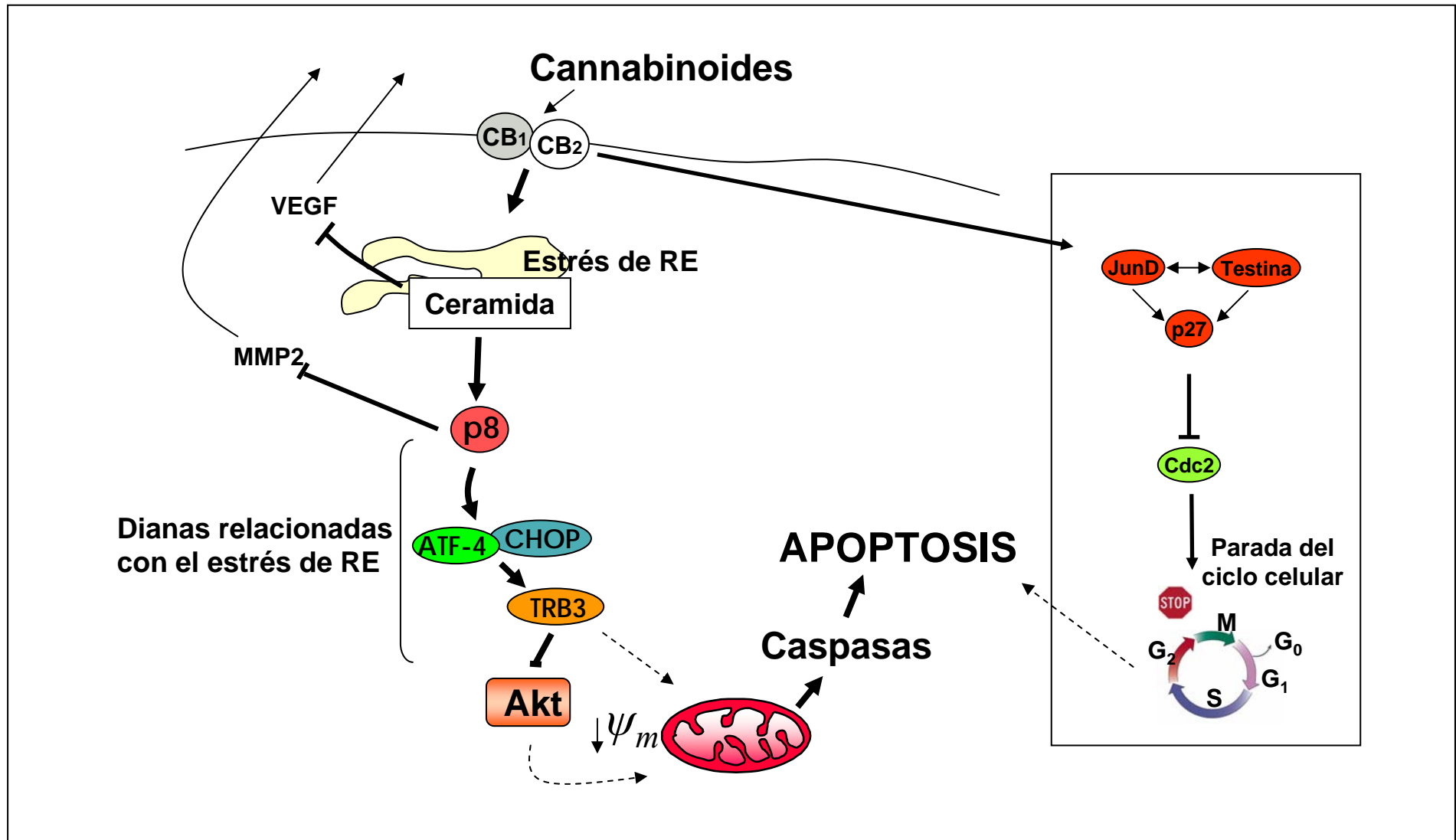


# Vías de señalización que median el efecto antitumoral de los cannabinoides



# Vías de señalización que median el efecto antitumoral de los cannabinoides

La capacidad de inhibir el crecimiento tumoral de los cannabinoides se debe a su capacidad de 1) inducir la muerte de las células tumorales, 2) reducir la angiogénesis tumoral y 3) reducir la invasividad de las células tumorales. **A nivel de celular** esas acciones se deben a la capacidad de los cannabinoides para activar una serie de rutas de señalización.

1) La unión de los cannabinoides a sus correspondientes receptores (CB1 y/o CB2) en las células tumorales promueve la acumulación del esfingolípido implicado en señalización celular ceramida. La acumulación de ceramida promueve un **aumento en la expresión de una serie de genes** entre los que destacan el factor de transcripción **p8** y sus dianas, los también factores de transcripción **ATF-4 y CHOP**, así como la pseudoquinasa (proteína con un dominio quinasa al que le faltan algunos residuos esenciales para tener esa actividad) **TRB3**. La activación de esta ruta es muy importante para promover **la apoptosis** a través de la vía mitocondrial debido (al menos en parte) a su capacidad para inhibir a la quinasa AKT/PKB (una proteína que desempeña una función esencial en supervivencia y resistencia a apoptosis).

En algunos tipos celulares (como tumores de mama) los cannabinoides también podrían inducir arresto del ciclo celular en G2 mediante la inhibición de la quinasa dependiente de ciclinas cdc2. Este arresto precedería a la inducción de apoptosis.

2) La **inhibición de la angiogénesis** tumoral por cannabinoides se basa en la capacidad de estos agentes de inhibir **la expresión del factor de crecimiento pro-angiogénico VEGF**, un efecto que depende de la acumulación de ceramida.

3) El efecto inhibitorio de la migración de células tumorales que producen los cannabinoides parece deberse, al menos en parte, a su capacidad para **inhibir la expresión** de la metaloproteínasa 2 (**MMP-2**; una proteasa implicada en la digestión de la matriz extracelular que regula la invasividad tumoral). De nuevo, este efecto inhibitorio de los cannabinoides parece depender tanto de la **acumulación de ceramida** como de la inducción de la proteína de estrés **p8**.