



# Cannabinoides no psicoactivos en cáncer: estudios *in vivo*

Nonpsychoactive cannabinoids in cancer: *in vivo* studies

Vanesa Bedoya Betancur\*

Julián Camilo Arango Rincón† ORCID [0000-0001-5094-8260](https://orcid.org/0000-0001-5094-8260)

## Resumen

El cannabis alberga gran cantidad de compuestos con características de importancia en diversos procesos que incluyen los industriales, recreativos y medicinales. Los compuestos más abundantes en estas plantas son los cannabinoides, siendo los más importantes y estudiados el tetrahidrocannabinol (THC), un compuesto que a pesar de que se le han descrito múltiples propiedades medicinales y potencial terapéutico, su uso se ha visto limitado debido a sus efectos psicoactivos; y el cannabidiol (CBD) que se diferencia del anterior porque no presenta esta propiedad. Este último ha cobrado importancia por sus propiedades para tratar algunas enfermedades como el cáncer gracias a su efecto pro-apotótico, anti-proliferativo y anti-angiogénico. Esta revisión tiene como objetivo describir los mecanismos inmunomoduladores asociados a los cannabinoides no psicoactivos en modelos *in vivo* de diferentes tipos de cáncer como: glioblastoma, cáncer de seno, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal y melanoma. Entre los hallazgos obtenidos en diferentes trabajos se destaca la capacidad de este compuesto, en combinación con otros fármacos antineoplásicos, de inducir apoptosis e inhibir la metástasis mediante la regulación de ciertas moléculas como CD31, Id-1, caspasas 3 y 9, y metaloproteinasas, entre otras. A pesar de que estos compuestos son vistos como prometedores fármacos, hacen falta más estudios que evalúen los mecanismos inmunomoduladores de los cannabinoides no psicoactivos, debido a que evidencias previas solo han descrito sus propiedades *in vitro*, por lo tanto, hace falta ahondar un poco más en el estudio de modelos *in vivo*, para un posible uso posterior en ensayos clínicos, y de esta forma ser considerados como verdaderos agentes terapéuticos.

**Palabras clave:** Cannabinoides, cannabidiol, inmunomodulación, ensayos *in-vivo* cáncer.

\* Grupo de Micología Médica y Experimental, Corporación para Investigaciones Biológicas. Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

† Grupo de Micología Médica y Experimental, Corporación para Investigaciones Biológicas. Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Contacto: [julian.arango@udea.edu.co](mailto:julian.arango@udea.edu.co)

Recepción: 16/04/2020. Aceptación: 10/08/2020

Cómo citar este artículo: Bedoya-Betancur V, Arango-Rincón JC. Cannabinoides no psicoactivos en cáncer: estudios *in vivo*. Hechos Microbiol. 2020;11(1-2):61-71. DOI: 10.17533/udea.hm.v11n1a04

## Abstract

Cannabis harbors many compounds with important characteristics in various processes, including industrial, recreational, and medicinal. The most abundant compounds in these plants are cannabinoids. Tetrahydrocannabinol (THC) is the most important and most studied of these, but despite its multiple medicinal properties and the therapeutic potential described so far, it has been seen as of limited use due to its being characterized as psychoactive. Cannabidiol (CBD), however, does not present psychoactive properties. The latter has gained importance as its properties may treat some diseases, including cancer, due to its pro-apoptotic, anti-proliferative, and anti-angiogenic effects. This review aims to describe the immunomodulatory mechanisms associated with non-psychoactive cannabinoids in *in vivo* models of different types of cancer such as glioblastoma, breast, lung and colorectal cancer, and melanoma. Among the findings obtained in different studies is the ability of this compound, in combination with other antineoplastic drugs, to induce apoptosis and inhibit metastasis through the regulation of CD31, Id-1, caspases 3 and 9, and metalloproteinases, among others molecules. Although these compounds are seen as promising drugs, more studies are needed to evaluate the immunomodulatory mechanisms of non-psychoactive cannabinoids, since previous evidence has only described their *in vitro* properties; therefore, it is necessary to delve more into *in vivo* model studies and evaluate their possible uses in clinical trials. In this way, they can be considered as true therapeutic agents.

**Key words:** Cannabinoids, cannabidiol, immunomodulation, in-vivo cancer tests.

## Introducción

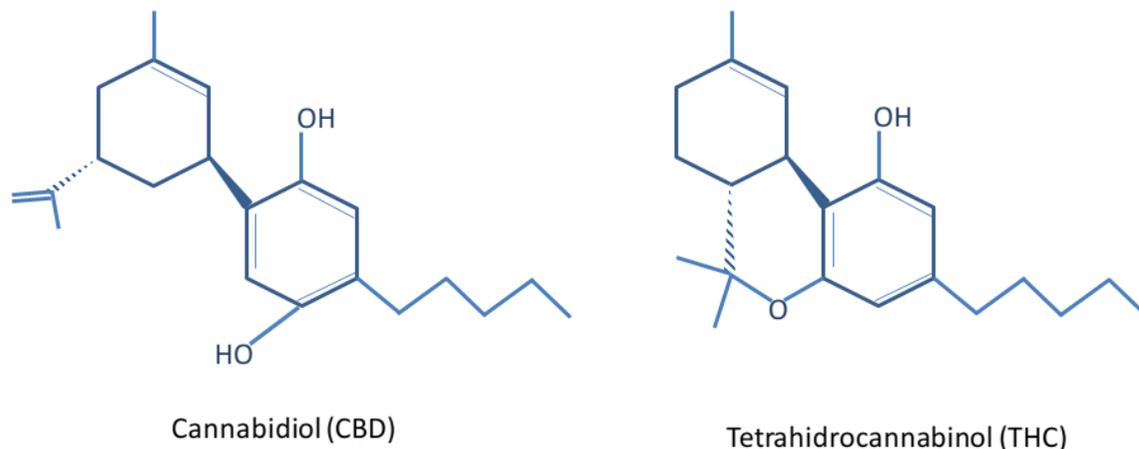
*Cannabis* es una planta dioica de origen asiático. Describiendo su taxonomía, esta pertenece al orden de los *Urticales*, familia *Cannabaceae*, género *Cannabis*. En cuanto a la especie, algunos autores consideran que existen tres: *Cannabis sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*,<sup>1,2</sup> las cuales no presentan diferencias morfológicas evidentes, pero sí en cuanto a su composición quími-

