].

En otros estudios, luego de un análisis detallado se indicó que el tratamiento con THC conduce a la formación de autofagosomas en líneas celulares de astrocitoma humano y cultivos primarios de células de glioma humano. En conjunto, el tratamiento con THC desencadenó la siguiente cascada de eventos intracelulares: regulación ascendente de la pseudoquinasa tribbles homólogo-3 (TRIB3), relacionada con el estrés del RE, inhibición de mTORC1 e inducción de autofagia, lo que condujo a la muerte apoptótica de células de glioma [145].

Por otra parte, otro estudio demostró que la activación de los receptores CB1 por el cannabinoide AEA indujo la autofagia en un modelo *in vitro*, en la línea celular Caco-2 de adenocarcinoma colorrectal humano, provocando una reducción de los niveles de la proteína reguladora supresora de la señalización de citocinas 3 (SOCS3) [146]. En cambio, en la médula espinal de ratones con encefalomiелitis autoinmune experimental, el agonista cannabinoide sintético HU-308 activó los receptores CB2 y promovió la autofagia, provocando una inhibición de la activación del inflammasoma NLRP3, aliviando así, la patogenia de esta enfermedad en este modelo animal [147]. Ilustración 5.

Considerando los resultados expuestos anteriormente, la autofagia se convierte en un mecanismo molecular específico luego de la activación de los receptores CB1 y CB2, ya que por medio del aumento de la ceramida, el estrés del RE, LC3-II y la

disminución de mTORC 1/2 es posible llegar a tratar diferentes tipos de cáncer, generando así, que los cannabinoides estén implicados como una nueva estrategia terapéutica antitumoral.

3.3.2.4 Señalización de los receptores CB1 y CB2 en la migración

Diferentes estudios han demostrado que los cannabinoides tienen propiedades anticancerígenas al inhibir la capacidad migratoria e invasiva de las células tumorales. WIN55,212-2 (WIN), un potente agonista del receptor de cannabinoides, puede bloquear la capacidad migratoria en células de osteosarcoma al reducir los niveles intracelulares y actividad de las metaloproteasas MMP2 y MMP9. WIN también puede aumentar la liberación de vesículas extracelulares que contienen el MicroRNA 29b-1 (MIR-29b1), el cual cumple un papel importante en la regulación de la proliferación y migración celular. De hecho, las células transfectadas con MicroRNA 29b-1, muestran una migración celular reducida, similar a las células tratadas con WIN. En particular, se ha demostrado que WIN en células de osteosarcoma puede influir en la migración celular de una manera dependiente de MIR-29b1 [148]. Ilustración 6.

Diversas investigaciones han estudiado si el tratamiento de CBD / THC en combinación con otros fármacos quimioterápicos puede actuar de forma sinérgica, lo que podría convertirse en una estrategia terapéutica contra diferentes tipos de cánceres humanos. Es así como, resultados *in vitro* han demostrado que la combinación CBD / THC fue capaz de reducir la migración celular de la línea celular de mieloma múltiple (MM), regulando negativamente la expresión del receptor de quimiocinas (CXCR4) y la glicoproteína de la membrana plasmática CD147 (Figura 2) [134]. De igual forma, el tratamiento con CBD y THC también redujo la expresión de la subunidad $\beta 5$ de la proteína Gi y en sinergia con carfilzomib (CFZ), un inhibidor del proteasoma, indujo la creación de aductos irreversibles con la subunidad $\beta 5$, aumentando la muerte celular en el cáncer de mieloma múltiple (MM) e inhibición de la migración celular [134].

Por otra parte, otro estudio demostró que la combinación del THC y el cannabinoide sintético JWH-133 redujo el crecimiento tumoral y la metástasis pulmonar en ratones, ya que estos cannabinoides modulan la actividad de las metaloproteasas de matriz (MMP), mediante la inhibición de la actividad de la MMP2 y la disminución de la expresión del gen de la MMP9, sabiendo que las MMP regulan las vías de señalización que controlan el crecimiento celular, invasión, inflamación, angiogénesis y la producción de metástasis en diferentes tipos de cánceres [149].

Así mismo, resultados confirmaron que el THC y la 2-metil-2'-F-anandamida (Met-AEA) disminuyeron la invasión de células de cáncer de cuello uterino humano de una manera dependiente del tiempo y una mayor expresión del inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP-1), proteína que desempeña un papel fundamental en la adquisición de la migración y la capacidad invasiva de las células cancerosas [150]. En otros estudios se observó que la administración de THC redujo la expresión de TIMP-1 en ratones portadores de gliomas y también en dos pacientes con glioblastoma multiforme recurrente [151].

De igual forma, en células de cáncer de mama humano, se observó inhibición de la adhesión y migración, a través de la disminución de la fosforilación de tirosina de la quinasa de adhesión focal (FAK), después del tratamiento con el cannabinoide (Met-F-AEA), el cual es un análogo metabólicamente estable de la anandamida [150].

De igual forma, recientes estudios han determinado que el THC, a través de los receptores CB, inhibe el crecimiento, la quimiotaxis y la quimioinvasión inducidos por el factor de crecimiento epidérmico (EGF); además, el THC inhibió el crecimiento y la metástasis del cáncer de pulmón en el modelo murino *in vivo*. El THC redujo la activación de la señalización promovida por el EGF, disminuyendo la fosforilación de ERK1 / 2, JNK1 / 2 y AKT, quinasas responsables de la migración y la invasión observada en las células de cáncer de pulmón [153]. A lo largo de las diferentes investigaciones se ha demostrado que las células tumorales que migran colectivamente son más agresivas y tienen una mayor capacidad de supervivencia en respuesta a la quimioterapia [152]. Razon por la cual el estudio con cannabinoides se ha convertido en un objetivo de interes farmacologico, mediante la modulación de los receptores CB1 y CB2, quienes aguas debajo de su activación, permiten la reducción de la invasión y la metástasis por diferentes mecanismos. Ilustración 6.

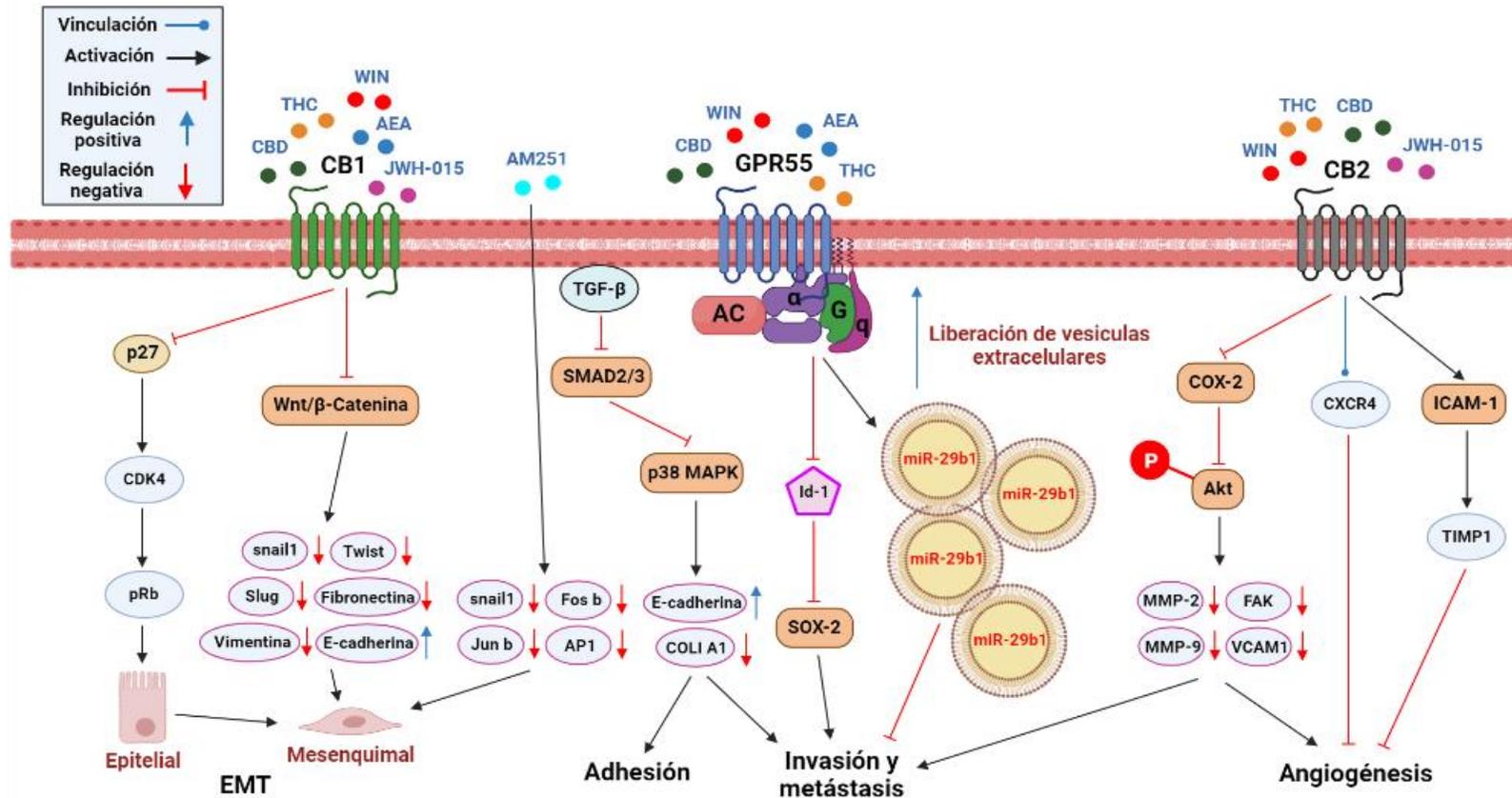


Ilustración 7. Representación esquemática de los principales mecanismos mediados por cannabinoides sobre angiogénesis, EMT, adhesión, invasión y metástasis. Los cannabinoides a través de la vía WNT/catenina reducen la expresión de genes implicados en EMT y aumentan la expresión de E-cadherina. Los cannabinoides reducen la angiogénesis y la metástasis mediante la liberación de vesículas extracelulares que contienen miR-29b1 e inhiben la fosforilación de AKT y la expresión de MMP2, MMP9, FAK y VCAM1. La angiogénesis es inhibida por el receptor CB2 que se une al receptor CXCR4 y por la expresión de TIMP1. En cambio, AM251 inhibió la adhesión y la EMT, no a través del receptor CB sino a través de TGF-beta y P38 Mapk [Modificado de la referencia 125, 148, 154, 158].

3.3.2.5 Señalización de los receptores CB1 y CB2 en la angiogénesis

Los cannabinoides, en las células cancerosas, pueden bloquear la activación de la vía señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína primordial en la inducción de la angiogénesis. Específicamente, diferentes moléculas de esta cascada, como el ligando principal el VEGF y las formas activas de sus principales receptores VEGF1 y VEGF2, están reguladas negativamente en los carcinomas de piel, gliomas y carcinomas de tiroides, después del tratamiento con cannabinoides [154].

Dependiendo de los efectos de la modulación de la metaloproteasa de matriz-2 (MMP2) [153], [155] y sus inhibidores, como los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas 1 de la matriz (TIMP1) [134], el tratamiento con cannabinoides puede disminuir la formación de las masas tumorales distantes en modelos animales y además inhibir la adhesión, migración e invasión, en cultivos *in vitro* de células cancerosas de mama, pulmón, cuello uterino y glioma [125].

Por otra parte, la enzima inducible ciclooxigenasa-2 (COX-2) es un mediador importante de la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Entre una de sus acciones proangiogénicas de esta enzima esta la supervivencia de las células endoteliales mediante la expresión de Bcl-2 y la señalización de Akt, inducción de metaloproteasas de matriz (MMP), y la activación de la angiogénesis mediada por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), demostrándose así que, la inhibición selectiva de la actividad COX-2 suprime la angiogénesis *in vitro* e *in vivo* [156].

Estudios recientes demuestran que el eje de señalización del receptor 4 de quimiocina (CXCR4) y su ligando, la quimiocina 12 del motivo CXC (CXCL12), puede inducir angiogénesis y la progresión de tumores aumentando la expresión del VEGF a través de la activación de la vía PI3K / Akt. Este ensayo *in vivo* sugiere que la inhibición de CXCR4 mediante la administración de cannabinoides puede proporcionar una nueva terapia anti-angiogénica potencial para suprimir la formación de tumores primarios y metastásicos [129]. En este sentido, las diferentes investigaciones en este proceso molecular, han permitido evidenciar los claros beneficios que permite la modulación de los receptores CB1 y CB2; ya sea mediante la inhibición de la fosforilación de AKT y la disminución en la expresión de MMP2, MMP9, la quinasa de adhesión focal (FAK) y la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM1), que genera la baja de la angiogenesis. Por tanto, los

cannabinoides podrían tener utilidad clínica como potentes agentes antiangiogénicos.

