



Cannabinoides y cáncer de mama HER2 positivo: una revisión sistemática de los estudios in vivo e in vitro

Cannabinoids and HER2-positive breast cancer: a systematic review of in vivo and in vitro studies

Canabinóides e cancro da mama HER2-positivo: uma revisão sistemática de estudos in vivo e in vitro

Melania Nicole Alba-Naranjo ^I

melanicole7020@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-5302-8432>

Cesar David Guerra-Naranjo ^{II}

dnaranjo@clonallyxcorporation.org

<https://orcid.org/0000-0001-6651-9591>

Correspondencia: melanicole7020@gmail.com

Ciencias de la Salud

Artículo de Investigación

* **Recibido:** 27 de junio de 2024 * **Aceptado:** 20 de julio de 2024 * **Publicado:** 13 de agosto de 2024

- I. Laboratorio de Biología Molecular, Departamento de Biología Molecular y Funcional, Centro de Biociencias Clonallyx Corporation, Ecuador.
- II. Laboratorio de Biología Molecular, Departamento de Biología Molecular y Funcional, Centro de Biociencias Clonallyx Corporation, Ecuador.

Resumen

El cáncer de mama comprende un trascendente enigma de salud y una de las importantes causas de mortalidad a nivel mundial. Este artículo analiza el papel de los receptores cannabinoides y sus heterómeros en el pronóstico y descubrimiento de una nueva diana terapéutica para el cáncer de mama HER2 positivo, discutiendo cannabinoides específicos para el tratamiento de cáncer de mama, esencialmente el 9-tetrahidrocannabinol (THC). El mismo que posee efectos antitumorales, induciendo a mecanismos de activación de receptores cannabinoides (CB1R y CB2R), implicación del sistema endocannabinoide (SEC), acción de ligandos endógenos y enzimas de síntesis y degradación. Se recalca la importancia de estos receptores en el área de investigación, ya que permiten un diagnóstico más preciso, tratamientos minuciosos y seguimiento de la enfermedad. Los receptores cannabinoides son sustanciales para el manejo del cáncer, ya que ponen en evidencia un nuevo mecanismo de regulación oncogénica de HER2 por medio de la heterodimerización.

Palabras clave: Cannabinoides; Sistema endocannabinoide; Cáncer de mama; HER2 positivo; Efecto antitumoral; Receptores cannabinoides; Heterómeros.

Abstract

Breast cancer is a major health enigma and one of the leading causes of mortality worldwide. This article analyzes the role of cannabinoid receptors and their heteromers in the prognosis and discovery of a new therapeutic target for HER2-positive breast cancer, discussing specific cannabinoids for the treatment of breast cancer, essentially 9-tetrahydrocannabinol (THC). THC has antitumor effects, inducing cannabinoid receptor activation mechanisms (CB1R and CB2R), involvement of the endocannabinoid system (ECS), action of endogenous ligands and synthesis and degradation enzymes. The importance of these receptors in the area of research is emphasized, since they allow a more precise diagnosis, thorough treatments and disease monitoring. Cannabinoid receptors are essential for cancer management, since they reveal a new mechanism of oncogenic regulation of HER2 through heterodimerization.

Keywords: Cannabinoids; Endocannabinoid system; Breast cancer; HER2 positive; Antitumor effect; Cannabinoid receptors; Heteromers.

Resumo

O cancro da mama comprende um enigma de saúde transcendente e uma das importantes causas de mortalidade em todo o mundo. Este artigo analisa o papel dos recetores canabinoides e dos seus heterómeros no prognóstico e descoberta de um novo alvo terapêutico para o cancro da mama HER2-positivo, discutindo canabinoides específicos para o tratamento do cancro da mama, essencialmente o 9-tetrahidrocanabinol (THC). O mesmo que possui efeitos antitumorais, induzindo mecanismos de ativação dos recetores canabinóides (CB1R e CB2R), envolvimento do sistema endocanabinóide (ECS), ação de ligantes endógenos e enzimas de síntese e degradação. Salienta-se a importância destes recetores na área de investigação, pois permitem um diagnóstico mais preciso, tratamentos minuciosos e monitorização da doença. Os receptores canabinóides são substanciais para o tratamento do cancro, uma vez que revelam um novo mecanismo de regulação oncogénica do HER2 através da heterodimerização.

Palavras-chave: Canabinóides; sistema endocanabinoide; cancro de mama; HER2 positivo; Efeito antitumoral; Receptores canabinóides; Heterómeros.

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel global, con diversos tipos como el cáncer de mama, pulmón, estómago, próstata, colon, recto e hígado que afecta a la población de forma relevante (OMS, 2022). Entre estos, el cáncer de mama es uno de los más frecuentes en mujeres de 40-49 años y con mayor índice de mortalidad (Enrique Menéndez Guerrero et al., 2011). De esta forma, el cáncer de mama HER2 positivo representa una de las variantes agresivas de esta enfermedad, caracterizada por la sobreexpresión del receptor humano del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2/neu). Afectando alrededor del 20% de los casos de cáncer de mama y que están asociados con una tasa alta de proliferación celular y resistencia a terapias comúnmente empleadas (Martín Jiménez et al., 2015).