ca.<sup>3</sup> Sin embargo, otros autores consideran que estas son subespecies de la especie *C. sativa*.<sup>4</sup> Para efectos de esta revisión, se tratarán como tres especies diferentes.

En general, la planta *Cannabis* alberga aproximadamente 400 compuestos, entre los cuales se encuentran: cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas.<sup>2,5</sup> Los cannabinoides son los metabolitos secundarios más abundantes en esta planta; estos comparten un esqueleto químico común que corresponde al ácido araquidónico, pero se diferencian entre ellos por las diversas moléculas y enlaces que los componen, aportando funciones diferentes a cada uno.<sup>4</sup>

Los cannabinoides están divididos en compuestos psicoactivos y no psicoactivos. Entre los compuestos psicoactivos se encuentran: el tetrahydrocannabinol (THC) y el cannabino (CBN), siendo el primero el más estudiado.<sup>6</sup> Al THC se le han descrito múltiples propiedades beneficiosas para la salud como, por ejemplo, en el control del dolor en: accidentes cerebrovasculares,<sup>7</sup> neuropatía periférica,<sup>8</sup> y en cáncer,<sup>9</sup> entre otros. Sin embargo, su uso se ha visto limitado por las propiedades psicoactivas que presenta este compuesto dado que puede alterar la función de la memoria y generar algunos síntomas psicóticos.<sup>10</sup> En cuanto a los cannabinoides no psicoactivos, se encuentran: cannabigerol (CBG), cannabidivarina (CBDV), ácido cannabicroménico (CBCA), cannabicromeno (CBC), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabidiol (CBD), ácido cannabinólico (CBNA), y ácido cannabigerólico (CBGA), entre otros.<sup>11</sup>

El CBD es el cannabinoide no psicoactivo más estudiado; se diferencia estructuralmente del THC por la presencia de un doble enlace de carbono y un grupo hidroxilo, siendo esta característica la que permite catalogarlo como no psicoactivo (Fig. 1).<sup>12</sup> Además, se ha visto que sus efectos son opuestos a los del THC, y puede bloquear los efectos psicoactivos de este mismo cuando son utilizados en combinación (10). Basados en el contenido de estos cannabinoides, se pueden diferenciar las especies de *Cannabis*. Es así como se ha encontrado que *C. indica* presenta mayor concentración de THC que *C. sativa*; mientras que, *C. sativa*, presenta mayor concentración de CBD; por lo cual, *C. indica* se conoce principalmente por su uso con fines recreativos.<sup>13,14</sup>



**Figura 1.** Estructura química del cannabidiol y del tetrahidrocannabinol<sup>8</sup>

En este estudio, nos enfocaremos en los compuestos no psicoactivos, principalmente en el CBD, al cual se le ha descrito actividad como analgésico, relajante muscular, antidepresivo, inmunosupresor, antiinflamatorio, ansiolítico, y broncodilatador, entre otras; por ende, el CBD ha mostrado potencial terapéutico para diversas enfermedades humanas, incluidas enfermedades neurodegenerativas crónicas como Alzheimer y Parkinson, epilepsia y otros síndromes convulsivos, trastornos neuropsiquiátricos y ciertos tipos de cáncer.<sup>5,15</sup>

En relación con el cáncer, el CBD ha mostrado efectos antitumorales, pero hasta ahora su mecanismo no está bien descrito. Sin embargo, se han realizado ensayos tanto *in vitro* como *in vivo*, donde el CBD ha sido ampliamente estudiado. Por ejemplo, *in vitro* se ha demostrado que induce apoptosis en células tumorales e inhibe la proliferación celular a través de la detención del ciclo celular y la participación como regulador de diferentes vías de señalización que participan en el proceso carcinogénico.<sup>16,17</sup> Por otra parte, en modelos *in vivo* se ha encontrado que el CBD tiene la capacidad de inhibir el crecimiento de tumores, inducir apoptosis de células cancerígenas y bloquear el proceso metástasis.<sup>18,19</sup> Por lo anterior, el objetivo de

esta revisión es mostrar los diferentes mecanismos inmunomoduladores de los cannabinoides no psicoactivos en modelos experimentales *in vivo* de diferentes tipos de cáncer.

