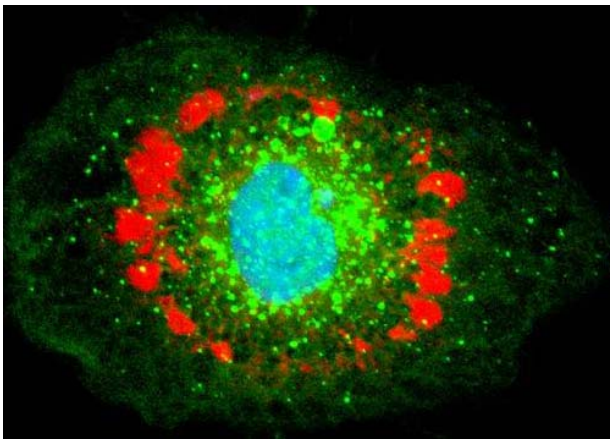
Identifican el mecanismo molecular de los cannabinoides como agentes antitumorales

resumen

Un grupo de investigación liderado por la Universidad Complutense de Madrid ha publicado un trabajo en la revista *Journal of Clinical Investigation* en el que se describen los mecanismos implicados en la acción anticancerígena del THC, el principal principio activo de la marihuana

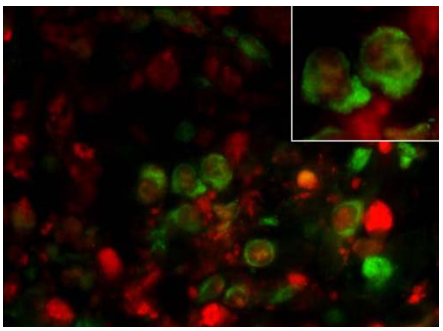
a fondo

Los resultados obtenidos indican que el principio activo de la planta cannabis sativa activa un proceso de autodigestión celular denominado autofagia que a su vez conduce a la muerte programada de las células tumorales. Sus conclusiones refuerzan la idea del uso de cannabinoides como fármacos antitumorales.



Célula de glioblastoma tratada con THC en la que se puede ver la dilatación del retículo endoplasmático (en rojo) y la acumulación de autofagosomas (en verde). Foto: UCM.

Hasta la fecha se conocía una parte del mecanismo de actuación de los cannabinoides en su lucha contra el tumor emergente. La acumulación de un lípido, la ceramida, y la síntesis de las proteínas p8 y TRB3 era el comienzo de un proceso que desencadenaba finalmente en la apoptosis (un tipo de muerte celular programada) de las células malignas. Ahora se ha descubierto que la clave de este mecanismo radica en la inhibición por parte de TRB3 de la proteína quinasa AKT y del complejo multiproteico mTORC1, dos eslabones importantes en el complejo proceso que lleva al crecimiento incontrolado de las células tumorales.



El THC activa la apoptosis (en rojo) y la autofagia (en verde) en tumores generados en ratones. Foto: UCM.

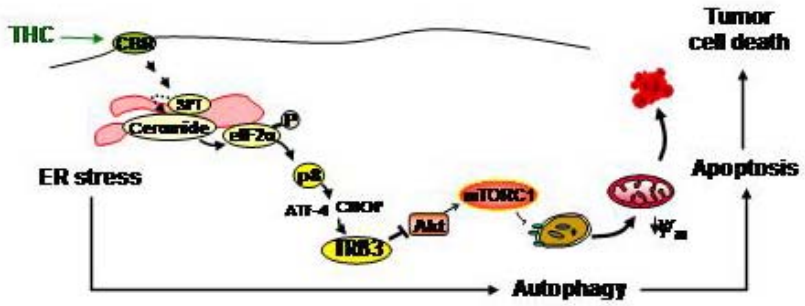
Según explica Guillermo Velasco, investigador de la Universidad Complutense responsable de la investigación: "Existen otras drogas, como la rapamicina, que actúan como inhibidoras de este complejo, mTORC1 y que se están ensayando para el tratamiento de distintos tipos de tumores. Sin embargo, la respuesta a dichos tratamientos es muy variable, ya que este complejo es el responsable de la regulación de distintos mecanismos dentro de la célula, con lo que su inhibición puede llegar a ser incluso contraproducente para frenar el crecimiento tumoral. Lo que hemos visto es que los cannabinoides regulan esta vía utilizando un mecanismo diferente que conduce además a la activación de la autofagia".

© Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación – Universidad Complutense de Madrid

La autofagia, posible estrategia contra el cáncer

El estudio es relevante ya que identifica un nuevo papel de las proteínas p8 y TRB3 en la inducción de autofagia, lo que puede ayudar a comprender mejor los mecanismos que regulan este proceso celular. Además, demuestra que la autofagia es necesaria para la actividad antitumoral de los cannabinoides. Esto indica que la activación de este proceso celular, a través de cannabinoides o de otros agentes, puede ser una nueva estrategia antitumoral.

El trabajo publicado en el JCI ha sido realizado en ratones y cultivos celulares obtenidos de pacientes con glioblastoma multiforme, uno de los tipos más comunes y agresivos de cáncer cerebral. Trabajos anteriores han dado signos de la eficacia de los cannabinoides como antitumorales. De hecho, en el año 2006 se llevó a cabo un ensayo clínico en fase I para detectar posibles indicios de toxicidad en su aplicación en humanos, con resultados esperanzadores. Sin embargo, el número de pacientes en el que se llevó a cabo era todavía demasiado reducido como para poder obtener conclusiones estadísticamente significativas.



Esquema del mecanismo de acción de los cannabinoides. Imagen: UCM.

Los investigadores ahora se plantean ya el siguiente paso que será, por un lado, seguir desentrañando el mecanismo último por el que los cannabinoides inhiben el crecimiento tumoral. En cuanto a su aplicación clínica, el equipo científico se propone llevar a cabo un segundo ensayo con el fin de estudiar la acción antitumoral de los cannabinoides en combinación con otros agentes antitumorales .

En este trabajo, dirigido por el profesor Guillermo Velasco, de la Universidad Complutense de Madrid, han participado además científicos del CSIC, el Hospital Clínico de La Laguna, en Tenerife, el Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, en Marsella (Francia), la Universidad Roma Tor Vergara, en Roma (Italia) y la Universidad de Harvard, en Boston (EE UU).

« « « « « « « « « « « « « « « « « « más información

Fuente:

» Guillermo Velasco

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Complutense de Madrid

Referencia bibliográfica:

» M. Salazar; A. Carracedo1; I. J. Salanueva; S. Hernández-Tiedra; M. Lorente; A. Egia1; P. Vázquez; C. Blázquez; S. Torres; S. García; J. Nowak; G. M. Fimia; M. Piacentini; F. Cecconi; P. P. Pandolfi; L. González-Feria; J. L. Iovanna; M. Guzmán; P. Boya; G. Velasco. "Cannabinoid action induces autophagymediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells". *The Journal of Clinical Investigation*, Vol. 119, abril 2009.

Autor:

» Unidad de Información Científica y Divulgación de la Investigación.

© Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación – Universidad Complutense de Madrid
C/ Donoso Cortés, 65. 28015 Madrid. www.ucm.es/info/otri