3.3.2.6 Señalización de los receptores CB1 y CB2 transición epitelial a mesenquimal (EMT)

Los cannabinoides y sus derivados han recibido un interés considerable debido a los informes de que pueden afectar el crecimiento, la migración y la metástasis tumoral. Varios estudios han demostrado que el agonista cannabinoide WIN reguló la metástasis del cáncer gástrico (CG). El tratamiento con WIN dio como resultado la regulación a la baja de la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2), la disminución de la fosforilación de AKT, e inhibición de la EMT en el adenocarcinoma gástrico humano [148].

De igual forma, en el cáncer de pulmón, se ha informado que macrófagos asociados a tumores (TAM), promueven el crecimiento tumoral al respaldar la activación de la EMT. El tratamiento con el cannabinoide sintético JWH-015 inhibió la EMT regulando los objetivos de señalización del receptor EGFR como ERK y STAT3. A su vez, también logró reducir la expresión de la quinasa de adhesión focal (FAK), la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM1 o CD106) y la MMP2 en células de pulmón como se puede apreciar en la Ilustración 6 [158]. Además, en una investigación utilizando un modelo de ratón, el JWH-015 disminuyó las lesiones tumorales pulmonares, el crecimiento tumoral, el reclutamiento de macrófagos y la EMT inducido a través de EGFR [157]. Así mismo, en las células endometriales (CE), el tratamiento con THC afectó los procesos proliferativos y migratorios durante el deterioro de la progresión del cáncer, a través de la inhibición de la EMT, regulando negativamente la expresión génica de la MMP 9 en células humanas [134].

En un estudio *in vitro* realizado en células con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) extraída de 157 pacientes, se logró evidenciar que la combinación de THC/CBD afecta fuertemente las características de los cambios citoesqueléticos y moleculares de la EMT, incluida la regulación a la baja del gen CDH1 y la regulación al alza de los genes CDH2 y VIM [129].

Por otro lado, otro estudio logró demostrar cómo el cannabinoide sintético AM251 redujo la expresión de varios factores de transcripción asociados con la EMT, tales como, SNAIL1, AP-1 FOSB y JUNB, los cuales son inductores claves de la EMT. El cannabinoide sintético AM251 fue capaz de suprimir dos eventos importantes asociados con la EMT: la regulación positiva del colágeno 1A1 (COL1A1) y la

regulación negativa de la E-cadherina. Además, el AM251 inhibió la activación de SMAD2 / 3 y p38 MAPK, lo que indica que, AM251 actuó corriente arriba de SMAD / p38 MAPK en la vía de señalización de TGF- β [157].

En general estos resultados demuestran que cannabinoides endógenos y exógenos pueden regular la EMT, en algunos casos inhibiendo vías de señalización como Wnt/ β -catenina y la proteína P27 o reduciendo los niveles de expresión de factores de transcripción asociados a la proliferación celular. Esto indica que la modulación molecular de los receptores CB1 y CB2 por parte de los cannabinoides juega un papel fundamental en el control de la transición epitelio-mesenquimal (EMT), de procesos celulares cancerígenos.

3.4 CAPÍTULO IV: CANNABINOIDES DE INTERÉS EN LA TERAPIA FARMACOLÓGICA DEL CÁNCER

Como ya es mencionado en capítulos anteriores, la caracterización bioquímica y farmacológica del sistema endocannabinoide ha permitido avanzar de manera significativa en el estudio de las acciones terapéuticas que involucran a los cannabinoides. Esto ha permitido considerar a los cannabinoides como posibles agentes antitumorales, ya que diversas investigaciones han demostrado su capacidad citotóxica en un gran número de líneas tumorales en cultivo, así mismo, su efecto antitumoral ha sido confirmado en modelos animales de carcinomas de pulmón, próstata, colorrectal, mama, gliomas, melanomas y otros tipos de cáncer [214-219]. Es bien dicho, que los cannabinoides pueden ejercer su acción antitumoral a través de varios mecanismos entre los que se incluyen, la inhibición de la proliferación y la inducción de la muerte por apoptosis, la inducción de la diferenciación de las células troncales tumorales o la inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral. En resumen, dichos efectos se deben en gran medida a la capacidad de los cannabinoides para activar los receptores CB1 y CB2 presentes en las células tumorales, lo que conduce a la estimulación de una compleja red de señalización intracelular [220-222], [173], [219]. *Ver tabla 5*

Tabla 5. Utilización de cannabinoides en estudios con diferentes tipos de cáncer.

Tipo de cáncer	<i>In vivo / in vitro</i>	Cambios en el sistema endocannabinoide	Artículos relacionados
Colon/colorrectal	<i>In vivo</i>	AEA ↑, 2-AG ↑	[223]
Glioblastoma	<i>In vivo</i>	AEA ↑, FAAH ↑	[174]
Carcinoma de próstata	<i>In vivo</i>	CB1↑, CB2 ↑, AEA ↑	[224]
Cáncer de mama	<i>In vivo</i>	CB1 ↓, CB2 ↓	[225]
Leucemia mielítica aguda	<i>In vivo</i>	CB2 ↑	[226]
Sarcoma endometrial	<i>In vivo</i>	AEA ↑	[227]
Carcinoma de pulmón	<i>In vivo / in vitro</i>	CB1, CB2, TRPV1	[129]
Carcinoma de próstata	<i>In vivo / in vitro</i>	CB2	[228]

En la actualidad se viene desarrollando una nueva línea de investigación a nivel mundial, la cual ha comprobado por medio de ensayos preclínicos y clínicos que distintos tipos de cáncer son sensibles a la utilización de compuestos hidrofóbicos denominados cannabinoides que se pueden encontrar en tres categorías endocannabinoides, fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos, los cuales se direccionan como verdaderos fármacos antitumorales. [157].

3.4.1 Endocannabinoides

El uso de endocannabinoides como terapia contra el cáncer ha sido ampliamente estudiado y se puede concluir que generalmente ejercen efectos protectores y beneficiosos, inhibiendo el crecimiento tumoral y restaurando la homeostasis [159]. En la actualidad, se ha encontrado que ligandos de receptores CB1 y CB2 endógenos putativos como el 2- araquidonoilgliceril éter o noladin éter (2-AGE), O-araquidonoil-etanolamina (virodhamina), Naraquidonoil-dopamina (NADA), oleamida (OA) y Anandamida endógena (AEA), tienen efectos contra el cáncer [94].

Se ha observado que NADA reduce la proliferación de células de carcinoma de próstata a través del factor nuclear (NF- κ B) / vías dependientes de ciclina D y ciclina E, por otra parte, inhibió la invasión de las células del cáncer de próstata mediante la regulación a la baja de la actividad de la proteína quinasa A (PKA) [160]. Se ha demostrado que NADA inhibe el crecimiento de células de cáncer de mama *in vitro* e *in vivo*, en osteosarcoma, linfoma y leucemia humana y en células de carcinoma colorrectal, mediante la activación del receptor CB1 [161], mientras que, la inhibición del crecimiento celular de las células del neuroblastoma fue mediada por la activación del receptor de potencial transitorio Vanilloide 1 (TRPV1) [162].

De igual forma, se ha demostrado que, AEA inhibió notablemente la proliferación de células U251 (línea celular de glioblastoma) y suprimió las capacidades de adhesión, migración e invasión celular, así mismo, aumentó la tasa de apoptosis. Además, AEA inhibió el crecimiento tumoral *in vivo*. Estos resultados destacaron el papel potencial de la AEA en la tumorigénesis y la progresión del glioma, sugiriendo que AEA exhibe potencial terapéutico en el tratamiento del glioma humano y otros tipos de cáncer [163].

3.4.2 Fitocannabinoides

Los principales fitocannabinoides de interés en el tratamiento del cáncer son el (Δ 9-THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN) y cannabicromeno (CBC); seguidos

de (Δ 8-THC), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabidivarina (CBDV) y cannabigerol (CBG) [164]. En la última década, la evidencia acumulada ha indicado que los fitocannabinoides podrían tener propiedades antitumorales. Varios estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado los efectos de los fitocannabinoides sobre la progresión del tumor al interrumpir varios rasgos característicos del cáncer. Estos estudios sugieren que los cannabinoides específicos tales como Δ 9 -THC y CBD inducen la apoptosis celular o inhiben la proliferación en diversos tipos de cáncer [165], [223].

Se ha manifestado que el Δ 9-THC tiene un gran potencial anticancerígeno, ya que el tratamiento con THC, en un modelo de ratón de cáncer de mama metastásico impulsado por la expresión del gen ErbB2, disminuyó la proliferación tumoral, así como, la metástasis pulmonar. De igual forma, indujo apoptosis e inhibió la angiogénesis [166]. Por otra parte, en las líneas celulares de glioma, el THC provocó la inhibición de la viabilidad celular y la muerte celular por autofagia; además, disminuyó el crecimiento del tumor de glioma *in vivo* [167-168].

Otras investigaciones han permitido descubrir que el THC y CBD, solos o combinados, reducen la viabilidad celular de varias líneas celulares de glioma (T98G, U87MG y GL261). De manera similar, el tratamiento previo de las células con THC y CBD juntos durante 4 horas antes de la radioterapia, aumentó su radiosensibilidad en comparación con el tratamiento previo con cualquiera de los cannabinoides individualmente. El aumento de la radiosensibilidad se asoció con un aumento de los marcadores de autofagia y apoptosis. Estos resultados *in vitro* se recapitaron en un modelo murino ortotópico para glioma, que mostró reducciones drásticas en los volúmenes tumorales cuando se usaron ambos cannabinoides con irradiación [164], [174], [224].

Se encontró que el Δ 9 -THC y el cannabinoide sintético JWH-015 (un agonista selectivo del receptor cannabinoide 2 (CB2)), redujeron la viabilidad del carcinoma hepatocelular (CHC), a través de la sobreexpresión de PPAR γ ocasionando autofagia y apoptosis; efecto que depende de la estimulación del receptor CB2 [169], [227].

Por otra parte, se ha comprobado que la administración combinada de THC y temozolomida (TMZ) (agente de referencia para el manejo de glioblastoma multiforme (GBM)), ejerce una fuerte acción antitumoral en xenoinjertos de glioma, efecto que también se observa en tumores resistentes al tratamiento con TMZ. Del mismo modo, se determinó que este sinergismo farmacológico, está asociado a la

mejora en la activación de la autofagia como mecanismo de acción, como inductor de muerte celular [170].

Así mismo, en los últimos años, el CBD, en particular, ha despertado una intensa investigación por su eficacia terapéutica solo o en combinación con THC. En algunos países se ha aprobado el nabiximols (Sativex), un extracto estandarizado de THC y CBD para mitigar la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple [119]. Sin embargo, en la clínica, los nabiximols se han utilizado como analgésico para el tratamiento del dolor por cáncer [171], [225], [226]. Se encontró que el CBD puede actuar como antagonista del CB1 en los conductos deferentes del ratón y en los tejidos cerebrales *in vitro* [172]. También hay evidencia que sugiere que el CBD puede actuar como un agonista inverso del CB2 humano [173]. Además, otros receptores celulares con los que el CBD puede interactuar son los TRPV, 5-HT1A, GPR55 y PPAR γ [174].

El CBG y cannabinoides sintéticos como el O-1602 han demostrado una acción antineoplásica en modelos experimentales que reducen el volumen tumoral y la formación de focos de criptas aberrantes (ACF) [175]. De igual forma, se ha informado que el CBC tiene acción antiproliferativa en cáncer de próstata, colorrectal y cáncer de mama *in vitro*. [176].

El CBDV inhibe el crecimiento de las células de cáncer de colon, mientras que el CBN lo hace en las células de cáncer de mama [177].

De igual forma, se ha demostrado que el CBDA inhibe la migración de células de cáncer de mama MDA-MB-231, y que el mecanismo responsable de los efectos inhibidores de CBDA probablemente implica la activación de RhoA, a través de la inhibición de PKA [177-178].

En España en 2006 se desarrolló un primer ensayo clínico piloto en fase I en el diseño y formulación de un nuevo fármaco para evaluar el efecto de la administración de THC en 9 pacientes con glioblastoma multiforme que habían sufrido una recaída del tumor original. Este ensayo obtuvo datos esperanzadores que indican que el THC no produce ningún efecto tóxico en los pacientes y sugerían a este compuesto, como capaz de contrarrestar a las células tumorales [220].

Por otra parte, no ha sido hasta años después cuando se reportó la finalización de un ensayo clínico en el cual se analizó la acción combinada del fármaco Sativex, un spray oromucosal que contiene THC y CBD en las mismas proporciones y la temozolomida, en pacientes con glioblastoma multiforme (GBM); este estudio concluyó que dicha combinación de fármacos redujo el crecimiento de xenoinjertos

ortotópicos generados con células iniciadoras de glioma (GIC) derivados de pacientes con GBM y mejoró la supervivencia de los animales que portaban estos xenoinjertos intracraneales [174].