### Cannabidiol y cáncer

Debido a que la mayoría de los tumores malignos son agresivos y las opciones terapéuticas son limitadas por el costo y el aumento de la resistencia a estos, ha surgido una gran necesidad de encontrar alternativas para el tratamiento del cáncer. Aunque los cannabinoides exhiben amplia variedad de propiedades, su uso también se ha visto limitado por los efectos psicoactivos que presentan algunos de estos compuestos. Por lo tanto, compuestos que no tienen esta característica como el CBD han ido cobrando importancia en diferentes enfermedades, incluyendo el cáncer. Los efectos y mecanismos inmunomoduladores que se le han atribuido al CBD en modelos experimentales *in vivo* de cáncer son principalmente en glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de seno y cáncer de pulmón; estos se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1.** Efectos y mecanismos inmunomoduladores del cannabidiol en modelos experimentales *in vivo* de diferentes tipos de cáncer

Tipo de tumor	Cepa ratón (Modelo experimental)	Compuesto (dosis)	Efecto	Mecanismo inmunomodulador	Ref.
Glioblastoma	Nu/Nu (U87MG) *	CBD: THC (1:1, 1:4)	Potencia la actividad anticancerígena de temozolomida	-	(20)
	C57BL/6 (GL261) *	CBD + THC 4 mg/kg	Inducen apoptosis e inhiben la angiogénesis	Disminución de la expresión de CD31	(21)
	Nu/Nu (U251MG) *	CBD (15 mg/kg)	Inhíbe la proliferación e invasión	Inhibición de la expresión del gen Id-1 y de Ki67.	(22)
	Nu/Nu (U87MG o T98G) *	CBD (7.5 mg/kg)	Induce apoptosis y autofagia	Induce expresión de LC3	(23)
	Nu/Nu (GSC 3832 Luc+ o 387 Luc+) *	CBD (15 mg/kg)	Inhíbe la proliferación celular e induce apoptosis	Inhibición de p- AKT, Ki67 y estimulación de la activación de la caspasa-3	(24)
	Nu/Nu (U87MG) *	CBD (15 mg/kg)	Promueve la apoptosis e inhibe la proliferación celular y la angiogénesis	Inhibición de Ki67 y de CD31	(25)
Cáncer de seno	BALB/c (4T1) *	CBD (1 y 5 mg/kg)	Inhíbe la proliferación celular y la metástasis	Regulación negativa de Id-1	(26)
	BALB/c (4T1) *	CBD (1 mg/kg)	Inhíbe la proliferación celular y la metástasis	Regulación negativa de Id-1 y Ki67	(27)
	BALB/c (4T1.2 o MVT-1) *	CBD (10 mg/kg)	Inhíbe la proliferación celular y la angiogénesis	Disminución de la expresión de p- EGFR, p-AKT, ERK, Ki67, CD31, MMP 2 y 9. Disminución de la población de macrófagos M2	(28)
	Nu/Nu (SUM159) *	CBD (5 mg/kg)	Potencia la actividad anticancerígena de Doxorubicina Induce apoptosis	Aumenta la expresión de la caspasa 3 y la Poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1)	(29)
Cáncer colorrectal	ICR (Azoximetano)	CBD (1 y 5 mg/kg)	Induce apoptosis e inhibe la proliferación celular	-	(30)
	Nu/Nu (HCT 116) *	CBD (5 mg/kg)	Retarda el crecimiento del tumor	Regulación negativa de p-AKT, y la regulación positiva de la caspasa-3.	(31)
	ICR (Azoximetano)	CBD (5 mg/kg)	Inhibió la aparición de lesiones preneoplásicas	-	(31)
	BALB/c (HCT116 Luc+) *	CBD (10 y 20 mg/kg)	Induce apoptosis	Regula positivamente la proteína Noxa	(32)
Cáncer de pulmón	Nu/Nu (A549) *	CBD (5 mg/kg)	Inhíbe la metástasis	-	(33)
	Nu/Nu (A549) *	CBD (5 mg/kg)	Inhíbe la metástasis	Regula negativamente el Plasminogen activator inhibitor-1	(34)
	Nu/Nu (A549) *	CBD (5 mg/kg)	Inhíbe la metástasis	Incrementa las proteínas ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1) y TIMP-1 (metallopeptidase inhibitor 1)	(35)
	Nu/Nu (A549) *	CBD (5 mg/kg)	Induce apoptosis e inhibe la metástasis	Incrementa la expresión de COX-2 (cyclooxygenase 2) y PPAR-γ y disminuye la expresión de CD31	(36)

Tipo de tumor	Cepa ratón (Modelo experimental)	Compuesto (dosis)	Efecto	Mecanismo inmunomodulador	Ref.
Melanoma	Nu/Nu (CHL-1) *	THC: CBD 1:1 (7.5 mg/kg)	Induce apoptosis, autofagia e inhibe la proliferación celular	Inhíbe la expresión de Ki67 e incrementa la expresión de LC3	(37)
	C57BL/6 (B16F10) *	CBD (5 mg/kg)	Reduce el tamaño del tumor	-	(38)
Cáncer de próstata	MF-1 (LNCaP) *	CBD (1, 10, 100 mg/kg)	Reduce el tamaño del tumor	-	(39)
Cáncer de hígado (Metástasis)	C57BL/6 (HCT116-CMVp-Luc) *	CBD (5 mg/kg)	Reduce el tamaño del tumor	-	(40)
Neuroblastoma	nod/scid (SK-N-SH) *	CBD (20 mg/kg)	Inducción de apoptosis	Incremento de la actividad de la caspasa 3	(41)
Cáncer de glándulas salivales	Nu/Nu (ACCM) *	CBD (0,5 y 1 mg/kg)	Inhíbe metástasis a pulmón	Disminución de la expresión de Id-1	(42)

\* Xenoinjerto de células tumorales.