En la búsqueda de nuevos tratamientos, los cannabinoides han surgido como una industria atractiva, asegurando el avance de nuevas líneas de investigación, en el área productiva y en el área biotecnológica para desarrollar nuevas dianas terapéuticas (Pastrana, 2020). Haga clic o pulse aquí para escribir texto. Estas sustancias, derivadas de la planta *Cannabis sativa*, han demostrado propiedades que influyen directamente sobre sistemas celulares inmunitarios, interactuando con

los receptores CB1 y CB2. Por ende, al existir la interacción de los cannabinoides con estos receptores, permiten modular la funcionalidad de diversas macromoléculas celulares; influyendo en la regulación de la proliferación de células cancerígenas, receptores, enzimas y estructuras celulares proteicas y no proteicas (Chakravarti et al., 2014).

Aunque las investigaciones con respecto a los cannabinoides en relación con el cáncer de mama HER2 positivo se encuentra en etapas preliminares, los estudios de manera *in vivo* e *in vitro* han arrojado resultados alentadores para generar una nueva línea de investigación. Se proyecta que los cannabinoides debido a su mecanismo de acción y propiedades podrían tener una alta efectividad frente a terapias convencionales, potenciales herramientas con valor pronóstico y como nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo (Designed Research; S.B.-B, 2019).

El estudio de los trabajos analizados en esta investigación permite respaldar los efectos antitumorales y anticancerígenos que origina la activación de los receptores CB1 y CB2 en las diferentes vías de señalización que conducen a la disminución de cáncer de mama. De acuerdo con investigaciones preclínicas, hace énfasis en la aplicación de Δ^9 -THC y endocannabinoides, ya que poseen actividad anticancerígena *in vitro* frente a diferentes tipos de cancer, entre uno de ellos el cancer de mama. Sin embargo, cabe recalcar que estos descubrimientos también fueron garantizados por investigaciones *in vivo*, implicando así la acción de receptores CB1 y CB2 producido por los cannabinoides (Chakravarti et al., 2014). Al analizar los diferentes artículos se deduce la capacidad que podrían tener los cannabinoides para el posible avance de nuevas estrategias oncológicas.

Metodología

Esta investigación se enfocó en una revisión bibliográfica, utilizando elementos de estudio de tipo descriptivo, observacional y no experimental. La información fue recopilada de artículos científicos y organizaciones con relevancia en cuanto a guías académicas que describen conceptos y elementos sobre el tema a tratar.

La misma se realizó mediante la aplicación de diferentes bases de datos como PubMed, Google Académico, Scielo, ScienceDirect, entre otros; utilizando términos de búsqueda relacionados con receptores cannabinoides y cáncer de mama HER2 positivo.

La presente revisión bibliográfica busca dar a conocer la aplicación de los cannabinoides como nuevas dianas terapéuticas frente al cáncer de mama HER2 positivo. Por ende, se seleccionaron artículos relevantes basados en el título y resumen, considerando a su vez filtros metodológicos con un período de tiempo enmarcado en los últimos diez años y datos relevantes de acontecimientos pasados.

Resultados

Cáncer de mama y su clasificación

El cáncer de mama es una de las enfermedades más heterogéneas, que evidencia considerables variaciones clínicas y morfológicas, generadas por la progresiva acumulación de aberraciones genéticas (Sinergia & Espinosa Ramírez, 2018), estimando así que las tasas de incidencia han incrementado durante las últimas cuatro décadas un 0,5% anual y el 30% de los casos se encuentra relacionado con factores epigenéticos debida a la exposición a factores ambientales, pudiendo estos prevenirse (Giaquinto et al., 2022).

Desde el punto de vista clínico, genético y fenotípico, el cáncer de mama al ser una enfermedad heterogénea se subdivide en diferentes tipos. Su clasificación ha evolucionado a lo largo de los años, centrándose desde una perspectiva inmunohistoquímica, basada en la expresión de receptores hormonales como el estrógeno (ER), progesterona (PR) y el factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). A partir de ello se desglosa cuatro subtipos de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 positivo y triple negativo como se puede observar en la Figura 1. (Orrantia-Borunda et al., 2022). Cada uno de ellos, se sigue utilizando para el pronóstico y seguimiento a pacientes con cáncer de mama.

Actualmente, el análisis genómico del cáncer de mama ha permitido desarrollar modernas herramientas de pronóstico y respuesta frente al tratamiento de la enfermedad. De esta manera, la determinación de perfiles de expresión génica ha permitido establecer subgrupos tumorales (Hidalgo-Miranda et al., 2009). Entre una de estas herramientas, encontramos los análisis de microarrays y análisis ómicos, que han caracterizado de una mejor manera el funcionamiento del cáncer de mama. De acuerdo con Perou et al (2000), se determinó 5 subtipos diferentes de cáncer de mama mediante el estudio de 65 muestras de tumores de mama por medio de microarrays de ADN complementarios.

