

Investigadores de la UCM desvelan nuevos mecanismos de acción del sistema endocannabinoide en epilepsia y cáncer de mama

- Uno de los trabajos, liderado por el catedrático Manuel Guzmán, concluye que cuando la proteína GAP43 interacciona con CB₁R en el cerebro de un ratón reduce notablemente el efecto anticonvulsivo de los cannabinoides.
- El segundo trabajo, liderado por los Dres. Eduardo Pérez Gómez y Cristina Sánchez, afirma que la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos bloquea la progresión tumoral y la generación de metástasis pulmonares.
- Ambos trabajos, publicados en la revista [Nature Communications](#), ayudan a comprender en detalle la función del sistema endocannabinoide en contextos fisio-patológicos y, con ello, a definir de forma más precisa los efectos terapéuticos del uso del cannabis.

Madrid, 2 de junio de 2023.- El [Grupo de Señalización por Cannabinoides del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular](#) (Facultades de Ciencias Químicas y Biológicas) de la Universidad Complutense de Madrid acaba de revelar nuevos detalles sobre el papel del sistema endocannabinoide en dos procesos patológicos severos que poseen una elevada incidencia en nuestra sociedad: **las convulsiones epilépticas y la progresión del cáncer de mama.**

El sistema endocannabinoide es un sistema de comunicación celular presente en la mayoría de nuestras células y constituye la principal diana molecular de los compuestos denominados cannabinoides, producidos por la planta del cannabis, así como de sus análogos endógenos, los llamados endocannabinoides. **Este sistema controla multitud de funciones celulares entre las que se incluyen la comunicación entre neuronas o las que determinan la agresividad de las células tumorales.**

El Grupo de Señalización por Cannabinoides de la Universidad Complutense de Madrid ha descrito, en sendos estudios publicados consecutivamente en la revista

[*Nature Communications*](#), mecanismos moleculares hasta ahora desconocidos a través de los cuales dicho sistema controla ambos procesos.

El primero de los trabajos, liderado por el Dr. Manuel Guzmán y culminación de la Tesis Doctoral de Irene B. Maroto, se ha centrado en el estudio de proteínas que interaccionan con el receptor de cannabinoides CB₁R. El cannabis afecta a nuestro cerebro a través de la activación de este receptor, y lo hace de una manera multimodal, altamente dependiente de contexto. Se ha propuesto que la interacción de CB₁R con algunas proteínas intracelulares altera la señalización del receptor. Sin embargo, tanto la identidad como el papel de dichas proteínas son muy poco conocidos. En este estudio, mediante el uso de numerosas técnicas *in vitro* e *in vivo*, los autores muestran que una proteína denominada GAP43 interacciona con CB₁R en un circuito pro-epileptogénico del cerebro de ratón. Como consecuencia de la interacción de GAP43 con CB₁R, las funciones sinápticas del receptor se reducen notablemente, lo cual dificulta su capacidad de frenar la hiperactividad de dicho circuito y las convulsiones epilépticas. Este hallazgo proporciona un nuevo marco conceptual para comprender la base molecular y celular de una conocida aplicación clínica de los cannabinoides: su actividad anticonvulsiva.

El segundo trabajo, liderado por los Dres. Eduardo Pérez Gómez y Cristina Sánchez y resultado de la tesis doctoral de Isabel Tundidor, tenía como objetivo determinar el papel de la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH por sus siglas en inglés) en la progresión del cáncer de mama, y más concretamente en la generación de metástasis, responsable de un 90% de las muertes por esta enfermedad.

FAAH es la principal responsable de la degradación del endocannabinoide anandamida y, por tanto, determina la disponibilidad de dicho compuesto en nuestras células. En este trabajo, los autores describen que la expresión de esta enzima en tumores humanos predice la supervivencia a largo plazo de las pacientes con cáncer de mama de tipo luminal (el más común de los tumores de mama). Además, y mediante la modulación de la expresión y actividad de FAAH en modelos celulares y animales de cáncer de mama, demuestran que esta enzima bloquea la progresión tumoral y la generación de metástasis pulmonares. En conjunto, estas observaciones convierten a FAAH en un biomarcador con valor pronóstico y una posible nueva diana terapéutica para el manejo de la enfermedad metastásica.

En conjunto, ambos trabajos ayudan a comprender en detalle la función del sistema endocannabinoide en contextos fisio-patológicos y, con ello, a definir de forma más

Gabinete de Comunicación

Avenida de Séneca, 2. 28040 Madrid

Teléfono: 91 394 36 06/+34 609 631 142

gprensa@ucm.es www.ucm.es



precisa los efectos terapéuticos del uso del cannabis en pacientes epilépticos y oncológicos.

Estos estudios han sido fruto de colaboraciones con otros grupos de investigación nacionales [Universidades de Barcelona y Autónoma de Madrid, Institutos de Investigación Sanitaria de los Hospitales Clínico San Carlos (IdISSC), 12 de Octubre (i+12) y Puerta de Hierro- Segovia de Arana (IDIPHISA), Hospital Puerta de Hierro de Madrid, Instituto Biodonostia de San Sebastián y Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC)] e internacionales [Albert Einstein College of Medicine de Nueva York (Estados Unidos), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Universidad de Burdeos (Francia), Telethon Kids Institute, Nedlands de Australia y Hospitales de Maguncia y Kiel (Alemania)].

Referencias: Maroto IB, Costas-Insua C, Berthoux C, Moreno E, Ruiz-Calvo A, Montero-Fernández C, Macías-Camero A, Martín R, García-Font N, Sánchez-Prieto J, Marsicano G, Bellocchio L, Canela EI, Casadó V, Galve-Roperh I, Núñez Á, Fernández de Sevilla D, Rodríguez-Crespo I, Castillo PE, Guzmán M. [Control of a hippocampal recurrent excitatory circuit by cannabinoid receptor-interacting protein Gap43](#). Nat Commun. 2023 Apr 21;14(1):2303. doi: 10.1038/s41467-023-38026-2. PMID: 37085487.

Tundidor I, Seijo-Vila M, Blasco-Benito S, Rubert-Hernández M, Adámez S, Andradas C, Manzano S, Álvarez-López I, Sarasqueta C, Villa-Morales M, González-Lois C, Ramírez-Medina E, Almoguera B, Sánchez-López AJ, Bindila L, Hamann S, Arnold N, Röcken C, Heras-Murillo I, Sancho D, Moreno-Bueno G, Caffarel MM, Guzmán M, Sánchez C, Pérez-Gómez E. [Identification of fatty acid amide hydrolase as a metastasis suppressor in breast cancer](#). Nat Commun. 2023 May 30;14(1):3130. doi: 10.1038/s41467-023-38750-9. PMID: 37253733.

Gabinete de Comunicación

Avenida de Séneca, 2. 28040 Madrid

Teléfono: 91 394 36 06/+34 609 631 142

gprensa@ucm.es www.ucm.es