## Glioblastoma

El glioblastoma (GBM) es la forma más común de tumores cerebrales en adultos, este se forma a partir de células denominadas “astrocitos” que proporcionan apoyo a las neuronas. El GBM es difícil de tratar, por lo tanto, en la búsqueda de una alternativa terapéutica efectiva, algunos estudios han evaluado el efecto anticancerígeno del cannabidiol solo o en combinación con terapias normalmente utilizadas para el tratamiento de este tipo de tumor.

En un estudio realizado en España por López-Valeiro y cols. (2018), evaluaron el efecto del CBD y el THC solos o en combinación con el tratamiento de elección para glioblastoma, es decir, el temozolomida (TMZ), para ver si estos cannabinoides tenían la capacidad de potenciar su actividad. Los resultados obtenidos indicaron que el CBD no aumenta la actividad del TMZ sin la presencia de THC dado que no encontraron diferencias significativas en la disminución del volumen del tumor en aquellos ratones que fueron tratados con CBD en combinación con TMZ respecto a los que se les administró TMZ solo. Sin embargo, encontraron que el volumen del tumor disminuía de manera significativa cuando se administraba THC en combinación con CBD en diferentes proporciones (1:1 y 1:4); aunque el efecto fue similar en ambos casos.<sup>20</sup>

En otro estudio, Scott KA y cols. (2014) investigaron el efecto del CBD y el THC en combinación con ra-

dioterapia. Los resultados obtenidos demostraron que la irradiación con 4Gy no tuvo un efecto significativo sobre el crecimiento del tumor, mientras que la administración de THC en conjunto con el CBD redujo el tamaño del mismo. No obstante, los resultados más destacados fueron los observados en los ratones tratados con ambos cannabinoides en conjunto con la irradiación dado que al día 21 de tratamiento se observó una inhibición significativa en la progresión del tumor. Los mecanismos por los cuales se evidenció este efecto antitumoral fueron: la disminución de la expresión del marcador de vascularización CD31 y el aumento de la apoptosis en las células tumorales. Lo anterior, indica la posibilidad de que CBD y THC administrados en conjunto, pueden preparar a las células de glioma para que respondan mejor a la radiación ionizante, mejorando de esta manera la terapia antitumoral.<sup>21</sup>

La mayoría de glioblastomas crecen de manera invasiva en el tejido cerebral distante, lo que lleva a la recurrencia del tumor y, por tanto, dificulta aún más su tratamiento; por lo que se ha buscado una terapia que regule la invasión en el GBM. El Id-1 (Inhibidor de la proteína de unión al ADN) es un regulador que juega un papel importante en la modulación de la invasión por parte de células del GBM. Teniendo en cuenta esto, en un estudio realizado por Soroceanu y cols. (2013) se evaluó si, además de los mecanismos antitumorales anteriormente descritos para el CBD, este compuesto podría controlar la invasión de las células de GBM a

través de la regulación de la expresión del gen Id-1. Los resultados obtenidos mostraron que al administrar 15 mg/kg de CBD cada 5 días por 28 días a ratones con xenoinjerto de células U251MG, hubo una inhibición en la progresión del tumor, reduciendo el área en un 95% respecto al control, demostrando así la capacidad del CBD de inhibir la expresión no solo del gen Id-1 sino también de Ki67, marcadores importantes en el proceso de proliferación celular.<sup>22</sup>

Por otra parte, se ha descrito que las células madre de glioma tienen la capacidad para resistir o adaptarse a las terapias estándar, contribuyendo también a la gran recurrencia en este tipo de tumor.<sup>23</sup> En un estudio realizado en Estados Unidos por Singer y cols. (2015), utilizando 2 modelos *in vivo* de GBM, se observó que el tratamiento con CBD inhibió el crecimiento del tumor en los ratones al día 22 al regular negativamente la activación de p-AKT y Ki67, y al estimular la activación de la caspasa-3. Sin embargo, es de resaltar que al día 29, los tumores de GBM aumentaron su tasa de crecimiento a pesar de la administración continua de CBD, lo que indica que hubo una adaptación y resistencia a la terapia por parte de las células tumorales al compuesto, por lo que el uso del CBD en estas condiciones, no sería una opción adecuada para evitar la recurrencia en este tipo de tumor.<sup>24</sup>

Actualmente, existen diferentes presentaciones farmacológicas de THC y CBD. Sin embargo, las presentaciones disponibles para su administración sistémica presentan múltiples limitaciones, principalmente por la alta lipofilia exhibida por estos compuestos. Hernán Pérez de la Ossa y cols., publicaron en el año 2013 un estudio en el que evaluaron un nuevo sistema de administración el cual, constaba de la microencapsulación del CBD en micropartículas de polie-caprolactona; los hallazgos obtenidos evidenciaron la capacidad del CBD, cargado en estas micropartículas, de reducir el crecimiento del tumor con la misma eficiencia que el CBD en solución; lo que indica que la microencapsulación del CBD no interfiere con los mecanismos antitumorales descritos para este cannabinoide, como por ejemplo, la inhibición de la proliferación celular (evaluada a través de la expresión de Ki67), la regulación positiva de la apoptosis y la disminución de la vascularización del tumor (determinada por la expresión del marcador CD31).<sup>25</sup>