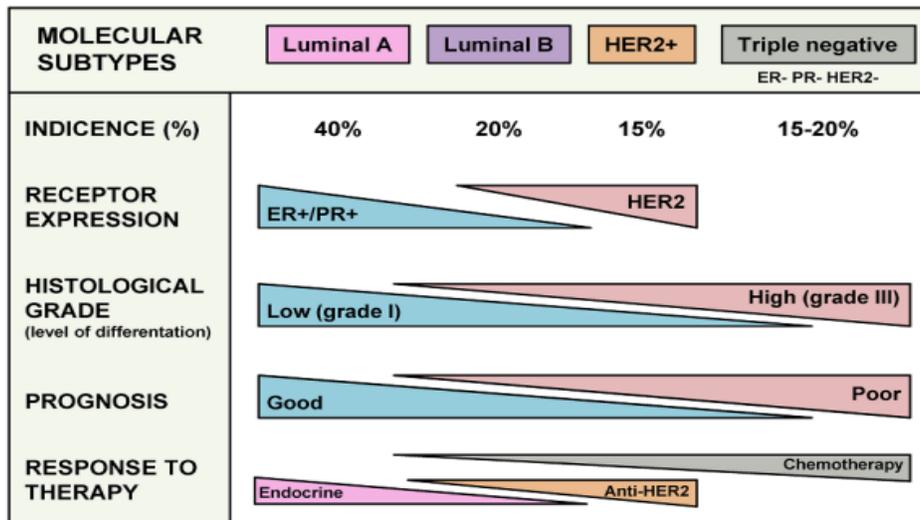


Figura 1: Esquema de subtipos de cáncer de mama identificados por medio de análisis de expresión génica

Nota: Tomado de El receptor cannabinoide *cb2r* como diana terapéutica y herramienta pronóstico/predictiva en cáncer de mama *her2+* de Universidad Complutense de Madrid Doctoral dissertation (<https://docta.ucm.es/entities/publication/2c675d6f-b60d-4e4e-a1d5-4983523bf49e>).

Descripción General: Cáncer de mama HER2 positivo

El cáncer de mama HER2 positivo se caracteriza por la sobreexpresión del gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, que representa el 15-25% de todas las neoplasias mamarias (Romero Utrilla et al., 2014) (Walbaum G. et al., 2023). Se conoce como NEU, al ser un protooncogén codifica para una glicoproteína transmembrana con actividad tirosina cinasa intrínseca; capaz de promover la activación de señales intracelulares, reajustar el crecimiento, supervivencia, adhesión, migración y diferenciación celular (Fernández et al., 2014).

Dentro de los receptores implícitos en HER2 se encuentra: ErbB-1/Her1, ErbB-2/Her2 (neu), ErbB-3/Her3 y ErbB4/Her4. Estos receptores se localizan en la membrana plasmática, compartiendo un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio hidrófobo transmembranal y un dominio tirosina quinasa intracelular (Lahera Sánchez & González Hernández, 2010). Sus funciones tienen gran importancia en procesos celulares como la proliferación, la diferenciación, la migración y la apoptosis (Designed Research; S.B.-B, 2019) Figura 2.

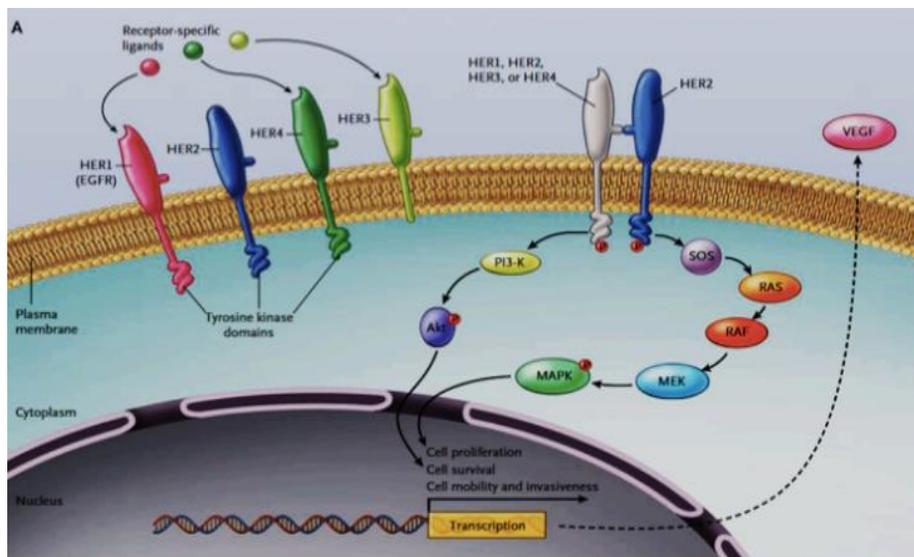


Figura 2: Mecanismo y vías de transducción de señales en HER2

Nota: Tomado de Biología del cáncer de mama de Revista Venezolana de Oncología, vol. 28, núm. 3, pp. 188-200, 2016 Sociedad Venezolana de Oncología (<https://www.redalyc.org/journal/3756/375645930010/html/>).

A causa de estos receptores, se desarrolla un mecanismo de funcionamiento de HER2, en donde se realiza un proceso de dimerización entre dos receptores iguales (homodimerización) o dos receptores diferentes (heterodimerización). No obstante, la sobreexpresión del receptor implicado en HER2 está vinculado con la dimerización excesiva que induce la supervivencia celular y carcinogénesis. Este proceso de dimerización es sumamente importante para el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas, ya que se demuestra que la existencia de heterómeros genera un mecanismo de regulación de la actividad oncogénica de HER2 (Colonia et al., 2015).