De igual forma, en 2014 se realizó un ensayo clínico con 6 pacientes que analizó el efecto del CBD como agente único para tumores sólidos en combinación con dosis intensas de temozolomida en pacientes con glioblastoma recurrente, en el cual se evaluó su tolerabilidad, seguridad y su farmacodinamia, se presentaron resultados positivos en la supervivencia de los pacientes generando así la posibilidad de implementar estudios futuros con esta combinación. [229-230]

Unos años después, en el 2018 se inició un estudio clínico de fase II aleatorizado, en el que se evaluó la tolerabilidad de dos proporciones diferentes de cannabis medicinal en 88 pacientes con gliomas de alto grado, en el cual se encontró como resultado que el 11 % de los participantes tenían una reducción de la enfermedad, el 34 % estaban estables, el 16 % tenían una mejora leve y el 10 % no presentó mejoría. Además, no se presentaron eventos adversos graves, ya que se consideró que el cannabinoide medicinal era tolerable y seguro para los pacientes [231]. Estos estudios respaldan la idea de que la administración de cannabinoides podría explorarse terapéuticamente para dirigirse a la población con glioma de alto grado.

Haciendo mención a otras investigaciones, en el 2018 se realizó un ensayo clínico con 119 pacientes con diferentes tipos de cáncer (mama, próstata y esófago) durante un período de cuatro años. Los pacientes recibieron aceite de CBD tres días y tres días de descanso, con una dosis promedio de 10 mg, dos veces al día (máximo 30 mg para el aumento de la masa tumoral). Se observaron respuestas clínicas en el 92 % de los 119 casos con tumores sólidos, incluida una reducción de las células tumorales circulantes, una reducción del tamaño del tumor y la completa desaparición de los efectos secundarios de la enfermedad [232].

Los fitocannabinoides a través de diferentes ensayos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que cuentan con un gran índice de efectos anticancerígenos, en los cuales por la modulación de múltiples vías de señalización pueden inhibir el crecimiento y la acción anti proliferativa en distintos tipos de cáncer, dando así resultados positivos para tenerlos en cuenta como una alternativa terapéutica comprometedoras en dicha patología.

3.4.3 Cannabinoides sintéticos

Algunos cannabinoides sintéticos se han utilizado como herramientas farmacológicas para el estudio del sistema endocannabinoide (SEC) en la progresión del cáncer. Por tanto, la capacidad antitumoral de este tipo de cannabinoides ha sido determinada mediante el uso de modelos experimentales de cáncer. Los cuales incluyen: inhibidores de la captación celular endocannabinoide, AM404, VDM11, UCM707, OMDM-2; inhibidores de amida hidrolasa de ácido graso (FAAH), URB-597 y N-araquidonoil-serotonina, AA-5H que también antagoniza los receptores TRPV1; inhibidores de lipasa de monoacilglicerol (MAGL), URB602 y JZL184; agonistas duales de CB1 / CB2, WIN-55,512-2, CP-55940 y HU-210; análogos de anandamida que son más estables metabólicamente, como metanandamida y metfluoroandamida; agonistas selectivos de CB1, araquidonoilcloroetanolamida (ACEA) y araquidonoilciclopropilamida (ACPA); agonistas selectivos de CB2, HU-308, JWH-015, JWH-133; antagonistas selectivos / agonistas inversos para el receptor CB1, SR141716A (rimonabant), AM251 y AM281, y por último, antagonistas / agonistas inversos selectivos de CB2 SR144528, AM630 [179].

3.4.3.1 Inhibidores de la captación celular endocannabinoide

Un estudio demostró que el antibacteriano AM404, redujo significativamente el nivel de expresión de N-cadherina y Vimentina, al imitar el efecto de la delección a la ubiquitina-ligasa FBXL5, de igual forma, AM404 previno significativamente la invasión en las células de cáncer colorrectal (CRC). Por otra parte, cuando se usaron células FBXL5-KO, el AM404 mostró sensibilidad y un efecto aditivo adicional en la prevención de la invasión celular, lo que sugiere que AM404 es un nuevo compuesto para atacar a la ubiquitina-ligasa FBXL5 en el bloqueo de la migración de células de CRC [180]. Así mismo, otro estudio permitió establecer la capacidad antitumoral del inhibidor de la recaptación de endocannabinoides OMDM-2, al disminuir la proliferación de líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7) y glioblastoma (U-87) [181].

El AM404, VDM11, UCM707 y OMDM2 tienen acción antiproliferativa sobre las células del glioma que depende de la densidad celular. El VDM-11, un inhibidor selectivo de la captación de anandamida, y araquidonoil-serotonina (AA5-HT), un bloqueador de la hidrólisis enzimática de endocannabinoides, inhibieron la proliferación celular *in vivo* e *in vitro* de células transformadas de tiroides de rata [182].

Los cannabinoides sintéticos como los inhibidores de la captación celular endocannabinoide, representan una parte importante en la posible terapia anticancerígena tanto para el glioma y el cáncer de mama, como también, el cáncer colorrectal, lo anterior dado a la inhibición y disminución de la proliferación de distintas líneas celulares, resaltando así, su capacidad antitumoral.

3.4.3.2 Inhibidores amida hidrolasa de ácido graso (FAAH)

Se han estudiado dos inhibidores de la FAAH, la araquidonoil serotonina (AA-5HT) y el URB597; *Winkler et al (2016)*., en células de carcinoma de pulmón A549 demostraron una acción anti invasiva dependiente de la concentración de cualquiera de los inhibidores de la FAAH, acompañada de una regulación positiva del inhibidor tisular de las metaloproteinasas 1 de la matriz (TIMP-1). De igual forma, se demostró que la eliminación de FAAH por ARNip confiere una menor capacidad de invasión de las células cancerosas y un aumento de la expresión de TIMP-1. Este estudio proporciona por primera vez, una prueba de una acción anti metastásica de los inhibidores de FAAH. Como mecanismo de sus propiedades anti invasivas se identificó una regulación positiva de TIMP-1 [183].

Por otra parte, también se ha comprobado que el URB597 en asociación con palmitoiletanolamida (PEA) inhibió la viabilidad de las células de melanoma, así mismo, *in vivo*, redujeron la progresión del melanoma [184]. Estos fármacos en combinación con 2-metil-2'-F-anandamida (Met-F-AEA) regulan negativamente las expresiones de ciclina D1 y CDK4, causando apoptosis a través de la activación de la caspasa 9 y la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en una línea celular de cáncer de pulmón de células no pequeñas, de igual forma, también se observó la inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de ratón desnudo de xenoinjerto [185]. Otros estudios demostraron que el URB597 en combinación con AEA disminuyó la proliferación celular en células de neuroblastoma e inhibió la proliferación celular de células de cáncer de colon [185-186].

Los inhibidores amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) se caracterizan por ser uno de los cannabinoides sintéticos con una gran acción anti invasiva con base a su concentración en el cáncer de pulmón. A lo que le suma su efecto anti proliferativo en células del melanoma, neuroblastoma y cáncer de colon, representando así, un tratamiento positivo para estos tipos de cáncer.

3.4.3.3 Inhibidor de lipasa de monoacilglicerol (MAGL)

Varios trabajos han estudiado la actividad antitumoral de los inhibidores lipasa de monoacilglicerol (MAGL), encontrándose que los inhibidores MAGL solos o en combinación con CBG y el cannabinoide sintético O-1602, promueven la apoptosis, reducen la angiogénesis, el volumen tumoral y la formación de focos de criptas aberrantes (ACF) en modelos de cáncer colorrectal (CRC) *in vivo* [178].

Por otra parte, un estudio demostró que el URB602 un inhibidor selectivo de la MAGL redujo el crecimiento y la angiogénesis en líneas celulares de cáncer colorrectal (CRC), regulando negativamente el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2), así mismo, disminuyó las lesiones, pólipos y tumores preneoplásicos inducidos por el agente genotóxico azoximetano en ratones [187]. De igual forma, se comprobó en líneas celulares de cáncer de próstata humano PC3 y DU145, que el inhibidor de la MAGL JZL184, redujo significativamente la migración, invasión, supervivencia celular, proliferación tumoral y la metástasis de las células de cáncer de próstata *in vivo* utilizando un modelo de xenoinjerto de ratón [188]; por otra parte, en otro estudio se demostró que JZL184 también disminuyó la proliferación tumoral en líneas celulares de cáncer colorrectal, y aumentó la apoptosis y la sensibilidad de las células tumorales al fármaco antineoplásico 5-fluorouracilo [189], así mismo, JZL184, fue capaz de suprimir el crecimiento y progresión del carcinoma hepatocelular *in vivo* [190], aumentando la tasa de supervivencia en el modelo de ratón de xenoinjerto, al bloquear la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) [190]. Finalmente, JZL184 disminuyó la progresión de la metástasis ósea, la proliferación de tumores esqueléticos y la osteólisis en modelos de ratón de osteosarcoma y cánceres de próstata o mama [191].

De esta manera, la evidencia científica actual demuestra que los cannabinoides sintéticos inhibidores de la MAGL solos o en combinación son una alternativa prometedora como antitumorales en distintos tipos de cáncer al promover apoptosis, reducir angiogénesis, migración, invasión, supervivencia celular, proliferación celular y metástasis. Además, en algunos casos llegando a regular dianas importantes en el cáncer como son los factores de crecimiento VEGF y FGF-2.

3.4.3.4 Agonistas duales de receptores CB1 / CB2

El estudio de agonistas duales de receptores CB1 / CB2 han permitido comprobar su capacidad antitumoral; WIN 55,212-2 inhibió la proliferación tumoral en el cáncer de próstata a través del receptor CB2 [148], [228], [192] y en células de carcinoma hepatocelular humano [193]. De igual forma, WIN 55,212-2 y el CP55-940 indujeron la muerte apoptótica en líneas celulares de glioblastoma [194]. Además, el CP55-940 indujo selectivamente la apoptosis celular en células de la médula ósea de 3 pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA-T) [195]. Por otra parte, el HU 210 redujo la viabilidad de las células del carcinoma embrionario (CE) de ratón [196] e inhibió el cáncer de mama y la proliferación de células de cáncer de próstata [197].

Los estudios demuestran que el cáncer de próstata, el carcinoma hepatocelular, de medula ósea y de mama pueden ser controlados por la capacidad antitumoral que ejercen los cannabinoides sintéticos denominados agonistas duales de receptores CB1 / CB2 y eso debido a la inhibición de la proliferación y la apoptosis de diferentes líneas celulares, convirtiéndose así, en una posible terapia farmacológica para estas patologías.

3.4.3.5 Análogos de anandamida

En la actualidad algunos estudios evidencian la capacidad anticancerígena de los análogos de anandamida endógena (AEA). Ensayos *in vitro* realizados en líneas celulares de cáncer de cuello uterino humano y en células de carcinoma de pulmón humano han evidenciado que R (+) – metanandamida (Meth-AEA) es capaz de inducir la ciclooxigenasa (COX-2) y la síntesis de prostaglandinas (PG) activadoras de PPAR γ como un posible mecanismo de apoptosis celular [198]. Al igual, en un nuevo estudio se logra evidenciar que los análogos de anandamida Meth-AEA y CP55940 son candidatos potenciales para diseñar terapias para combatir y controlar el cáncer gástrico humano al inducir de manera efectiva apoptosis y necrosis [199].

Por otra parte, se evidencia que el análogo de anandamida 2-araquidonoilglicerol endógeno (2-AG) mediante el bloqueo de su metabolismo inhibe la invasión de células de cáncer de próstata independientes de andrógenos. De esta manera, el éter de noladina (un análogo estable de 2-AG) y los agonistas del receptor CB1 exógenos poseen efectos similares. Por el contrario, la reducción del 2-AG endógeno mediante la inhibición de su síntesis o el bloqueo de su unión a los receptores CB1 con antagonistas aumenta la invasión celular [200]

Estudios científicos actuales reflejan que los análogos de anandamida se posicionan como una alternativa terapéutica en diferentes tipos de cáncer y esto debido a sus efectos en la reducción del crecimiento e invasión celular y el aumento de la apoptosis en el cáncer gástrico, de pulmón, próstata y de cuello uterino por medio de la activación de los receptores que conforman el sistema endocannabinoide.

3.4.3.6 Agonistas selectivos del receptor CB1

Estudios recientes han informado diferentes efectos de los cannabinoides en las células cancerosas a través de los receptores cannabinoides CB1, demostraron que el agonista selectivo del receptor CB1, el araquidonil-2 cloroetilamida (ACEA), inhibió la invasión de las células madre de cáncer de mama, sugiriendo una capacidad potencial anti metastásica, tanto en la población principal de células tumorales, como en las células madre del cáncer de mama [201]. Por otra parte, un estudio investigó los efectos de la gencitabina (GEM) en combinación con el agonista selectivo del receptor CB1, araquidonoil ciclopropamida (ACPA), en el crecimiento de células de adenocarcinoma pancreático. Los resultados muestran que, ACPA indujo la producción de ROS, estrés del ER y muerte celular autofágica, y que estos efectos fueron potenciados por la GEM, por tanto, el tratamiento con GEM / ACPA produjo una fuerte inhibición sinérgica del crecimiento de células de cáncer de páncreas *in vitro* y mejora significativamente el efecto antitumoral de GEM *in vivo* [202].