## Cáncer de seno

El cáncer de seno es un tipo de cáncer que se puede generar en diferentes partes (cáncer ductal o cáncer lobulillar) y afecta principalmente a mujeres, pero en una baja proporción puede afectar también a los hombres. Debido a su importancia clínica, se han realizado varios estudios para buscar alternativas terapéuticas. McAllister y cols. (2011) realizaron un estudio en el que mostraron la habilidad del CBD para reducir el número y el tamaño de los tumores entre el día 22 y 24 en ratones BALB/c. No obstante, entre el día 25 y 30 no se observó diferencia significativa entre el peso de los tumores de los ratones tratados y el grupo control, indicando que hubo una resistencia al tratamiento;<sup>26</sup> situación similar a la encontrada en unos de los estudios realizados en glioblastoma, mencionado anteriormente.<sup>24</sup> Por otro lado, en este estudio evaluaron los pulmones de los ratones, y observaron que el CBD tenía la capacidad de inhibir la metástasis de una manera dosis dependiente comparado con el grupo control, en el que se presentaron 26 focos metastásicos. El grupo tratado con 1 mg/kg de CBD presentó 17 focos, mientras que el grupo tratado con 5 mg/kg CBD presentó solo 10 focos metastásicos, lo que podría explicarse por la capacidad que tiene este cannabinoide de regular negativamente el Id-1.<sup>26</sup> Por su parte, Murase y cols. (2014) realizaron un estudio en el que sus resultados apoyan lo descrito por McAllister y cols.;<sup>26</sup> donde encontraron que el CBD redujo hasta el 75% de la metástasis a pulmón por su capacidad para regular negativamente el Id-1 y el gen Ki67, importante para inhibir la proliferación celular en focos metastásicos.<sup>27</sup>

Adicionalmente, Elbaz y cols. (2015) también demostraron que el CBD inhibe el crecimiento del tumor en ratones a través de la disminución en la proliferación celular y la vascularización al regular negativamente la expresión de p-EGFR, p-AKT, ERK, Ki67 y CD31.<sup>28</sup> Asimismo, se evaluaron los pulmones de los ratones y hallaron que en el grupo al que se le administró el tratamiento presentaron una menor cantidad de nódulos metastásicos que aquellos que no recibieron tratamiento,<sup>28</sup> resultados que concuerdan con los obtenidos por otros estudios.<sup>26</sup> Esto fue explicado por la capacidad del CBD para disminuir la expresión

de las MMP 2 y 9; y la población total de macrófagos y macrófagos M2.<sup>28</sup>

Por último, Elbaz y cols. publicaron en el año 2016 otro estudio en el que se comparó el CBD con la doxorubicina (DOX), un fármaco ampliamente utilizado en la quimioterapia del cáncer.<sup>29</sup> Los autores observaron una disminución significativa en el peso y el volumen del tumor en los ratones cuando se trataron con la combinación CBD+DOX en comparación con los controles a los que se les administró únicamente DOX o CBD. Este efecto se evaluó mediante diferentes marcadores apoptóticos donde se encontró que en los ratones tratados con esta combinación hubo un aumento en los niveles de la caspasa 3 y el PARP clivado.<sup>29</sup>

### Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es un cáncer que se origina en el colon o el recto, y ha ido cobrando importancia por su alta morbi-mortalidad. En un estudio realizado en Italia por Aviello y cols. (2012) observaron que el CBD redujo la aparición de focos de criptas aberrantes (FCA) en un 67%, pólipos en un 57% y tumores en un 66% en un modelo *in vivo* de cáncer colorrectal inducido por azoximetano (AOM). Con el propósito de profundizar en los mecanismos antitumorales del CBD, los investigadores evaluaron la vía del fosfatidilinositol 3 quinasa PI3K/Akt, importante para la regulación del crecimiento celular, migración, diferenciación y apoptosis; y encontraron que el CBD (1mg/kg) no produjo cambios significativos en la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), pero redujo significativamente la Akt fosforilada y reguló de forma positiva la caspasa 3 clivada.<sup>30</sup>

Dos años después, Romano y cols. (2014) publicaron un estudio en el que utilizaron dos modelos experimentales *in vivo* de cáncer colorrectal. En un modelo con AOM, el CBD inhibió el 86% de FCA, el 79% de pólipos y el 40% de tumores inducidos por este procarcinógeno; por otra parte, en un modelo de xenoinjerto en el que se utilizó la línea celular HCT-116, el volumen del tumor en ratones tratados con CBD fue más bajo a los 4 días de comenzar el tratamiento, mientras que a los 7 días no se observaron diferencias respecto al control.<sup>31</sup> El mecanismo antitumoral ejercido por

el CBD en estos modelos fue atribuido a su capacidad de inhibir la proliferación celular; no obstante, llama la atención que en el modelo de xenoinjerto, a los 7 días no se hayan encontrado diferencias, aunque esto podría ser explicado porque se generó una resistencia al compuesto por parte de estas células.<sup>31</sup>

Para finalizar con los mecanismos inmunomoduladores del CBD en modelos *in vivo* de cáncer colorrectal, un estudio publicado recientemente por Jeong y cols. (2019) en el que utilizaron un modelo similar al anterior (Xenoinjerto), pero con la diferencia de que las células eran Luc+, reportaron que el CBD tuvo la capacidad de disminuir el tamaño de los tumores a través de la regulación positiva de la proteína proapoptótica Noxa, la cual pertenece a la familia de las bcl-2.<sup>32</sup> Cabe resaltar que la proteína Noxa cumple un papel importante en la apoptosis, dado que activa la caspasa 9 con la subsecuente inducción de este tipo de muerte celular.<sup>32</sup>

### Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es uno de los tipos de cáncer que más se presenta en la población a nivel mundial. Los estudios *in vivo* encontrados sobre el CBD en este tipo de cáncer se limitaron a los realizados por un grupo de investigación de la Universidad de Rostock en Alemania. El primer estudio, publicado en el año 2010, mostró que la administración de 5 mg/kg de CBD cada 72 h por 28 días, a ratones, fue suficiente para disminuir el número de nódulos metastásicos de 6 a 1, comparados con un grupo control, es decir se presentó el 84% de inhibición de metástasis.<sup>33</sup> En un estudio posterior, se observó que el CBD redujo de manera significativa el tamaño del tumor, comparado con ratones no tratados, al disminuir los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).<sup>34</sup> En el año 2012, se publicó otro estudio en el que se observó que el CBD inhibió la invasión de células cancerígenas a través de la regulación positiva del inhibidor de las metaloproteinasas de matrix-1 (TIMP-1) y la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1).<sup>35</sup> Finalmente, en el año 2013 se publicó otro estudio en el que demostraron la capacidad del CBD de inducir apoptosis a través de la regulación positiva de la COX-2 y PPAR- $\gamma$ ,

y de su capacidad de inhibir la vascularización por la regulación negativa del CD31.<sup>36</sup>

## Melanoma

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que se origina en los melanocitos, células encargadas de producir la melanina, pigmento que le da color a la piel, pelo y ojos. No son muchos los estudios realizados sobre la actividad antitumoral del CBD en modelos *in vivo* de melanoma; sin embargo, los estudios disponibles demuestran la capacidad de este cannabinoide, solo o en combinación con el THC, de inhibir significativamente el crecimiento de células tumorales por la inducción de apoptosis y autofagia, evidenciado por su capacidad de regular negativamente el gen Ki67 y positivamente la LC3.<sup>37,38</sup>

## Otros tipos de cáncer

En esta revisión se mencionaron los tipos de cáncer más estudiados respecto a la actividad del CBD en diferentes modelos *in vivo*. Sin embargo, existen otros tumores malignos que, si bien no hay mucha información disponible, presentan resultados interesantes.

Un estudio realizado por De Petrocellis y cols. (2013),<sup>39</sup> demostró que el CBD administrado vía intraperitoneal, a ratones con cáncer de próstata, redujo el tamaño del tumor; además, se observó que al ser administrado con fármacos como el docetaxel y la bicalutamida, tenía la capacidad de potenciar sus efectos al disminuir de manera significativa el tamaño de los tumores inducidos en los ratones, comparados con los que no recibieron tratamiento.<sup>39</sup>

En otro estudio en el que se evaluó un modelo de metástasis con células HCT116-CMVp-Luc, el CBD generó una reducción significativa de estas células luego de haber sido inyectadas vía intraesplénica en los ratones.<sup>40</sup> Por otra parte, Fisher y cols. (2016) realizaron un estudio en un modelo de neuroblastoma, y hallaron que el CBD redujo el tamaño de los tumores en ratones con xenoinjerto de células SK-N-SH al inducir apoptosis a través de la regulación positiva de la caspasa 3.<sup>41</sup>

Finalmente, el cáncer de glándulas salivales, es la malignidad más frecuente entre los tumores asociados a cabeza y cuello, el cual generalmente hace metástasis a los pulmones. En un modelo animal de este tipo de cáncer se encontró un potencial antitumoral del CBD al disminuir significativamente los focos de metástasis en pulmón, comparado con aquellos ratones que no habían sido tratados. El mecanismo descrito, fue la capacidad del CBD para regular negativamente el Id-1.<sup>42</sup>

## Otros cannabinoides no psicoactivos en cáncer

Como se mencionó anteriormente, existen otros cannabinoides no psicoactivos diferentes al CBD, de los cuales no se encuentran muchos estudios realizados en modelos *in vivo*. Aunque se han evaluado las propiedades farmacológicas de estos compuestos en enfermedades como Parkinson, enfermedad de Huntington y diabetes, entre otras,<sup>43-45</sup> muy poco se ha encontrado de su papel específicamente en cáncer.

En un estudio realizado por Borrelli y cols. (2014) se utilizaron dos modelos de cáncer de colon. En un modelo de xenoinjerto en ratones, se encontró que 3 mg/kg de cannabigerol (CBG) lograba disminuir el tamaño del tumor en los ratones; por otra parte, en un modelo con AOM, los animales tratados con 1 y 5 mg/kg de CBG mostraron un número reducido de FCA, y a una dosis de 5 mg/kg se redujo a la mitad el número de tumores; evidenciando la capacidad antitumoral del CBG.<sup>46</sup>

## Conclusiones

Los cannabinoides no psicoactivos, específicamente el cannabidiol, presentan múltiples actividades anticancerígenas, entre las cuales se destaca su capacidad para inducir apoptosis, inhibir la proliferación celular e inhibir la angiogénesis. Los mecanismos inmunomoduladores presentados por este cannabinoide se basan principalmente en la activación o inhibición de diferentes vías de señalización involucradas con el sistema inmune. En esta revisión, se describió que los mecanismos comunes presentados en glioblastoma, cáncer de seno, cáncer de colon, cáncer colorrectal

y cáncer de pulmón, entre otros tipos de tumores fueron los siguientes: aumento de la expresión de Ki67, disminución de CD31 e Id-1. No obstante, también se observó la regulación de otras proteínas como las metaloproteinasas de matriz, las caspasas y proteínas pro-apoptóticas, entre otras.