El Cannabis y los Cannabinoides: Breve descripción general

El *Cannabis*, es un tipo de planta originaria de la familia *Cannabaceae*. Existen diferentes especies: *C.sativa*, *C. ruderalis* y *C.indica*. Sin embargo, las tres especies se entrecruzan y se establecen como una única especie de cannabis a *Cannabis sativa* (Ángeles López et al., 2014). La misma posee diversos compuestos bioactivos, entre uno de los más importantes se encuentra los compuestos secundarios denominados cannabinoides o conocidos químicamente como fitocannabinoides. Existen alrededor de cien diferentes fitocannabinoides, cada uno de ellos se distribuye porcentualmente dependiendo la especie (Schilling et al., 2020).

De esta manera, los cannabinoides hacen mención del conjunto de sustancias químicas, independientemente de su origen o estructura, que se vinculan con los receptores cannabinoides del cerebro y cuerpo, y que poseen efectos semejantes a los elaborados por la planta *Cannabis sativa* L. (Fundación CANNA, n.d.). Así, se caracterizan por componerse de una estructura terpeno fenólica C₂₁. Su nomenclatura aplica a cannabinoides originales, a sus derivados y a los productos de este; llegando a clasificarse en 11 diferentes cannabinoides. Entre los principales, se puede considerar al cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), y Δ^9 tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC); que influyen directa e indirectamente sobre el sistema endocannabinoide (Radwan et al., 2021).

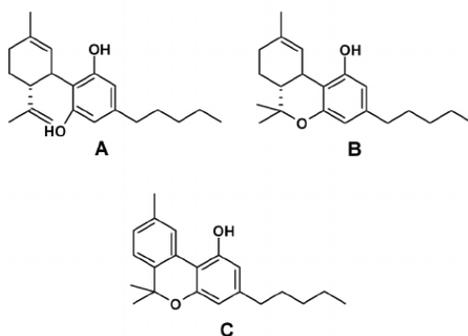


Figura 3: Estructura de los tres cannabinoides principales (A) CBD, (B) Δ^9 -THC, (C) CBN

Nota: Tomado de Extraction and analysis of different Cannabis samples by headspace solid-phase microextraction combined with gas chromatography-mass spectrometry de Journal of separation science (<https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jssc.200500130>).

El Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide (SEC) es un sistema modulador de un amplio conjunto de señales químicas y receptores celulares que influyendo dentro del metabolismo (Wright et al., 2008). Dentro de su composición, se establecen receptores (CB o RCB), endocannabinoides (ligandos naturales) y el conjunto de enzimas que libera y degradan aquellos compuestos (Mayorga Niño & Torres Vidales, 2014). Cada uno de ellos, tienen una funcionalidad que se detalla a continuación: Se deduce que un endocannabinoide es una molécula lipídica que pertenece a los terpenos fenoles, la cual se distribuye en el organismo; sobre todo influyendo en la membrana celular para su remodelación y metabolismo de los lípidos (María et al., 2019). Los mismos generan diversos compuestos derivados, definiendo eficaces a los ligandos provenientes empíricamente de la planta

Cannabis sativa, la cual se empezó a investigar su utilización como planta medicinal hasta hace 30 años y que actualmente posee diferentes líneas de investigación en el área productiva y tecnológica (Covarrubias-Torres, 2019).

Posteriormente, investigaciones establecidas en las últimas décadas han manifestado la presencia en células de mamíferos de un sistema cannabinoide endógeno, compuesto por ligandos, los endocannabinoides. Se han caracterizado dos clases de receptores denominados CB1, situados en el cerebro y los CB2 localizados en el sistema inmune (Ramos Atance & Fernández Ruiz, 2000). Dentro de los más establecidos, se encuentra la araquidoniletanolamida (AEA) o anandamida, el primer ligando de los CB asociados, continuo de 2-araquidonil glicerol (2-AG); destacando así su acción como neurotransmisores o neuromoduladores (Soria-Lara et al., 2019).

Es así como, la acción de los cannabinoides al ser compuesto heterogéneos actúa con los receptores influyendo también en órganos periféricos. De esta forma, poseen acción anticancerígena al regular las diferentes vías de señalización implícitas en el desarrollo del cáncer, asimismo, los resultados generados por la aplicación de cannabinoides dependen del tipo de tumor, así como, de su acción en las vías de señalización (Proliferación, migración, invasión, metástasis y angiogénesis) (Pagano et al., 2021).

Los receptores cannabinoides y su acción en el cáncer

Los cannabinoides están involucrados en una variedad de aspectos fisiológicos y patológicos que abarca la inflamación, inmunomodulación, analgesia, cáncer, entre otros (Guindon & Hohmann, 2011). De esa forma, se ha evidenciado que los cannabinoides, los fitocannabinoides (THC, CBD), los endocannabinoides (2-araquidonilglicerol, anandamida), e incluso los cannabinoides sintéticos pueden emplear sus propiedades anticancerígenas a través de un mecanismo de acción. Estos mecanismos implican la inhibición de la angiogénesis tumoral, la invasividad, la metástasis, la estimulación de la autofagia, y a su vez restaurar la homeostasis en diversos modelos de cáncer (*in vitro* e *in vivo*) (Vecera et al., 2020). De esta manera, se han desarrollado diversas investigaciones y análisis que hacen énfasis en el estudio de los receptores cannabinoides y su relación con el cáncer.