Estos estudios demuestran que los agonistas selectivos del receptor CB1 son cannabinoides sintéticos con un alto potencial anti metastásico, que pueden producir muerte celular autofágica, inducción de ROS y una acción inhibitoria en el crecimiento celular, por el cual probablemente tengan un gran impacto en la farmacoterapia en distintos tipos de cáncer, lo que demuestra que su administración solo o combinado puede ser un tratamiento anticancerígeno positivo.

3.4.3.7 Agonistas selectivos del receptor CB2

Algunos cannabinoides se unen de forma selectiva a los receptores cannabinoides CB2 y se ha informado que poseen actividad antitumoral en varios cánceres. El JWH-015, un agonista selectivo del receptor CB2 no psicotrópico, inhibe la

quimiotaxis inducida por la quimiocina CXCL12 y la cicatrización de heridas de la línea celular de cáncer de mama MCF7 que sobre expresa el receptor de quimiocinas 4 (CXCR4), así mismo, el tratamiento con JWH-015 inhibió la activación de los fosfatos P44 / P42 de quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) inducida por CXCL12, la adhesión focal citoesquelética y la formación de fibras de estrés, que desempeñan un papel fundamental en la invasión y metástasis del cáncer de mama [203].

De igual forma, el JWH-015 demostró inhibir significativamente el crecimiento de tumores ortotópicos en ratones singénicos *in vivo*. Así mismo, el estudio reveló que JWH-015 inhibe significativamente la fosforilación de CXCR4 y su señalización descendente *in vivo* en sistemas modelo de ratón de cáncer de mama ortotópico y espontáneo. Estos datos proporcionan nuevos conocimientos sobre la diafonía entre las vías de señalización CB2 y CXCR4 / CXCL12 en la modulación del crecimiento y la metástasis del tumor de mama [203].

Por otra parte, el JWH-015 inhibió la activación de la vía de transducción de señalización del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) el cual es expresada por el receptor de estrógeno alfa (ER α) en células *in vitro* e *in vivo* [197], ya que en esta vía están involucradas moléculas como STAT3, AKT, ERK y NF- κ B, las cuales son importantes en la supervivencia, proliferación, migración e invasión de las células cancerosas [204].

Otros estudios han demostrado que el JWH-133 detuvo la proliferación celular y la migración de las células de glioma y de cáncer de mama *in vitro* e *in vivo* [205]. También disminuyó la tasa de migración transendotelial de las células del melanoma [206], y en combinación con ACEA inhibió la síntesis inducida por lipopolisacárido (LPS) del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), el factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGF-C) y angiopoyetinas afectando la secreción de interleuquina 6 (IL-6) [207].

En la actualidad, se iniciaron diversas líneas de investigación relacionadas con los mecanismos de acción de los agonistas selectivos del receptor CB2 en el cual se demuestra que están involucrados en la modulación de diferentes vías de señalización relacionada con distintos tipos de cáncer generando efectos positivos en la migración, supervivencia, proliferación e invasión de células cancerígenas. Comprobando así que agonistas selectivos del receptor CB2 presentan un potencial investigativo en la formulación de nuevos tratamientos antitumorales.

3.4.3.8 Antagonistas selectivos / agonistas inversos para receptores CB1

Diferentes trabajos han estudiado la capacidad anticancerígena de los antagonistas selectivos / agonistas inversos para receptores CB1. El Rimonabant también conocido como (SR141716A) redujo significativamente el crecimiento de células de cáncer colorrectal (CRC) a través de la inhibición de la vía de señalización Wnt/ β -catenina [208]. Por otra parte, el AM251 indujo efectos proapoptóticos en células de carcinoma de páncreas y cáncer de colon. Además, el AM251 con ACEA disminuyó la invasión de las células madre cancerosas [119]. El AM251 disminuyó significativamente el crecimiento de células tumorales, indujo apoptosis y redujo la migración de las células de carcinoma renal [209-210].

Razón por la cual los cannabinoides sintéticos denominados antagonistas selectivos/agonistas inversos para receptores CB1 se convierten en un nuevo enfoque terapéutico en el cáncer de colon, páncreas y renal por medio de su efecto anti invasivo, proapoptóticos, como también su reducción en la migración y crecimiento celular.

3.4.3.9 Antagonistas selectivos / agonistas inversos para receptores CB2

Dentro los antagonistas / agonistas inversos selectivos de CB2 más conocidos están el diarilpirazol (SR144528) y la 6-yodopravadolina (AM-630), los cuales cuentan con un gran interés para la terapia de cáncer [211]. Cabe resaltar que estos compuestos se han utilizado como antagonistas del receptor CB2; sin embargo, algunos estudios informan sobre la capacidad de SR144528 para inhibir la proliferación de células de cáncer de mama actuando como agonista; ya que se demostró por medio ensayos en ratones y en humanos que estos no generan un bloqueo en la reducción de la viabilidad de las células de cáncer de mama [212]. Por otra parte, estudios demuestran que el CB2 está regulado en los tejidos de carcinoma de células renales (RCC) y se presentó como un factor de pronóstico independiente para la supervivencia de pacientes con este tipo de cáncer, la eliminación o inhibición por parte de AM630 de la expresión de CB2 *in vitro* podría disminuir significativamente la proliferación y migración celular y, además, inducir la detención del ciclo celular en G2/M de células RCC [213].

Actualmente estudios *in vivo* e *in vitro* apoyan la idea de que los antagonistas selectivos/agonistas inversos pueden ser un potencial terapéutico para distintos

tipos de cancer, ya que se ha logrado evidenciar que estos cannabinoides son capaces de ejercer un posible efecto antitumoral a través de la disminución de la proliferación, migración y detención del ciclo celular de células cancerígenas.

Así mismo, con respecto a los efectos adversos de los cannabinoides, otro estudio demostró que el tratamiento con Sativex® en pacientes que se encontraban bajo tratamiento con quimioterapia por presentar tumores sólidos, no mostró ningún efecto adverso grave. Por lo anterior, estrategias terapéuticas dirigidas al uso de cannabinoides, disminuirían los efectos adversos síntomas específicos de **dolor, náuseas y vómitos, pérdida de apetito y caquexia, ansiedad, trastornos del sueño y traumatismos médicos, asociados a la quimioterapia y la radioterapia**. En general, se cree que los cannabinoides como agentes terapéuticos, realmente son sustancias bastante seguras, ya que inclusive éstas no presentan toxicidad por las células normales del cuerpo, a comparación de su efecto antiproliferativo en células cancerígenas [233].

3.4.4 Aspectos regulatorios del uso clínico de los cannabinoides

Desde que se logró clonar y estudiar a los receptores CB, un exponencial número de estudios y experimentos comenzaron a dilucidar este nuevo sistema endocannabinoide (SEC) y su función como regulador homeostático. El tratamiento de la náusea, el vómito, la falta de apetito, la pérdida de peso y el dolor que las terapias antitumorales provocan en los pacientes, fueron las primeras ideas en revelar que el Cannabis y sus derivados podrían tener un verdadero efecto terapéutico [234].

Claro está, que la constante estigmatización de la sustancia Cannabis, ha impedido que se utilice en la práctica clínica, pero la ciencia cambia y evoluciona razón por la cual en diferentes países del mundo ya se ha legalizado el uso de cannabis con fines clínicos y científicos.

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) ha apoyado proyectos de investigación relacionados con el cannabis y anuncios de oportunidades de financiación. Además, el NCI organizó un simposio virtual del 15 al 18 de diciembre de 2020 para analizar los hallazgos de investigaciones recientes sobre el uso del cannabis y los cannabinoides en relación con el riesgo, la prevención y la atención del cáncer. Donde específicamente, el simposio buscó resaltar el estado de la ciencia con respecto al cannabis, incluidos los componentes químicos del cannabis (por ejemplo, los cannabinoides) y la investigación del cáncer que involucra al cannabis, incluyendo la epidemiología del cáncer, el uso en pacientes con cáncer, la biología

y la prevención del cáncer, y el manejo preclínico y clínico de los síntomas del cáncer y los efectos secundarios del tratamiento con cannabis y cannabinoides como agentes terapéuticos [235].

En la actualidad, Colombia cuenta con el decreto 811 del 23 julio del 2021 el cual “dispone que las partes adoptarán las medidas legislativas y administrativas que sean necesarias para cumplir las disposiciones de la Convención en su respectivo territorio y limitarán exclusivamente la producción, la fabricación, la exportación, la importación, la distribución, el comercio, el uso y la posesión de estupefacientes a los fines médicos y científicos” [236].

Por otra parte, se dispone con la Ley 1787 de 2016 la cual dice que corresponde a los ministerios de Justicia y del Derecho, Salud y Protección Social y Agricultura y Desarrollo Rural, conjuntamente, reglamentar lo atinente a la importación, exportación, cultivo, producción, fabricación, adquisición a cualquier título, almacenamiento, transporte, comercialización, distribución, uso de las semillas de la planta de cannabis, del cannabis y de sus derivados para fines médicos y científicos, así como los productos que los contengan, y el establecimiento, conservación, financiación y explotación de cultivos de cannabis para los mismos fines [237].

Es evidente que el uso de los cannabinoides con fines científicos e investigativos ha evolucionado de manera significativa en distintas partes de mundo, lo que deja como manifiesto que los cannabinoides cuentan con un alto potencial como alternativa terapéutica en diferentes tipos de cáncer. Igualmente, las investigaciones continúan y hay estudios que acaban de finalizar o que está previsto en los que se analiza el efecto de distintos cannabinoides de manera individual o en combinación con otros fármacos para este uso.

CONCLUSIONES

Por medio de la creación de un estado conocimiento a través del análisis y síntesis de la información recopilada de cada una de las referencias bibliográficas seleccionadas, se logró evidenciar que existe una regulación anormal del sistema endocannabinoide en distintos tipos de cáncer lo que conlleva a la progresión de las células cancerígenas. La aplicación de agentes farmacológicos que modulen el sistema endocannabinoide revela la generación de efectos antiproliferativos y apoptóticos por vías dependientes e independientes de los receptores de

cannabinoides CB1 y CB2. Ya que los cannabinoides exógenos imitan la función de sus homólogos endógenos, al activar receptores específicos de cannabinoides acoplados a proteínas G, se comprobó que estos regulan las vías involucradas en los efectos de apoptosis, proliferación, migración, adhesión e invasión de las células cancerosas. Generando así la inhibición de varios tumores malignos, incluidos el de cáncer de cerebro, de mama, de próstata, colorrectal, de piel, páncreas, pulmón, entre otros más.

El interés por los cannabinoides por su potencial antineoplásico se debe principalmente a que están involucrados en la regulación de diferentes vías de señalización tales como C-Myc, Wnt, P53, PI3K/AKT, VEGF, EGFR, TGF- β , ROS (Nrf2), RTK/Ras y el ciclo celular; siendo estas las vías con más repercusión en múltiples tipos de cáncer. Lo que ha generado la implementación de nuevas investigaciones científicas que respaldan con ensayos preclínicos y clínicos que los cannabinoides endógenos y exógenos pueden ser un nuevo objetivo prometedor para el desarrollo de nuevos quimioterapéuticos para tratar el cáncer. En conclusión, esta propuesta terapéutica en la actualidad cada vez coge mucha más fuerza debido a su interés clínico y los múltiples beneficios que brinda para los pacientes en el tratamiento a comparación de la quimioterapia convencional. Además del avance significativo que tiene en el marco normativo al legalizar el cannabis para su uso y estudio medicinal en diferentes países incluido Colombia.

TEMAS DE INVESTIGACIÓN PROPUESTOS PARA FUTUROS PROYECTOS

- Al contar con diferentes investigaciones solidas sobre el efecto antitumoral de los cannabinoides endógenos y exógenos se recomienda la implementación de más estudios clínicos en las diferentes fases de diseño y formulación de nuevos medicamentos a base cannabinoides como terapia oncológica en los distintos tipos de cáncer.

BIBLIOGRAFIA

1. Abimbola F. Drug–Receptor Interactions [Internet]. Manual Professional Version (MSD): Columbia Southern University, Orange Beach; 2019 [modificado Jun 2019; consultado 25 Ene 2021]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/professional/farmacolog%3%adacil%3%adnica/farmacodin%3%a1mica/interaccionesf%3%a1maco%e2%80%93receptor>
2. Xu X., Lai Y., Hua Z. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. Biosci Rep. 2019; 39 (1): BSR20180992. doi: 10.1042/BSR20180992
3. Schilling S., Melzer R., McCabe P. Cannabis sativa. Curr Biol. 2020; 30 (1): R8-R9. doi: 10.1016/j.cub.2019.10.039.