A pesar de que estos compuestos han ido cobrando importancia como potenciales agentes farmacológicos, aún hacen falta más estudios donde se evalúen los mecanismos inmunomoduladores de los cannabinoides no psicoactivos en modelos *in vivo* de diferentes tipos de cáncer, dado que hasta el momento muchas de las evidencias encontradas se han obtenido a partir de estudios *in vitro* que, aunque son importantes como punto de partida, no reflejan todas las interacciones complejas que pueden tener los cannabinoides no psicoactivos solos o en combinación con otros fármacos en la regulación de la respuesta inmune y la evolución del proceso cancerígeno. Finalmente, el uso ampliado de modelos *in vivo*, posibilitará que muchos de estos compuestos prometedores se lleven a ensayos clínicos y de esta forma, podrían ser considerados como verdaderos agentes terapéuticos para el manejo del cáncer.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Referencias

1. **Solyosi K, Köfalvi A.** Cannabis: A Treasure Trove or Pandora's Box? *Mini Rev Med Chem.* 2017;17(13):1223-1291.
2. **Gonçalves J, Rosado T, Soares S, Simão AY, Caramelo D, Luís Â, et al.** Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. *Medicines (Basel).* 2019;6(1).
3. Bouso J. *Cannabis Medicinal.* Barcelona: Amat; 2019.
4. **Zhang Q, Chen X, Guo H, Trindade LM, Salentijn EMJ, Guo R, et al.** Latitudinal adaptation and genetic insights into the origins of cannabis sativa L. *Front Plant Sci.* 2018;9:1876.
5. **Ángeles GE, Brindis F, Cristians Sol, Ventura R.** Cannabis sativa L. Una planta singular. *Rev Mex Cienc Farm.* 2014;45(4):1-6.
6. **Casajuana C, López H, Balcells M, Colom J, Gual A.** Constituyentes psicoactivos del cannabis y sus implicaciones clínicas: una revisión sistemática. *Adicciones.* 2018;30(2):140-151.
7. **Marinelli L, Balestrino M, Mori L, Puce L, Rosa GM, Giorello L, et al.** A randomised controlled cross-over double-blind pilot study protocol on THC:CBD oromucosal spray efficacy as an add-on therapy for post-stroke spasticity. *BMJ Open.* 2017;7:e016843.
8. **Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, Ehler E.** A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain.* 2014;18(7):999-1012.
9. **Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT.** An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(2):207-218.
10. **Morgan CJA, Freeman TP, Hindocha C, Schafer G, Gardner C, Curran HV.** Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):1-10.
11. **Sachs J, McGlade E, Yurgelun-Todd D.** Safety and toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):735-46.
12. **Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L.** Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1691428.
13. **McPartland JM.** Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3(1):203-212.
14. **Eichhorn Bilodeau S, Wu BS, Rufyikiri AS, MacPherson S, Lefsrud M.** An Update on Plant Photobiology and implications for Cannabis production. *Front Plant Sci.* 2019;10:296.
15. **Rodríguez-Muñoz M, Onetti Y, Cortés-Montero E, Garzón J, Sánchez-Blázquez P.** Cannabidiol enhances morphine antinociception, diminishes NMDA-mediated seizures and reduces stroke damage via the sigma 1 receptor. *Mol Brain.* 2018;11(1):51.
16. **Alharris E, Singh NP, Nagarkatti PS, Nagarkatti M.** Role of miRNA in the regulation of cannabidiol-mediated apoptosis in neuroblastoma cells. *Oncotarget.* 2019;10(1):45-59.
17. **Kis B, Ifrim FC, Buda V, Avram S, Pavel IZ, Antal D, Paunescu V, Dehelean CA, Ardelean F, Diaconeasa**