En base al artículo de Fraguas Sánchez et al (2018) los receptores CB1R y CB2R se encuentran regulados al alza en tejidos tumorales en contraste con sus homólogos no tumorales, dependiendo del tipo de tumor. Por consiguiente Velasco et al (2012), en su artículo enfatiza estudios que

demuestran la existencia de una variación en los niveles de endocannabinoides y enzimas responsables en la degradación de diferentes carcinomas.

Es así como, existe una gran relación del sistema endocannabinoide y el cáncer, específicamente en la expresión del ARNm de CB1R y CB2R. En donde, los niveles de expresión de CB1R en el cáncer de mama HER2 son similares en tejido canceroso y no tumoral. Sin embargo, la expresión de CB2R es mayor en comparación a CB1R en todos los tumores y no detectable en tejido no canceroso (Caffarel et al., 2010). Aumentando así también el grado histológico de los tumores, sugiriendo una relación con la agresividad tumoral. En diferentes estudios, se menciona que la expresión elevada de CB2R se encuentra relacionada a un pronóstico no tan favorable en pacientes. Por ende, la baja regulación de CB2R en carcinoma de células renales evidenció una degeneración en la proliferación y migración celular (Goel et al., 2016).

En otros tumores, como el glioblastoma, se ha determinado un aumento en la relación de receptores CB1 y CB2; específicamente en tumores de bajo grado presentes en tejido sano (Wu et al., 2012). Según Orellana-Serradell et al (Orellana-Serradell et al., 2015), en su investigación, determinó que en diferentes tipos de cáncer como, el de próstata, páncreas y ovarios, existe una sobreexpresión de receptores cannabinoides, y la expresión elevada de CB1R demostraba un pronóstico negativo frente a la enfermedad. Destacando así también que, CB1R no es favorable en pacientes con microsatélite estable en estadio II (Gustafsson et al., 2011).

Además, el receptor 55 acoplado a proteína G, también conocido como GPR55, es un receptor que en humanos está codificado por el gen GPR55, ha evidenciado un desempeño en el desarrollo del cáncer (González Hernández, 2018). Es así como, se ha demostrado que existe una sobreexpresión de GPR55 en diversos tipos de cáncer, demostrando su acción como inductor de tumorigénesis en estudios *in vivo* e *in vitro* (Andradas et al. 2011). En concreto, todos los datos detallados previamente deducen la función del sistema endocannabinoide como un factor pro tumorigénico en el cáncer. Para fundamentar un poco más la hipótesis del tema, en melanomas humanos se expresan CB1R / CB2R y la activación de estos receptores se relaciona con una disminución del crecimiento y un aumento de la apoptosis (Bueno Gómez, 2019).

Por otra parte, diversos estudios respaldan que el sistema endocannabinoide ejerce un papel supresor tumoral en diferentes tipos de cáncer (García et al., 2018). Por ejemplo, la sobreexpresión de CB2R en tumores de cáncer de mama humanos ER+ y ER- se asoció a un mejor pronóstico de las pacientes (Elbaz et al., 2017).

Mecanismos de acción antitumoral de los cannabinoides

Los cannabinoides bloquean la progresión tumoral a diferentes niveles:

1. Inhibición de la proliferación de células cancerosas e inducción de la apoptosis

De acuerdo con Blasco Benito (2018), menciona que los cannabinoides pueden modular diferentes vías dentro del ciclo celular e inhibirlas, así se puede dar un control en cuanto a la proliferación celular y apoptosis. Se ha demostrado que las interacciones de los cannabinoides en el cáncer de mama inducen la detención del ciclo celular, en donde los agonistas del receptor cannabinoide de tipo 2 (CB2R) inhibe el desarrollo del ciclo celular en la fase G2/M a través de la regulación a la baja de Cdc2. Además, se ha observado que existe inhibición de la proteína cinasa B (Akt) posterior al tratamiento con cannabinoides, efectuando un mecanismo de detención de la proliferación de células cancerígenas, específicamente en células de glioblastoma. Otros estudios demuestran que derivados del cannabis como THC, al interactuar con células cancerosas, se acoplan a receptores cannabinoides, lo que conduce al acumulación del esfingolípidos pro-apoptóticos ceramida y contiguo su activación en rutas de señalización del estrés de RE. Al estimular esta vía de señalización, se genera una inhibición de PI3K/Akt/mTOR; el cual se encuentra desregulada en el cáncer de mama, aumentando una mayor proliferación celular. Sin embargo, dicha inhibición conduce a la autofagia y apoptosis estimulada por mitocondrias. Existen otro tipo de vías de señalización celular implícitas en funciones antiproliferativas y proapoptóticas en interacción con cannabinoides como a activación de diferentes quinasas, como p38 MAPK, c-Jun N-terminal quinasa (JNK) y ERK1/2.