4. De la Garza J., Juárez P. El Cáncer. 1ª. ed. Monterrey, México: Universidad Autónoma de Nuevo León, 2014.
5. Peters J., Gonzalez F. The Evolution of Carcinogenesis. *Tox Sci.* 2018; 165 (2): 272-276. doi: 10.1093/toxsci/kfy184
6. Sánchez C., Dra. N. Knowing and understanding the cancer cell: Physiopathology of cancer. *Rev Méd Clínica Las Condes.* 2013; 24 (4): 553-562. doi: 10.1016/S0716-8640(13)70659-X
7. Scoppetta O. Consumo de drogas en Colombia: características y tendencias. Bogotá, Colombia: Dirección nacional de estupefacientes, 2010.
8. Karp G. Señalización celular y transducción de señales: comunicación intercelular. En: Patton J., Blengio J., Pérez A. (eds). *Biología Celular y molecular.* 7ª. ed. Ciudad de México, México: McGraw-Hill, 2014.
9. Saleem U., Raza Z., Anwar F., Ahmad B., Hira S., Ali T. Experimental and Computational Studies to Characterize and Evaluate the Therapeutic Effect of *Albizia lebbek* (L.) Seeds in Alzheimer's Disease. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (5): 184. doi: 10.3390/medicina55050184
10. Goldberg J., Ernst C., Stahl S. Managing the side effects of psychotropic medications. 2nd. ed. UAE: American Psychiatric Association, 2018.
11. Gertsch J., Pertwee R., Di Marzo V. Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant – do they exist?. *Br J Pharmacol.* 2010; 160: 523-529. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00745.x
12. Boulch M., Grandjean C., Cazaux M., Bousso Ph. Tumor Immunosurveillance and Immunotherapies: A Fresh Look from Intravital Imaging. *T in Immunol.* 2019; 40 (11): 1022-1034. doi: 10.1016/j.it.2019.09.002
13. Florez J. Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor. En: Armijo J., Mediavilla Á. (eds). *Farmacología humana.* 3ª. ed. Barcelona, España: Masson, S.A., 1997: 7-17.
14. Salla S., Sunkara R., Walker Ll., Verghese M. Antioxidant and Apoptotic Activity of Papaya Peel Extracts in HepG2 Cells. *F and N Scienc.* 2016; 7 (6). doi: 10.4236/fns.2016.76050
15. Konstantopoulos K., Thomas S. Cancer Cells in Transit: The Vascular Interactions of Tumor Cells. *Ann Rev of Biomed Eng.* 2009; 11: 177-202. doi: 10.1146/annurev-bioeng-061008-124949
16. Valencia P., Perezpeña M., Serrano C. *Patología.* 1ª. ed. España: McGraw-Hill, 2014.
17. American Cancer Society. Understanding a Breast Cancer Diagnosis [Internet]. American Cancer Society; 2019 [modificado Sep 2019; consultado 25 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis.html>
18. Ring KK., Thompson J., Linhart Y. Beyond six scents: defining a seventh *Thymus vulgaris* chemotype new to southern France by ethanol extraction. *Flavour and Fragrance J.* 2009; 24 (3): 117-122. doi: 10.1002/ffj.1921

19. Chen HL., Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psych.* 2015; 79 (7): 516-525. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028
20. Kis B., Ifrim F., Buda V., Avram S., Pavel I., Antal D. Cannabidiol-from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (23). doi: 10.3390/ijms20235905
21. Minjusticia. Normatividad_Cannabis [Internet]. www.minjusticia.gov.co; 2021 [consultado 25 Ene 2021]. Disponible en: https://www.minjusticia.gov.co/Cannabis-Con-Fines-Medicinales-y-Cientificos/Normatividad_Cannabis
22. Jin D., Dai K., Xie Z., Chen J. Secondary Metabolites Profiled in Cannabis Inflorescences, Leaves, Stem Barks, And Roots for Medicinal Purposes. *Sci Rep.* 2020; 10 (3309). doi: 10.1038/s41598-020-60172-6
23. Palmieri S., Mascini M., Ricci A., Fanti F., Ottaviani C., Lo Sterzo C. Identification of Cannabis sativa L. (hemp) Retailers by Means of Multivariate Analysis of Cannabinoids. *Molecules.* 2019; 24 (19): 3602. doi: 10.3390/molecules24193602.
24. Pacher P., Kogan N., Mechoulam R. Beyond THC and Endocannabinoids. *Ann Rev of Biomed Eng.* 2020; 60: 637-659. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021441.
25. Millán GR., Millán IS. Cannabis and the exocannabinoid and endocannabinoid systems. *Gac Med Mex.* 2018; 155: 471-474. doi: 10.24875/GMM.M20000334.
26. Rosenberg E., Patra P., Whalley B. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epi and Beh.* 2017; 70: 319-327. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.006.
27. An D., Peigneur S., Antonia L, Tytgat J. Targeting Cannabinoid Receptors: Current Status and Prospects of Natural Products. *Int J mol Sci.* 2020; 21 (14): 5064. doi: 10.3390/ijms21145064.
28. Blasco B., Seijo VM., Caro VM., Tundidor I., Andradas C., García TE. Appraising the "entourage effect": Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochem Pharma.* 2018; 157: 285-293. doi: 10.1016/j.bcp.2018.06.025.
29. Sagredo O., Palazuelos J., Gutiérrez RA., Satta V., Galve I., Martínez OJ. Cannabinoid signalling in the immature brain: Encephalopathies and neurodevelopmental disorders. *Bioche Pharma.* 2018; 157: 85-96. doi: 10.1016/j.bcp.2018.08.014.
30. Dariš B., Verboten M., Knez Ž., Ferk P. Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bos J of Basic Med Sci.* 2019; 19 (1). doi: 10.17305/bjbms.2018.3532.
31. Sánchez F., Torres A., Suárez A. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs.* 2018; 78: 1665-1703. doi: 10.1007/s40265-018-0996-1.

32. Kim S., Jeong S. Mutation Hotspots in the β -Catenin Gene: Lessons from the Human Cancer Genome Databases. *Mol cells*. 2019; 42 (1): 8-16. doi: 10.14348/molcells.2018.0436
33. Iranzo J., Martincorena I., Koonin E. Cancer-mutation network and the number and specificity of driver mutations. *PNAS*. 2018; 115 (26): E6010-E6019. doi: 10.1073/pnas.
34. Hubackova S., Magalhaes S, Davidova E., Neuzil J., Rohlena J. Mitochondria-driven elimination of cancer and senescent cells. *Biol Chem*. 2019; 400 (2): 141-148. doi: 10.1515/hsz-2018-0256.
35. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021. doi: 10.1002/ijc.33588
36. Morita K., He Sh., Nowak R., Gray N., Fischer E., Look A. Allosteric Activators of Protein Phosphatase 2A Display Broad Antitumor Activity Mediated by Dephosphorylation of MYBL2. *Cell*. 2020; 181 (3): 702-715, E20. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.051.
37. Afrin F., Chi M., Eamens A., Duchatel R., Douglas A., Schneider J. Can Hemp Help? Low-THC Cannabis and Non-THC Cannabinoids for the Treatment of Cancer. *Cancers*. 2020; 12 (4): 1033. doi: 10.3390/cancers12041033.
38. Kisková T., Mungenast F., Suváková M., Jäger W., Thalhammer T. Future Aspects for Cannabinoids in Breast Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (7): 1673. doi: 10.3390/ijms20071673.
39. McAllister S., Soroceanu L., Desprez P. The Antitumor Activity of Plant-Derived Non-Psychoactive Cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015; 10: 255-267. doi: 10.1007/s11481-015-9608-y.
40. Ai-Ling Li., Lin X., Dhopeswarkar A., Thomaz A., Carey L., Liu Y. Cannabinoid CB2 Agonist AM1710 Differentially Suppresses Distinct Pathological Pain States and Attenuates Morphine Tolerance and Withdrawal. *Mol Pharmacol*. 2019; 95 (2): 155-168. doi: 10.1124/mol.118.113233.
41. Coral D. Guía para hacer una revisión Bibliográfica. 1ª. ed. Bogotá, Colombia: Universidad El Bosque, 2016.
42. Calderón D. Fuentes de información [Internet]. Organización Panamericana de la salud (PAHO); 2011 [modificado May 2011; consultado 25 Ene 2021]. Disponible en: http://bvsuper.paho.org/videosdigitales/matedu/cam2011/Fuentes_informacion.pdf?ua=1
43. Gómez L. Literature review methodology for scientific and information management, through its structuring and systematization. *Rev unal*. 2014; 81 (184):158. doi: 10.15446/dyna.v81n184.37066
44. Puello N. English and its importance in scientific research: some reflections. *Rev col cien ani*. 2013; 5 (1). doi: 10.24188/recia.v5.n1.2013.487
45. UAM. Journal Citation Reports (JCR): Factor de impacto (FI). [Internet]. Universidad Autónoma de Madrid (UAM); 2014 [modificado Mar 2021;

- consultado 26 Mar 2021]. Disponible en: https://biblioguias.uam.es/tutoriales/JCR/Factor_Impacto
46. Egghe L. Dynamic h-index: The Hirsch index in function of time: Brief Communication. *J Ame Soc Infor Sci and Tech.* 2007; 58 (3): 452-454. doi: 10.1002/asi.20473
 47. Sundaram M. V. RTK/Ras/MAPK signaling. *WormBook.* 2006; 1-19. doi: 10.1895/wormbook.1.80.1
 48. Trujillo C. M., Anderson T. A., Pelaez N. J. A Model of How Different Biology Experts Explain Molecular and Cellular Mechanisms. *CBE Life Sci Educ.* 2015; 14(2): ar20. doi: 10.1187/cbe.14-12-0229
 49. Robin I., Omer M. T., Arif H., Janakiraman S., Ashiq M. Comprehensive pancancer genomic analysis reveals (RTK)-RAS-RAF-MEK as a key dysregulated pathway in cancer: Its clinical implications. *Sem in Can Bio.* 2019; 14 (28). doi: 10.1016/j.semcan.2017.11.016
 50. Sundaram M. V. Canonical RTK-Ras-ERK signaling and related alternative pathways. *WormBook.* 2013; 11 (1). doi: 10.1895/wormbook.1.80.2
 51. Ney G. M., McKay L., Koschmann C., Mody R., Li Q. The Emerging Role of Ras Pathway Signaling in Pediatric Cancer. *Can Res.* 2020; 80 (23): 5155–5163. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0916
 52. Meshinchi S., Stirewalt D. L., Alonzo T. A., Radich J. P. Activating mutations of RTK/ras signal transduction pathway in pediatric acute myeloid leukemia. *Blodd.* 2003; 102 (4): 1474–1479. doi: 10.1182/blood-2003-01-0137
 53. Sosa V., Moliné T., Somoza R., LLeonart M. E. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ag Res Rev.* 2013; 12 (1): 376-390. doi: 10.1016/j.arr.2012.10.004
 54. Wu J., Ning P., Gao R., Fan H. Programmable ROS-Mediated Cancer Therapy via Magneto-Inductions. *Adv Sci.* 2020; 7 (12):1902933. doi: 10.1002/advs.201902933
 55. Pani G., Galeotti T., Chiarugi P. Metastasis: cancer cell's escape from oxidative stress. *Can And Met Rev.* 2010; 29(2):351-78. doi: 10.1007/s10555-010-9225-4
 56. Deshmukh P., Unni S., Krishnappa G., Padmanabhan B. The Keap1-Nrf2 pathway: promising therapeutic target to counteract ROS-mediated damage in cancers and neurodegenerative diseases. *Bio Rev.* 2017; 9(1):41-56. doi: 10.1007/s12551-016-0244-4
 57. Panieri E., Buha A., Telkoparan-Akillilar P., Cevik D., Saso L. Potential Applications of NRF2 Modulators in Cancer Therapy. *Antioxidants.* 2020; 9(3):193. doi: 10.3390/antiox9030193
 58. Panieri E., Saso L. Inhibition of the NRF2/KEAP1 Axis: A Promising Therapeutic Strategy to Alter Redox Balance of Cancer Cells. *Antioxid Redox Signal.* 2021; 34(18):1428-1483. doi: 10.1089/ars.2020.8146
 59. Colak S., Dijke P. T. Targeting TGF- β Signaling in Cancer. *Trends Cancer.* 2017; 3(1):56-71. doi: 10.1016/j.trecan.2016.11.008
 60. Syed V. TGF- β Signaling in Cancer. *J Cell Biochem.* 2016; 117(6):1279-87. doi: 10.1002/jcb.25496