- Z, Soica C, Danciu C.** Cannabidiol-from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5905.
- 18. Borrelli F, Pagano E, Romano B, Panzera S, Maiello F, Coppola D, et al.** Colon carcinogenesis is inhibited by the TRPM8 antagonist cannabigerol, a Cannabis-derived non-psychotropic cannabinoid. *Carcinogenesis.* 2014;35(12):2787-97.
- 19. Jeong S, Yun HK, Jeong YA, Jo MJ, Kang SH, Kim JL, et al.** Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells. *Cancer Lett.* 2019;447:12-23.
- 20. López-Valero I, Saiz-Ladera C, Torres S, Hernández-Tiedra S, García-Taboada E, Rodríguez-Fornés F, et al.** Targeting Glioma Initiating Cells with A combined therapy of cannabinoids and temozolomide. *Biochem Pharmacol.* 2018;157:266-274.
- 21. Scott KA, Dalglish AG, Liu WM.** The combination of cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol enhances the anticancer effects of radiation in an orthotopic murine glioma model. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(12):2955-67.
- 22. Soroceanu L, Murase R, Limbad C, Singer E, Allison J, Adrados I, et al.** Id-1 is a key transcriptional regulator of glioblastoma aggressiveness and a novel therapeutic target. *Cancer Res.* 2013;73(5):1559-69.
- 23. Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, Hernández-Tiedra S, Salazar M, García-Taboada E, et al.** A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(1):90-103.
- 24. Singer E, Judkins J, Salomonis N, Matlaf L, Soteropoulos P, McAllister S, et al.** Reactive oxygen species-mediated therapeutic response and resistance in glioblastoma. *Cell Death Dis.* 2015;6:e1601.
- 25. Hernán Pérez de la Ossa D, Lorente M, Gil-Alegre ME, Torres S, García-Taboada E, Aberturas Mdel R, et al.** Local delivery of cannabinoid-loaded microparticles inhibits tumor growth in a murine xenograft model of glioblastoma multiforme. *PLoS One.* 2013;8(1):e54795.
- 26. McAllister SD, Murase R, Christian RT, Lau D, Zielinski AJ, Allison J, et al.** Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(1):37-47.
- 27. Murase R, Kawamura R, Singer E, Pakdel A, Sarma P, Judkins J, et al.** 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.
- 28. Elbaz M, Nasser MW, Ravi J, Wani NA, Ahirwar DK, Zhao H, et al.** Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: novel anti-tumor mechanisms of Cannabidiol in breast cancer. *Mol Oncol.* 2015;9(4):906-19.
- 29. Elbaz M, Ahirwar D, Xiaoli Z, Zhou X, Lustberg M, Nasser MW, et al.** TRPV2 is a novel biomarker and therapeutic target in triple negative breast cancer. *Oncotarget.* 2016;9(71):33459-33470.
- 30. Aviello G, Romano B, Borrelli F, Capasso R, Gallo L, Piscitelli F, et al.** Chemopreventive effect of the non-psychotropic phytocannabinoid cannabidiol on experimental colon cancer. *J Mol Med (Berl).* 2012;90(8):925-34.
- 31. Romano B, Borrelli F, Pagano E, Cascio MG, Pertwee RG, Izzo AA.** Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized Cannabis sativa extract with high content of cannabidiol. *Phytomedicine.* 2014;21(5):631-9.
- 32. Jeong S, Yun HK, Jeong YA, Jo MJ, Kang SH, Kim JL, et al.** Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells. *Cancer Lett.* 2019;447:12-23.
- 33. Ramer R, Merkord J, Rohde H, Hinz B.** Cannabidiol inhibits cancer cell invasion via upregulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. *Biochem Pharmacol.* 2010;79(7):955-66.
- 34. Ramer R, Rohde A, Merkord J, Rohde H, Hinz B.** Decrease of plasminogen activator inhibitor-1 may contribute to the anti-invasive action of cannabidiol on human lung cancer cells. *Pharm Res.* 2010;27(10):2162-74.
- 35. Ramer R, Bublitz K, Freimuth N, Merkord J, Rohde H, Haustein M, et al.** Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1. *FASEB J.* 2012;26(4):1535-48.
- 36. Ramer R, Heinemann K, Merkord J, Rohde H, Salamon A, Linnebacher M, et al.** COX-2 and PPAR- $\gamma$  confer cannabidiol-induced apoptosis of human lung cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(1):69-82.
- 37. Armstrong JL, Hill DS, McKee CS, Hernandez-Tiedra S, Lorente M, Lopez-Valero I, et al.** Exploiting cannabinoid-induced cytotoxic autophagy to drive melanoma cell death. *J Invest Dermatol.* 2015;135(6):1629-1637.
- 38. Simmerman E, Qin X, Yu JC, 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.
- 39. De Petrocellis L, Ligresti A, Schiano Moriello A, Iapelli M, Verde R, Stott CG, et al.** 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.
- 40. Kargl J, Andersen L, Hasenöhr C, Feuersinger D, Stančić A, Fauland A, et al.** GPR55 promotes migration and adhesion of colon cancer cells indicating a role in metastasis. *Br J Pharmacol.* 2016;173(1):142-54.

40. **Fisher T, Golan H, Schiby G, PriChen S, Smoum R, Moshe I, et al.** In vitro and in vivo efficacy of non-psychoactive cannabidiol in neuroblastoma. *Curr Oncol.* 2016;23(2):S15-22.
41. **Murase R, Sumida T, Kawamura R, Onishi-Ishikawa A, Hamakawa H, McAllister SD, et al.** Suppression of invasion and metastasis in aggressive salivary cancer cells through targeted inhibition of ID1 gene expression. *Cancer Lett.* 2016;377(1):11-6.
42. **Burgaz S, García C, Gómez-Cañas M, Muñoz E, Fernández-Ruiz J.** Development of an oral treatment with the PPAR- $\gamma$ -acting Cannabinoid VCE-003.2 against the inflammation-driven neuronal deterioration in experimental Parkinson's disease. *Molecules.* 2019;24(15):2702.
43. **Smeriglio A, Giofrè SV, Galati EM, Monforte MT, Cicero N, D'Angelo V, et al.** Inhibition of aldose reductase activity by Cannabis sativa chemotypes extracts with high content of cannabidiol or cannabigerol. *Fito-terapia.* 2018;127:101-108.
44. **García C, Gómez-Cañas M, Burgaz S, Palomares B, Gómez-Gálvez Y, Palomo-Garo C, et al.** Benefits of VCE-003.2, a cannabigerol quinone derivative, against inflammation-driven neuronal deterioration in experimental Parkinson's disease: possible involvement of different binding sites at the PPAR $\gamma$  receptor. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):19.
45. **Borrelli F, Pagano E, Romano B, Panzera S, Maiello F, Coppola D, et al.** Colon carcinogenesis is inhibited by the TRPM8 antagonist cannabigerol, a Cannabis-derived non-psychoactive cannabinoid. *Carcinogenesis.* 2014;35(12):2787-97.