2. Alteración del angiogénesis tumoral

Dentro de la progresión del cáncer, es fundamental los procesos de neoangiogénesis o comúnmente conocido como angiogénesis. En donde, se de la formación de nuevos vasos sanguíneos, siendo fundamental en el crecimiento local y de metástasis en contraste con el cáncer de mama, teniendo así enfoques terapéuticos prometedores(Álvarez & Valero, 2009).

De acuerdo a investigaciones establecidas en el estudio de Blázquez et al (2003), la interacción de los cannabinoides con el sistema de vascularización tumoral demostró que aquellos tumores manipulados con el agonista selectivo de CB2R JWH-133 evidenciaban una vascularización caracterizada por capilares reducidos, en contraste con tumores tratados con vehículo, en modelos murinos de glioblastoma. Por otro lado, Ramer et al (2014) , en su investigación menciona que el efecto del agonista selectivo del CB(2)R, JWH-133, en células A549 (cáncer de pulmón de células

no pequeñas) y células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) tienen una gran influencia en procesos potencialmente antiproliferativos y antiangiogénicos *in vitro*. En donde se determinó que WH-133 podía inducir una fragmentación débil del ADN en células A549. Además, JWH-133 en concentraciones no tóxicas inhibió algunos pasos en el proceso de angiogénesis.

De esta manera, se han establecidos dos procesos en cuanto a la acción de las propiedades antiangiogénicas de los cannabinoides. En donde, sus activaciones en células endoteliales vasculares inhiben la migración y supervivencia, imposibilitando la generación de vasos sanguíneos. Por otro lado, la activación de receptores cannabinoides en células tumorales obstruye a proteínas proangiogénicas como la angiopoyetina-2, el factor de crecimiento placentario y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Blázquez et al., 2003).

3. Bloqueo del proceso metastásico

La mayoría de artículos publicados hasta la fecha evidencian que los cannabinoides inducen respuestas antitumorales en diversos tipos de modelos de cáncer, prometiendo así efectos alentadores de los cannabinoides frente a tumores.

En la investigación de Amaral et al (Amaral et al., 2021) , delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) puede provocar un mayor crecimiento tumoral cuando las células cancerosas expresan niveles bajos o indetectables de receptores cannabinoides, al suprimir específicamente la respuesta inmunitaria antitumoral. Por otro lado, Takeda et al (2008), en su investigación describe efectos pro-proliferativos de los cannabinoides en cultivos celulares, en donde el principio delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) incrementa la proliferación de células MCF7, la cual es un tipo de línea celular de cáncer de mama que expresa niveles considerables de receptor de estrógenos (RE). Generado específicamente por un mecanismo independiente del receptor cannabinoide debido a la falta de niveles detectables de CB1R y CB2R.

Conclusión

El cáncer de mama HER2 + influye a mujeres jóvenes y se exhibe en etapas más avanzadas. Asimismo, posee un porcentaje de riesgo elevado en etapas precoz y a distancia. La implementación y desarrollo de nuevas terapias dirigidas para el tratamiento de la enfermedad en todos sus estadios han generado alentadores resultados, por lo que la utilización de cannabinoides ha sido considerado como una gran alternativa para el desarrollo de dianas terapéuticas.

De esta manera, se ha podido analizar de manera detallada la información recolectada de diversos estudios, artículos científicos y revisiones bibliográficas que han determinado la capacidad que tienen los cannabinoides en actuar de manera antiproliferativa y proapoptótica en células cancerosas.

Con ello se concluye que, los agonistas del receptor cannabinoide inhiben el crecimiento tumoral y la metástasis del cáncer de mama. Por lo que, HER2 y CB2R forman heterómeros con propiedades de señalización específicas en tumores HER2+. Una interrupción de estos heterómeros, mediante la interacción de THC puede generar respuestas antitumorales como se detalló en estudios *in vitro* e *in vivo*, considerando a su vez la inactivación de HER2 mediante la degradación proteasomal.

Referencias

1. Álvarez, R. H., & Valero, V. (2009). TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA EN CÁNCER DE MAMA. *Revista Argentina de Mastología*, 28(99), 128–143.
2. Amaral, C., Trouille, F. M., Almeida, C. F., Correia-da-Silva, G., & Teixeira, N. (2021). Unveiling the mechanism of action behind the anti-cancer properties of cannabinoids in ER+ breast cancer cells: Impact on aromatase and steroid receptors. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 210, 105876. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2021.105876>
3. Ángeles López, G. E., Brindis, F., Cristians Niizawa, S., & Ventura Martínez, R. (2014). Cannabis sativa L., una planta singular. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 45(4), 1–6. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Blasco Benito, S. (2018). El receptor cannabinoide cb2r como diana terapéutica y herramienta pronóstico/predictiva en cáncer de mama her2+. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=234553&info=resumen&idioma=SPA>
5. Blázquez, C., Casanova, M. L., Planas, A., Del Pulgar, T. G., Villanueva, C., Fernández-Aceñero, M. J., Aragonés, J., Huffman, J. W., Jorcano, J. L., & Guzmán, M. (2003). Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 17(3), 529–531. <https://doi.org/10.1096/FJ.02-0795FJE>