61. Sigismund S., Avanzato D., Letizia Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol.* 2018; 12(1):3-20. doi: 10.1002/1878-0261.12155
62. Leonetti A., Sharma S., Minari R., Perego P., Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2019; 121(9):725-737. doi: 10.1038/s41416-019-0573-8
63. Frezzetti D., Gallo M., Maiello M. R., D'Alessio A., De Luca A. VEGF as a potential target in lung cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2017; 21(10):959-966. doi: 10.1080/14728222.2017.1371137
64. Alevizakos M., Kaltsas S., Syrigos K. N. The VEGF pathway in lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 72(6):1169-81. doi: 10.1007/s00280-013-2298-3
65. Goradel N. H., Asghari M. H., Moloudizargari M., Negahdari B., Abdollahi M. Melatonin as an angiogenesis inhibitor to combat cancer: Mechanistic evidence. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;335:56-63. doi: 10.1016/j.taap.2017.09.022
66. Noorolyai S., Shajari N., Baghbani E., Sadreddini S., Baradaran B. The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer. *Gene.* 2019; 698:120-128. doi: 10.1016/j.gene.2019.02.076
67. Ediriweera M. K., Tennekoon K. H., Samarakoon S. R. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance. *Semin Cancer Biol.* 2019; 59:147-160. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.05.012
68. Costa R. L. B., Han H. S., Gradishar W. J. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 169(3):397-406. doi: 10.1007/s10549-018-4697-y
69. Chen H., Zhou L., Wu X., Li R., Wen X. The PI3K/AKT pathway in the pathogenesis of prostate cancer. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2016; 21(5):1084-91. doi: 10.2741/4443
70. Hassannia B., Vandenabeele P., Berghe T. V. Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer. *Cancer Cell.* 2019; 35(6):830-849. doi: 10.1016/j.ccell.2019.04.002
71. Hong B., van den Heuvel A. P. J., Prabhu V. V., Zhang S., El-Deiry W. S. Targeting Tumor Suppressor p53 for Cancer Therapy: Strategies, Challenges and Opportunities. *Curr Drug Targets.* 2014; 15(1):80-9. doi: 10.2174/1389450114666140106101412
72. Duffy M. J., Synnott N. C., Crown J. Mutant p53 as a target for cancer treatment. *Eur J Cancer.* 2017; 83:258-265. doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.023
73. Krishnamurthy N., Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2018; 62:50-60. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.002
74. Polakis P. Wnt signaling in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(5):a008052. doi: 10.1101/cshperspect.a008052
75. Zhan T., Rindtorff N., Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene.* 2017; 36(11):1461-1473. doi: 10.1038/onc.2016.304

76. Murillo-Garzón V., Kypta R. WNT signalling in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2017; 14(11):683-696. doi: 10.1038/nrurol.2017.144
77. Dang C. V. MYC on the path to cancer. *Cell.* 2012; 149(1):22-35. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.003
78. Farrell A. S., Sears R. C. MYC degradation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 4(3):a014365. doi: 10.1101/cshperspect.a014365
79. Sipos F., Firneisz G., Múzes G. Therapeutic aspects of c-MYC signaling in inflammatory and cancerous colonic diseases. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(35):7938-50. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7938
80. Liao D. J., Dickson R. B. c-Myc in breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2000; 7(3):143-64. doi: 10.1677/erc.0.0070143
81. Wu H., Yang T. Y., Li Y., Ye W. L., Li J. M. Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 6 Promotes Hepatocarcinogenesis by Interacting With Histone Deacetylase 3 to Enhance c-Myc Gene Expression and Protein Stability. *Hepatology.* 2020; 71(1):148-163. doi: 10.1002/hep.30801
82. Zhang H., Christensen C. L., Dries R., Oser M. G., Wong K. K. CDK7 Inhibition Potentiates Genome Instability Triggering Anti-tumor Immunity in Small Cell Lung Cancer. *Cancer Cell.* 2020; 37(1):37-54.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2019.11.003
83. Spring L. M., Wander S. A., Zangardi M., Bardia A. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. *Curr Oncol Rep.* 2019; 21(3):25. doi: 10.1007/s11912-019-0769-3
84. Malumbres M., Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer.* 2009; 9(3):153-66. doi: 10.1038/nrc2602
85. Valdespino V. M. G., Valdespino P. M. C., Valdespino V. E. C. [Cell signaling pathways interaction in cellular proliferation: Potential target for therapeutic interventionism]. *Cir Cir.* 2015; 83(2):165-74. doi: 10.1016/j.circir.2015.04.015
86. Kollmann K., Briand C., Bellutti F., Schicher N., Hoeller C. The interplay of CDK4 and CDK6 in melanoma. *Oncotarget.* 2019; 10(14). doi: 10.18632/oncotarget.26515
87. Otto T., Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(2): 93-115. doi: 10.1038/nrc.2016.138
88. Grayson M. Cannabis. *Nature.* 2015;525(7570):S1. doi: 10.1038/525S1a
89. Mahamoud A., Mohamed M., waseem G., Suman C., Ahmed G. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod.* 2017;103:1-36. doi: 10.1007/978-3-319-45541-9_1
90. MCN. Medical Cannabis news. [Internet]. Zegreenlab S.A Costa rica; 2020 [modificado 2022; consultado 12 Dic 2021. Disponible en:<https://medicalcannabisnews.com/es/salud/>
91. Sommano R. S., Chittasupho C., Ruksiriwanich W., Jantrawut P. The Cannabis Terpenes. *Molecules.* 2020;25(24):5792. doi: 10.3390/molecules25245792
92. Schilling S., Melzer R., McCabe P. F. Cannabis sativa. *Curr Biol.* 2020; 30(1): R8-R9. doi: 10.1016/j.cub.2019.10.039

93. Booth J. K., Bohlmann J. Terpenes in Cannabis sativa - From plant genome to humans. *Plant Sci.* 2019; 284:67-72. doi: 10.1016/j.plantsci.2019.03.022
94. Zou S., Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(3):833. doi: 10.3390/ijms19030833
95. De Petrocellis L., Di Marzo V. An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23(1):1-15. doi: 10.1016/j.beem.2008.10.013
96. Goldstein D. S. How does homeostasis happen? Integrative physiological, systems biological, and evolutionary perspectives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2019; 316(4):R301-R317. doi: 10.1152/ajpregu.00396.2018
97. Sensi Seeds Cannabis. [Internet]. Holanda; 2021 [modificado 2021; consultado 12 Dic 2021]. Disponible en: <https://sensiseeds.com/es/blog/que-es-el-sistema-endocannabinoide-y-como-funciona-guia-para-principiantes/>
98. Pertwee R. G. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012; 367(1607):3353-63. doi: 10.1098/rstb.2011.0381
99. Pertwee R. G. Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handb Exp Pharmacol.* 2015; 231:1-37. doi: 10.1007/978-3-319-20825-1_1
100. Pertwee R. G. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; (168):1-51. doi: 10.1007/3-540-26573-2_1
101. Di Marzo V., De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand?. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012; 367(1607):3216-28. doi: 10.1098/rstb.2011.0382
102. Pertwee R. G. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30 Suppl 1:S13-8. doi: 10.1038/sj.ijo.0803272
103. Pertwee R. G. Inverse agonism and neutral antagonism at cannabinoid CB1 receptors. *Life Sci.* 2005;76(12):1307-24. doi: 10.1016/j.lfs.2004.10.025
104. Pertwee R. G., Ross R. A. Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;66(2-3):101-21. doi: 10.1054/plef.2001.0341
105. Di Marzo V. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacol Res.* 2009; 60(2):77-84. doi: 10.1016/j.phrs.2009.02.010
106. Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2006;46:101-22
107. Lu H. C., Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry.* 2016; 79(7):516-25. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028

108. Guerrero R. O. M., Millán S. I. Cannabis y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gac Med Mex.* 2019;155(5):508-512. doi: 10.24875/GMM.19004881
109. Penn A. Cannabinoids and Mental Health, Part 1: The Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2019; 57(9):7-10. doi: 10.3928/02793695-20190813-01
110. Stout S. M., Cimino N. M. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2014; 46(1):86-95. doi: 10.3109/03602532.2013.849268
111. Goullé J. P., Sausseureau E., Lacroix C. [Delta-9-tetrahydrocannabinol pharmacokinetics]. *Ann Pharm Fr.* 2008; 66(4):232-44. doi: 10.1016/j.pharma.2008.07.006
112. Stinchcomb A. L., Valiveti S., Hammell D. C., Ramsey D. R. Human skin permeation of Delta8-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *J Pharm Pharmacol.* 2004; 56(3):291-7. doi: 10.1211/0022357022791
113. Orgado J. A. M., López D. F., Serra B. B., IHernández I. L., Paredes J. R. [The cannabinoid system and its importance in the perinatal period]. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63(5):433-40. doi: 10.1157/13080409
114. Britch S. C., Babalonis S., Walsh S. L. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl).* 2021; 238(1):9-28. doi: 10.1007/s00213-020-05712-8
115. Lutz B. Molecular biology of cannabinoid receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002; 66(2-3):123-42. doi: 10.1054/plef.2001.0342
116. Dariš B., Verboten M. T., Knez Z., Ferk P. Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019; 19(1):14-23. doi: 10.17305/bjbms.2018.3532
117. Bowles D. W., O'Bryant C. L., Camidge D. R., Jimeno A. The intersection between cannabis and cancer in the United States. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012; 83(1):1-10. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.09.008
118. Abrams D. I., Guzman M. Cannabis in cancer care. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(6):575-86. doi: 10.1002/cpt.108
119. Torres S., Lorente M., Rodríguez F. F., Hernández S. T., Velasco G. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther.* 2011; 10(1):90-103. doi: 10.1158/1535-7163
120. Vara D., Salazar M., Olea-Herrero N., Guzmán M., Velasco G., Díaz-Laviada I. Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy. *Cell Death Differ.* 2011 (7):1099-111. doi: 10.1038/cdd.2011.32
121. Viñals X., Moreno E., Lanfumey L., Cordoní A., Pastor A. Cognitive Impairment Induced by Delta9-tetrahydrocannabinol Occurs through Heteromers between Cannabinoid CB1 and Serotonin 5-HT2A Receptors. *PLoS Biol.* 2015;13(7):e1002194. doi: 10.1371/journal.pbio.1002194
122. Velasco G., Sánchez C., Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(6):436-44. doi: 10.1038/nrc3247

123. Moreno E., Cavic M., Krivokuca A., Casadó V., Canela E. The Endocannabinoid System as a Target in Cancer Diseases: Are We There Yet?. *Front Pharmacol.* 2019;10:339. doi: 10.3389/fphar.2019.00339
124. Young Go Y., Ra Kim S., Yeon Kim D., Chae S., Song J. Cannabidiol enhances cytotoxicity of anti-cancer drugs in human head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2020. doi:10.1038/s41598-020-77674-y
125. Gross C., Ramirez D., McGrath S., Gustafson D. Cannabidiol Induces Apoptosis and Perturbs Mitochondrial Function in Human and Canine Glioma Cells. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 725136. doi: 10.3389/fphar.2021.725136
126. Likar R., Nahler G. The use of cannabis in supportive care and treatment of brain tumor. *Neurooncol Pract.* 2017; 4(3): 151-160. doi: 10.1093/nop/npw027
127. Singh K., Jamshidi N., Zomer R., Piva T., Mantri N. Cannabinoids and Prostate Cancer: A Systematic Review of Animal Studies. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17): 6265. doi: 10.3390/ijms21176265
128. Mallat A., Lotersztajn S. Targeting cannabinoid receptors in hepatocellular carcinoma?. *Gut.* 2016; 65(10):1582-3. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312108
129. Milian L., Mata M., Alcacer J., Oliver M., Carda C. Cannabinoid receptor expression in non-small cell lung cancer. Effectiveness of tetrahydrocannabinol and cannabidiol inhibiting cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in vitro. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228909. doi: 10.1371/journal.pone
130. Sharafi G., He H., Nikfarjam M. Potential Use of Cannabinoids for the Treatment of Pancreatic Cancer. *J Pancreat Cancer.* 2019; 5(1):1-7. doi: 10.1089/pancan.2018.0019
131. Bachari A., Piva T., Salami S., Jamshidi N., Mantri N. Roles of Cannabinoids in Melanoma: Evidence from In Vivo Studies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6040. doi: 10.3390/ijms21176040
132. Müller L., Radtke A., Decker J., Koch M., Belge G. The Synthetic Cannabinoid WIN 55,212-2 Elicits Death in Human Cancer Cell Lines. *Anticancer Res.* 2017;37(11):6341-6345. doi: 10.21873/anticancer.12086
133. Pagano C., Navarra G., Coppola L., Bifulco M., Laezza C. Molecular Mechanism of Cannabinoids in Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3680. doi: 10.3390/ijms22073680
134. Nabissi M., Morelli M., Offidani M., Amantini C. Cannabinoids synergize with carfilzomib, reducing multiple myeloma cells viability and migration. *Oncotarget.* 2016;7(47):77543-77557. doi: 10.18632/oncotarget.12721
135. García M., Molina E., Molina F. Effect of endocannabinoid signalling on cell fate: life, death, differentiation and proliferation of brain cells. *Br J Pharmacol.* 2019;176(10):1361-1369. doi: 10.1111/bph.14369
136. Jeong S., Jee Jo M., Kyeong Yun H., Yeong Kim D., Ram Kim B. Cannabidiol promotes apoptosis via regulation of XIAP/Smac in gastric cancer. *Cell Death Dis.* 2019;10(11):846. doi: 10.1038/s41419-019-2001-7

137. Zhang X., Qin Y., Pan Z., Li M., Li D. Cannabidiol Induces Cell Cycle Arrest and Cell Apoptosis in Human Gastric Cancer SGC-7901 Cells. *Biomolecules*. 2019; 9(8):302. doi: 10.3390/biom9080302
138. Shrivastava A., Kuzontkoski P., Groopman J., Prasad A. Cannabidiol Induces Programmed Cell Death in Breast Cancer Cells by Coordinating the Cross-talk between Apoptosis and Autophagy. *Mol Cancer Ther*. 2011 (7):1161-72. doi: 10.1158/1535-7163
139. Schoeman R., Beukes N., Frost C. Cannabinoid Combination Induces Cytoplasmic Vacuolation in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Molecules*. 2020; 25(20):4682. doi: 10.3390/molecules25204682
140. Huang L., Ramirez J. C., Frampton G. A., Golden L. E., DeMorrow S. Anandamide exerts its antiproliferative actions on cholangiocarcinoma by activation of the GPR55 receptor. *Lab Invest*. 2011; 91(7):1007-17. doi: 10.1038/labinvest.2011.62
141. Kisková T., Mungenast F., Suváková M., Jäger W., Thalhammer T. Future Aspects for Cannabinoids in Breast Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(7):1673. doi: 10.3390/ijms20071673
142. Hinz B., Ramer R. Anti-tumour actions of cannabinoids. *Br J Pharmacol*. 2019; 176(10):1384-1394. doi: 10.1111/bph.14426
143. Wigger D., Gulbins E., Kleuser B., Schumacher F. Monitoring the Sphingolipid de novo Synthesis by Stable-Isotope Labeling and Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Front Cell Dev Biol*. 2019; 7:210. doi: 10.3389/fcell.2019.00210
144. Vecera L., Gabrhelik T., Prasil P., Stourac P. The role of cannabinoids in the treatment of cancer. *Bratisl Lek Listy*. 2020;121(1):79-95. doi: 10.4149/BLL_2020_012
145. Ellert-Miklaszewska A., Ciechomska I., Kaminska B. Cannabinoid Signaling in Glioma Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1202:223-241. doi: 10.1007/978-3-030-30651-9_11
146. Lauzier A., Normandeau-Guimond J., Vaillancourt-Lavigne V., Boivin V., Charbonneau M. Colorectal cancer cells respond differentially to autophagy inhibition in vivo. 2019;9(1):11316. doi: 10.1038/s41598-019-47659-7
147. Lee C. X., Werner E., Falasca M. Molecular Mechanism of Autophagy and Its Regulation by Cannabinoids in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1211. doi: 10.3390/cancers13061211
148. Roberto D., H Klotz L., Venkateswaran V. Cannabinoid WIN 55,212-2 induces cell cycle arrest and apoptosis, and inhibits proliferation, migration, invasion, and tumor growth in prostate cancer in a cannabinoid-receptor 2 dependent manner. *Prostate*. 2019;79(2):151-159. doi: 10.1002/pros.23720
149. Wojcieszak J., Krzemień W., Zawilska J. JWH-133, A Selective Cannabinoid CB₂ Receptor Agonist, Exerts Toxic Effects on Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. *J Mol Neurosci*. 2016;58(4):441-5. doi: 10.1007/s12031-016-0726-7
150. Ramer R., Schwarz R., Hinz B. Modulation of the Endocannabinoid System as a Potential Anticancer Strategy. *Front Pharmacol*. 2019; 10:430. doi: 10.3389/fphar.2019.00430

151. Dumitru C., Sandalcioğlu I., Karsak M. Cannabinoids in Glioblastoma Therapy: New Applications for Old Drugs. *Front Mol Neurosci.* 2018; 11:159. doi: 10.3389/fnmol.2018.00159
152. Justus C., Leffler N., Ruiz-Echevarria M., Yang L. In vitro cell migration and invasion assays. *J Vis Exp.* 2014;(88):51046. doi: 10.3791/51046
153. Vrechi T. A. M., Leão a., Morais I. B. M., Abilio V. Cannabidiol induces autophagy via ERK1/2 activation in neural cells. *Sci Rep.* 2021; 11(1):5434. doi:10.1038/s41598-021-84879-2
154. Camacho C. A. M., Torres J. R. M., Jaegler A., Gondran N. Sustainability metrics for real case applications of the supply chain network design problem: A systematic literature review. 2019; 231: 600-618. doi: 10.1016/j.jclepro.2019.05.278
155. Hu H., Han T., Zhuo M., Wu L. L., Yuan C., Wang L. W. Elevated COX-2 Expression Promotes Angiogenesis Through EGFR/p38-MAPK/Sp1-Dependent Signalling in Pancreatic Cancer. *Sci Rep.* 2017; 7: 470. doi: 10.1038/s41598-017-00288-4
156. Torraca V., Tulotta C., Jagalska B. E. S., Meijer A. H. The chemokine receptor CXCR4 promotes granuloma formation by sustaining a mycobacteria-induced angiogenesis programme. *Sci Rep.* 2017; 7:45061. doi: 10.1038/srep45061
157. Fechtner S., Singh A. K., Srivastava I., Szlenk C. T., Muench T. R., Ahmed S. Cannabinoid Receptor 2 Agonist JWH-015 Inhibits Interleukin-1 β -Induced Inflammation in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts and in Adjuvant Induced Arthritis Rat via Glucocorticoid Receptor. *Front Immunol.* 2019; 10:1027. doi: 10.3389/fimmu.2019.01027
158. MMP2 matrix metalloproteinase 2 [*Homo sapiens* (human)].2014.Gene. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4313>
159. Rezende H., Rosendo A., Malcher-Lopes R., Lourenço B., Hara I., De Melo R. Polyunsaturated fatty acids and endocannabinoids in health and disease. *Nutr Neurosci.* 2018;21(10):695-714. doi: 10.1080/1028415X.2017.1347373
160. Nithipatikom K., Isbell M., Endsley M., Woodliff J., Campbell W. Anti-proliferative effect of a putative endocannabinoid, 2-arachidonylglycerol ether in prostate carcinoma cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2011 ;94(1-2):34-43. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2010.12.002
161. Chen L., Chen H., Li Y., Li L., Qiu Y., Ren J. Endocannabinoid and ceramide levels are altered in patients with colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2015;34(1):447-54. doi: 10.3892/or.2015.3973
162. Akimov M., Gretskaya N., Zinchenko G., Bezuglov V. Cytotoxicity of Endogenous Lipids N-acyl Dopamines and their Possible Metabolic Derivatives for Human Cancer Cell Lines of Different Histological Origin. *Anticancer Res.* 2015;35(5):2657-61
163. Ma C., Wu T., Jiang P., Li Z., Gong R. Anti-carcinogenic activity of anandamide on human glioma in vitro and in vivo. *Mol Med Rep.* 2016;13(2):1558-62. doi: 10.3892/mmr.2015.4721

164. Missing Pieces to the Endocannabinoid Puzzle. *Trends Mol Med.* 2020;26(3):263-272. doi: 10.1016/j.molmed.2019.11.002
165. Scott K., Dagleish A., Liu W. The Combination of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Enhances the Anticancer Effects of Radiation in an Orthotopic Murine Glioma Model. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(12):2955-67. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0402
166. Caffarel M.,Andradas C., Mira E., Pérez E., Cerutti C. Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Mol Cancer.* 2010; 9:196. doi: 10.1186/1476-4598-9-196
167. McAllister S., Chan C., Taft R., Luu T., Abood M. Cannabinoids selectively inhibit proliferation and induce death of cultured human glioblastoma multiforme cells. *J Neurooncol.* 2005 Aug;74(1):31-40. doi: 10.1007/s11060-004-5950-2
168. Marcu J., Christian R., Lau D., McAllister S. Cannabidiol enhances the inhibitory effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Mol Cancer Ther.* 2010 Jan;9(1):180-9. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0407
169. Vara D. Morell C., Rodríguez-Henche N., Diaz-Laviada I. Involvement of PPAR γ in the antitumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2013 ;4(5): e618. doi: 10.1038/cddis.2013.141
170. Lorente M., Torres S., Salazar M., Velasco G. Stimulation of the midkine/ALK axis renders glioma cells resistant to cannabinoid antitumoral action. *Cell Death Differ.* 2011 Jun;18(6):959-73. doi: 10.1038/cdd.2010.170
171. Maccarrone M., Maldonado R., Casas M., Henze T., Centonze D. Cannabinoids therapeutic use: what is our current understanding following the introduction of THC, THC: CBD oromucosal spray and others?. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017; 10(4):443-455. doi: 10.1080/17512433.2017.1292849
172. Pertwee R., Ross R., J Craib S., Thomas A. (-)-Cannabidiol antagonizes cannabinoid receptor agonists and noradrenaline in the mouse vas deferens, *Eur J Pharmacol.* 2002; 456(1-3):99-106. doi: 10.1016/s0014-2999(02)02624-9
173. Thomas A., Baillie G., Phillips A., Razdan R., Ross R., Pertwee R. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol.* 2007;150(5):613-23. doi: 10.1038/sj.bjp.0707133
174. Ibeas Bih C., Chen T., W Nunn A., Bazelot M., Dallas M., Whalley B. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):699-730. doi: 10.1007/s13311-015-0377-3
175. Kargl J., Haybaeck J., Stančić A., Andersen L., Marsche G. O-1602, an atypical cannabinoid, inhibits tumor growth in colitis-associated colon cancer through multiple mechanisms. *J Mol Med (Berl).* 2013;91(4):449-58. doi: 10.1007/s00109-012-0957-1
176. Borrelli F., Pagano E., Romano B., Panzera S., Maiello F. Colon carcinogenesis is inhibited by the TRPM8 antagonist cannabigerol, a

- Cannabis-derived non-psychotropic cannabinoid. *Carcinogenesis*. 2014;35(12):2787-97. doi: 10.1093/carcin/bgu205
177. Morales P., Hurst D. P., Reggio P. H. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017; 103:103-131. doi: 10.1007/978-3-319-45541-9_4
178. Orrego E., Londoño L., Ardila J., Polania D., Valencia A., Velez A. Cannabinoid Effects on Experimental Colorectal Cancer Models Reduce Aberrant Crypt Foci (ACF) and Tumor Volume: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020:2371527. doi: 10.1155/2020/2371527
179. Takeda S., Okajima S., Miyoshi H., Yoshida K., Okamoto Y. Cannabidiolic acid, a major cannabinoid in fiber-type cannabis, is an inhibitor of MDA-MB-231 breast cancer cell migration. *Toxicol Lett*. 2012;214(3):314-9. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.08.029
180. Ahmed M., Jinks N., Babaei R., Kashfi H., Nateri A. Repurposing Antibacterial AM404 As a Potential Anticancer Drug for Targeting Colorectal Cancer Stem-Like Cells. *Cancers (Basel)*. 2019;12(1):106. doi: 10.3390/cancers12010106
181. Ammar R., Ulrich G. Curcumin synergizes with the endocannabinoid reuptake inhibitor OMDM-2 in human MCF-7 breast cancer and U-87 glioblastoma cells. *Synergy*. 2017; 5:7-14. doi: 10.1016/j.synres.2017.11.001
182. Bifulco M., Laezza C., Valenti M., Ligresti A. A new strategy to block tumor growth by inhibiting endocannabinoid inactivation. *FASEB J*. 2004;18(13):1606-8. doi: 10.1096/fj.04-1754fje
183. Winkler K., Ramer R., Dithmer S., Ivanov I., Merkord J., Hinz B. Fatty acid amide hydrolase inhibitors confer anti-invasive and antimetastatic effects on lung cancer cells. *Oncotarget*. 2016;7(12):15047-64. doi: 10.18632/oncotarget.7592
184. Hamtiaux L., Masquelier J., Muccioli G., Bouzin C., Lambert D. The association of N-palmitoylethanolamine with the FAAH inhibitor URB597 impairs melanoma growth through a supra-additive action. *BMC Cancer*. 2012; 12:92. doi: 10.1186/1471-2407-12-92
185. Ravi J., Sneh A., Shilo K., Nasser M., Ganju R. FAAH inhibition enhances anandamide mediated anti-tumorigenic effects in non-small cell lung cancer by downregulating the EGF/EGFR pathway. *Oncotarget*. 2014;5(9):2475-86. doi: 10.18632/oncotarget.1723
186. Hamtiaux L., Hansoulle L., Dauguet N., Muccioli G., Gallez B., Lambert D. Increasing antiproliferative properties of endocannabinoids in N1E-115 neuroblastoma cells through inhibition of their metabolism. *PLoS One*. 2011;6(10): e26823. doi: 10.1371/journal.pone.0026823
187. Pagano E., Borrellia F., Orlando P., Romano B., Izzo A. Pharmacological inhibition of MAGL attenuates experimental colon carcinogenesis. *Pharmacol Res*. 2017; 119:227-236. doi: 10.1016/j.phrs.2017.02.002