6. Bueno Gómez, V. C. (2019). Efecto antitumoral del aceite de cannabis tópico en ratones con carcinoma basocelular.
7. Caffarel, M. M., Andradás, C., Mira, E., Pérez-Gómez, E., Cerutti, C., Moreno-Bueno, G., Flores, J. M., García-Real, I., Palacios, J., Mañes, S., Guzmán, M., & Sánchez, C. (2010). Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Molecular Cancer*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-196/FIGURES/6>
8. Chakravarti, B., Ravi, J., & Ganju, R. K. (2014). Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget*, 5(15), 5852. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.2233>
9. Colonia, A., Rivera, J., Orozco, J., & Marín, D. (2015). HER-2: Un marcador molecular usado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama. *Revista Médica de Risaralda*, 21(1), 31–37. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672015000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es
10. Covarrubias-Torres, N. (2019). Uso medicinal de la Marihuana. *Anestesia En México*. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712019000200049
11. Designed Research; S.B.-B, C. S. (2019). Therapeutic targeting of HER2-CB 2 R heteromers in HER2-positive breast cancer. <https://doi.org/10.1073/pnas.1815034116>
12. Elbaz, M., Ahirwar, D., Ravi, J., Nasser, M. W., & Ganju, R. K. (2017). Novel role of cannabinoid receptor 2 in inhibiting EGF/EGFR and IGF-I/IGF-IR pathways in breast cancer. *Oncotarget*, 8(18), 29668. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.9408>
13. Enrique Menéndez Guerrero, G., Yusleidys Hidalgo Rodríguez, L., & Amalia Mercedes Frómata Martínez Policlínico, L. (2011). Acciones instructivas en mujeres con riesgo de padecer cáncer de mama. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 37(4), 541–550. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=en.
14. Fernández, Á., Reigosa, A., Caleiras, E., Hung, M. L., Saldivia, F., & Gutiérrez, N. (2014). Evaluación de la amplificación del oncogén HER2 en pacientes con cáncer de mama a través de la técnica de hibridación in situ cromogénica (CISH). *Salus*, 18(1), 7–12.

- http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382014000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Fraguas-Sánchez, A. I., Martín-Sabroso, C., & Torres-Suárez, A. I. (2018). Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. *British Journal of Pharmacology*, 175(13), 2566–2580. <https://doi.org/10.1111/BPH.14331>
 16. Fundacion CANNA. (n.d.). ¿Que son los cannabinoides? Todo sobre..| Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis. Retrieved May 25, 2024, from <https://www.fundacion-canna.es/cannabinoides>
 17. García, R., Aguilar, T., Nalerio, F., Gambetta, N., & Ojeda, B. (2018). Estudio de la proliferación en líneas celulares tumorales expuestas a extractos de cannabis.
 18. Giaquinto, A. N., Sung, H., Miller, K. D., Kramer, J. L., Newman, L. A., Minihan, A., Jemal, A., & Siegel, R. L. (2022). Breast Cancer Statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 72(6), 524–541. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21754>
 19. Goel, S., Wang, Q., Watt, A. C., Tolaney, S. M., Dillon, D. A., Li, W., Ramm, S., Palmer, A. C., Yuzugullu, H., Varadan, V., Tuck, D., Harris, L. N., Wong, K. K., Liu, X. S., Sicinski, P., Winer, E. P., Krop, I. E., & Zhao, J. J. (2016). Overcoming Therapeutic Resistance in HER2-Positive Breast Cancers with CDK4/6 Inhibitors. *Cancer Cell*, 29(3), 255–269. <https://doi.org/10.1016/J.CCELL.2016.02.006>
 20. González Hernández, A. V. (2018). Papel de los receptores D1 y la adenilil ciclasa sobre la liberación de GABA estimulada por receptores GPR55 en la vía estriato-nigral. *Exploraciones, Intercambios y Relaciones Entre El Diseño y La Tecnología*, 57–79. <https://doi.org/10.16/CSS/JQUERY.DATATABLES.MIN.CSS>
 21. Guindon, J., & Hohmann, A. G. (2011). The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1447–1463. <https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.2011.01327.X>
 22. Gustafsson, S. B., Palmqvist, R., Henriksson, M. L., Dahlin, A. M., Edin, S., Jacobsson, S. O. P., Öberg, Å., & Fowler, C. J. (2011). High tumour cannabinoid CB1 receptor immunoreactivity negatively impacts disease-specific survival in stage II microsatellite stable colorectal cancer. *PloS One*, 6(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0023003>