188. Nomura D., Lombardi D., Chang J., Niessen S., Cravatt B. Monoacylglycerol Lipase Exerts Dual Control over Endocannabinoid and Fatty Acid Pathways to Support Prostate Cancer. *Chem Biol.* 2011;18(7):846-56. doi: 10.1016/j.chembiol.2011.05.009
189. Ma M., Bai J., Ling Y., Chang W., Xie G., K Tao. Monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 regulates apoptosis and migration of colorectal cancer cells. *Mol Med Rep.* 2016;13(3):2850-6. doi: 10.3892/mmr.2016.4829
190. Zhang J., Liu Z., Lian Z., Liao R., Chen Y. Monoacylglycerol Lipase: A Novel Potential Therapeutic Target and Prognostic Indicator for Hepatocellular Carcinoma. *Sci Rep.* 2016; 6:35784. doi: 10.1038/srep35784
191. Yin J., Kim S., Choi E., Oh Y., Park J. ARS2/MAGL signaling in glioblastoma stem cells promotes self-renewal and M2-like polarization of tumor-associated macrophages. *Nat Commun.* 2020; 2978. doi:10.1038/s41467-020-16789-2
192. Pietrovito L., Lozzo M., Bacci M., Giannoni E., Chiarugi P. Treatment with Cannabinoids as a Promising Approach for Impairing Fibroblast Activation and Prostate Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):787. doi: 10.3390/ijms21030787
193. Xu D., Wang J., Zhou Z., He Z., Zhao Q. Cannabinoid WIN55, 212-2 induces cell cycle arrest and inhibits the proliferation and migration of human BEL7402 hepatocellular carcinoma cells. *Mol Med Rep.* 2015 ;2(6):7963-70. doi: 10.3892/mmr.2015.4477
194. Ortega A., Rangel E., Hidalgo A., Morales A., Ruiz E. On the effects of CP 55-940 and other cannabinoid receptor agonists in C6 and U373 cell lines. *Toxicol In Vitro.* 2015;29(7):1941-51. doi: 10.1016/j.tiv.2015.08.003
195. Soto V., Mendivil M., Jimenez M., Fox J., Velez C. Cannabinoid CP55940 selectively induces apoptosis in Jurkat cells and in ex vivo T-cell acute lymphoblastic leukemia through H2O2 signaling mechanism. *Leuk Res.* 2020; 95:106389. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106389
196. Gustafsson S, Wallenius A., Zackrisson H., Popova D., Forshell L., Jacobsson S. Effects of cannabinoids and related fatty acids upon the viability of P19 embryonal carcinoma cells. *Arch Toxicol.* 2013;87(11):1939-1951. doi: 10.1007/s00204-013-1051-3
197. Guindon J., Hohmann A. The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *Br J Pharmacol.* 2011;163(7):1447-63. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01327.x
198. Eichele K., Ramer R., Hinz B. R (+)-Methanandamide-Induced Apoptosis of Human Cervical Carcinoma Cells Involves A Cyclooxygenase-2-Dependent Pathway. *Pharm Res.* 2009;26(2):346-55. doi: 10.1007/s11095-008-9748-3
199. Ortega A., Hernández V. M. G., García E. R., García A. M., Gómez A. H., Del Angel S. A. Comparing the effects of endogenous and synthetic cannabinoid receptor agonists on survival of gastric cancer cells. *Life Sci.* 2016; 165:56-62. doi: 10.1016/j.lfs.2016.09.010

200. Serradell O. O., Poblete C. E., Sanchez C., Castellón E. A., Contreras H. R. Proapoptotic effect of endocannabinoids in prostate cancer cells. *Oncol Rep.* 2015; 33(4): 1599-1608
201. Mohammadpour F., Ostad S. N., Aliebrahimi S., Daman Z. Anti-invasion Effects of Cannabinoids Agonist and Antagonist on Human Breast Cancer Stem Cells. *Iran J Pharm Res.* 2017 Fall;16(4):1479-1486. PMC5843309
202. Donadelli M., Dando I., Zaniboni T., Costanzo C., Pozza E. D., Palmieri M. Gemcitabine/cannabinoid combination triggers autophagy in pancreatic cancer cells through a ROS-mediated mechanism. *Cell Death Dis.* 2011; 2(4): e152. doi: 10.1038/cddis.2011.36
203. Nasser M., Qamri Z., Deol Y., Smith D., Shilo K. Crosstalk between Chemokine Receptor CXCR4 and Cannabinoid Receptor CB2 in Modulating Breast Cancer Growth and Invasion. *PLoS One.* 2011;6(9): e23901. doi: 10.1371/journal.pone.0023901
204. Elbaz A., Ahirwar D., Ravi j., Nasser M., Ganju R. Novel role of cannabinoid receptor 2 in inhibiting EGF/EGFR and IGF-I/IGF-IR pathways in breast cancer. *Oncotarget.*2017;8(18):29668-29678. doi: 10.18632/oncotarget.9408
205. Thapa D., Lee J., Heo S., Lee Y, Kin J. Novel hexahydrocannabinol analogs as potential anti-cancer agents inhibit cell proliferation and tumor angiogenesis. *Eur J Pharmacol.* 2011;650(1):64-71. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.09.073
206. Haskó J., Fazakas C., Molnar J., Nyúl A., Herman H. CB2 receptor activation inhibits melanoma cell transmigration through the blood-brain barrier. *Int J Mol Sci.*2014;15(5):8063-74. doi: 10.3390/ijms15058063
207. Staiano R., Loffredo S., Borriello F., Lannotti F., Piscitelli F. Human lung-resident macrophages express CB1 and CB2 receptors whose activation inhibits the release of angiogenic and lymphangiogenic factors. *J Leukoc Biol.* 2016;99(4):531-40. doi: 10.1189/jlb.3HI1214-584R
208. Fiore D., Ramesh P., Proto M., Piscopo C., Gazzo P. Rimonabant Kills Colon Cancer Stem Cells without Inducing Toxicity in Normal Colon Organoids. *Front Pharmacol.* 2018; 8:949. doi: 10.3389/fphar.2017.00949
209. Wang J., Xu Y., Zou Y., Zhu L., Zhang J. Overexpression of cannabinoid receptor 1 promotes renal cell carcinoma progression. *Tumour Biol.* 2016. doi: 10.1007/s13277-016-5447-6
210. Gasperi V., Evangelista D., Oddi S., Florenzano F., Chiurchiù V. Regulation of inflammation and proliferation of human bladder carcinoma cells by type-1 and type-2 cannabinoid receptors. *Life Sci.*2015;138:41-51. doi: 10.1016/j.lfs.2014.09.031
211. An D., Peigneur S., Hendrickx L., Tytgat J. Targeting Cannabinoid Receptors: Current Status and Prospects of Natural Products. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5064. doi: 10.3390/ijms21145064
212. Modulation of breast cancer cell viability by a cannabinoid receptor 2 agonist, JWH-015, is calcium dependent. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2016; 8:59-71. doi: 10.2147/BCTT.S100393

213. Wang J., Xu Y., Zhu L., Zou Y., Zhang J. Cannabinoid receptor 2 as a novel target for promotion of renal cell carcinoma prognosis and progression. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018(1):39-52. doi: 10.1007/s00432-017-2527-y
214. Armstrong J., Hill D., McKee C., Hernandez S., Lorente M. Exploiting cannabinoid-induced cytotoxic autophagy to drive melanoma cell death. *J Invest Dermatol.* 2015;135(6):1629-1637. doi: 10.1038/jid.2015.45
215. Kargl J., Andersen L., Hasenöhrl C., Feuersinger D., Stančić A. GPR55 promotes migration and adhesion of colon cancer cells indicating a role in metastasis. *Br J Pharmacol.* 2016;173(1):142-54. doi: 10.1111/bph.13345
216. Simmerman E., Qin X., Yu J., Baban B. Cannabinoids as a Potential New and Novel Treatment for Melanoma: A Pilot Study in a Murine Model. *J Surg Res.* 2019; 235:210-215. doi: 10.1016/j.jss.2018.08.055
217. Murase R., Kawamura R., Singer E., Pakdel A., Sarma P. Targeting multiple cannabinoid anti-tumour pathways with a resorcinol derivative leads to inhibition of advanced stages of breast cancer. *Br J Pharmacol.* 2014;171(19):4464-77. doi: 10.1111/bph.12803
218. López I., Ladera C., Torres S., Hernández S., Velasco G. Targeting Glioma Initiating Cells with A combined therapy of cannabinoids and temozolomide. *Biochem Pharmacol.* 2018;157:266-274. doi: 10.1016/j.bcp.2018.09.007
219. Jeong S., Yun H., Jeong Y., Jo M., Kang S. Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells. *Cancer Lett.* 2019;447:12-23. doi: 10.1016/j.canlet.2019.01.011
220. Guzmán M., Duarte M., Blázquez C., Ravina J., González L. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer.* 2006;95(2):197-203. doi: 10.1038/sj.bjc.6603236
221. Ramer R., Hinz B. Chapter Twelve - Cannabinoids as Anticancer Drugs. *Adv in Pharma.* 2017; 80: 397-436. doi: 10.1016/bs.apha.2017.04.002
222. Honarmand M., Namazi F., Mohammadi A., Nazifi S. Can cannabidiol inhibit angiogenesis in colon cancer? *Comp Clin Pathol.* 2019; 28:165-172. doi:10.1007/s00580-018-2810-6
223. Romano B., Borrelli F., Pagano E., Cascio M., Pertwee R. Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized Cannabis sativa extract with high content of cannabidiol. *Phytomedicine.* 2014; 21(5):631-9. doi: 10.1016/j.phymed.2013.11.006
224. De Petrocellis L., Ligresti A., Schiano A., Iappelli M., Verde R. Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *Br J Pharmacol.* 2013;168(1):79-102. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02027.x
225. Elbaz M., Nasser M., Ravi J., Wani N., Ahirwar D. Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: novel anti-tumor mechanisms of Cannabidiol in breast cancer. *Mol Oncol.* 2015; (4):906-19. doi: 10.1016/j.molonc.2014.12.010
226. Scott K., Dalglish A., Liu W. Anticancer effects of phytocannabinoids used with chemotherapy in leukaemia cells can be improved by altering the

- sequence of their administration. *Int J Oncol.* 2017; 51(1):369-377. doi: 10.3892/ijo.2017.4022
227. Zhang Y, Zheng W., Shen K., Shen W. Δ 9-tetrahydrocannabinol inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis by targeting matrix metalloproteinase-9 in endometrial cancer. *Oncol Lett.* 2018;(6):8527-8535. doi: 10.3892/ol.2018.8407
228. Morell C., Bort A., Vara D., Ramos A., Rodríguez N., Díaz I. The cannabinoid WIN 55,212-2 prevents neuroendocrine differentiation of LNCaP prostate cancer cells. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(3):248-57. doi: 10.1038/pcan.2016.19
229. A Safety Study of Sativex in Combination With Dose-intense Temozolomide in Patients With Recurrent Glioblastoma.2016. Jazz Pharmaceuticals. Disponible en:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01812603>
230. Twelves C., Sabel M., Checketts D., Miller S., Tayo B. A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *Br J Cancer.* 2021; 124: 1379-1387. doi:10.1038/s41416-021-01259-3
231. Schloss J., Lacey J., Sinclair J., Steel A., Sughrue M. A Phase 2 Randomised Clinical Trial Assessing the Tolerability of Two Different Ratios of Medicinal Cannabis in Patients with High Grade Gliomas. *Front Oncol.* 2021; 11:649555. doi: 10.3389/fonc.2021.649555
232. Kenyon J., Liu W., Dalglish A. Report of Objective Clinical Responses of Cancer Patients to Pharmaceutical-grade Synthetic Cannabidiol. *Anticancer Res.* 2018;38(10):5831-5835. doi: 10.21873/anticancer.12924
233. Lichtman A., Lux E., McQuade R., Rossetti S., Sanchez R. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2018(2): 179188.e1. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001
234. Sawtelle L., Holle L. Use of Cannabis and Cannabinoids in Patients with Cancer. *Ann Pharmacother.* 2021;55(7):870-890. doi: 10.1177/1060028020965224
235. Ellison G., Salicrup L., Freedman A., Fu Y., Ross S. The National Cancer Institute and Cannabis and Cannabinoids Research. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2021;2021(58):35-38. doi: 10.1093/jncimonographs/lgab014
236. Decreto 811. Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social, en relación con el acceso seguro e informado al uso del cannabis y de la planta de cannabis. (23 Julio de 2021). <https://www.minjusticia.gov.co/programas-co/cannabis-con-fines-medicinales-y-cientificos/Documents/2021/DECRETO%20811%20DEL%2023%20DE%20JULIO%20DE%202021.pdf>
237. Ley 1787. Por medio del cual se reglamenta 2009, acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional colombiano. (6 de Julio 2016).

<https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/LEY%201787%20DEL%206%20DE%20JULIO%20DE%202016.pdf>

ANEXOS