23. Hidalgo-Miranda, A., Jiménez-Sánchez, G., Hidalgo-Miranda,), & -Sánchez, J. (2009). Bases genómicas del cáncer de mama: avances hacia la medicina personalizada. <http://www.bioclassifier.com/>
24. Lahera Sánchez, T., & González Hernández, O. J. (2010). El receptor del factor de crecimiento epidérmico y su papel en el desarrollo tumoral. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 9(2), 172–180. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2010000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
25. María, D., Lara, S., María Soria-Lara, D., Gaitán-Vélez, B. V., Jiménez-Islas, H., & Miranda-López, R. (2019). El Sistema de Endocannabinoides como regulador de la lipogénesis y su posible modulación por la mangiferina. *REVISTA BIOMÉDICA*, 30(2). <https://doi.org/10.32776/REVBIMED.V30I2.638>
26. Martín Jiménez, M., Herrero Heras, A., & Echavarría, I. (2015). El cáncer de mama. *Arbor: Ciencia, Pensamiento y Cultura*, ISSN 0210-1963, No 773 (Mayo-Junio 2015), 2015 (Ejemplar Dedicado a: Mujer y Cancer), 773, 4. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5202897&info=resumen&idioma=ENG>
27. Mayorga Niño, F., & Torres Vidales, G. (2014). LOS ENDOCANNABINOIDES COMO UNA FUTURA HERRAMIENTA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER Artículo originAl. *Rev Venez Oncol*, 26(3), 158–174.
28. OMS. (2022). Cáncer. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
29. Orellana-Serradell, O., Poblete, C. E., Sanchez, C., Castellón, E. A., Gallegos, I., Huidobro, C., Llanos, M. N., & Contreras, H. R. (2015). Proapoptotic effect of endocannabinoids in prostate cancer cells. *Oncology Reports*, 33(4), 1599–1608. <https://doi.org/10.3892/OR.2015.3746>
30. Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Nuñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). Subtypes of Breast Cancer. *Breast Cancer*, 31–42. <https://doi.org/10.36255/EXON-PUBLICATIONS-BREAST-CANCER-SUBTYPES>
31. Pagano, C., Navarra, G., Coppola, L., Bifulco, M., & Laezza, C. (2021). Molecular Mechanism of Cannabinoids in Cancer Progression. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 3680, 22(7), 3680. <https://doi.org/10.3390/IJMS22073680>
32. Pastrana, J. (2020). Cannabis Medicinal Oportunidad de Negocio en Colombia o Solo un Espejismo. In *UNIVERSIDAD DEL ROSARIO* (Vol. 21, Issue 1). <https://bit.ly/3PBk8WQ>

33. Perou, C. M., Sørile, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Renshaw, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, Ø., Pergammenschlkov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A. L., Brown, P. O., & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752. <https://doi.org/10.1038/35021093>
34. Radwan, M. M., Chandra, S., Gul, S., & Elsohly, M. A. (2021). Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis. *Molecules* 2021, Vol. 26, Page 2774, 26(9), 2774. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26092774>
35. Ramer, R., Fischer, S., Haustein, M., Manda, K., & Hinz, B. (2014). Cannabinoids inhibit angiogenic capacities of endothelial cells via release of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 from lung cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, 91(2), 202–216. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.06.017>
36. Ramos Atance, J., & Fernández Ruiz, J. (2000). Sistema cannabinoide endógeno: ligandos y receptores acoplados a mecanismos de transducción de señales. *Adicciones (Palma de Mallorca)*, 59–81.
37. Romero Utrilla, A., Osuna-Ramos, J., González, F., Ramírez, M., & JE, P. (2014). Cáncer de Mama: Entidad Patológica de Biología Heterogénea. *Archivos de Salud Sinaloa*. https://www.researchgate.net/publication/274253484_Cancer_de_Mama_Entidad_Patologica_de_Biologia_Heterogenea
38. Schilling, S., Melzer, R., & McCabe, P. F. (2020). Cannabis sativa. *Current Biology : CB*, 30(1), R8–R9. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2019.10.039>
39. Sinergia, R. M., & Espinosa Ramírez, M. (2018). Cáncer de mama. *Revista Médica Sinergia*, 2(01), 8–12.
40. Soria-Lara, D. M., Gaitán-Vélez, B. V., Jiménez-Islas, H., Miranda-López, R., Soria-Lara, D. M., Gaitán-Vélez, B. V., Jiménez-Islas, H., & Miranda-López, R. (2019). El Sistema de Endocannabinoides como regulador de la lipogénesis y su posible modulación por la Mangiferina. *Revista Biomédica*, 30(2), 83–102. <https://doi.org/10.32776/REVBIOMED.V30I2.638>
41. Takeda, S., Yamaori, S., Motoya, E., Matsunaga, T., Kimura, T., Yamamoto, I., & Watanabe, K. (2008). Delta(9)-Tetrahydrocannabinol enhances MCF-7 cell proliferation

- via cannabinoid receptor-independent signaling. *Toxicology*, 245(1–2), 141–146. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2007.12.019>
42. Vecera, L., Gabrhelik, T., Prasil, P., & Stourac, P. (2020). The role of cannabinoids in the treatment of cancer. *Bratislava Medical Journal*, 121(1), 79–95. https://doi.org/10.4149/BLL_2020_012
43. Velasco, G., Sánchez, C., & Guzmán, M. (2012). Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nature Reviews Cancer* 2012 12:6, 12(6), 436–444. <https://doi.org/10.1038/nrc3247>
44. Walbaum G., B., Acevedo C., F., Carrillo B., D., Camus A., M., Manzor V., M., Martínez R., R., Veglia Q., P., Murature S., G., Salvado U., V., Muñoz M., S., Merino L., T., Sánchez R., C., Walbaum G., B., Acevedo C., F., Carrillo B., D., Camus A., M., Manzor V., M., Martínez R., R., Veglia Q., P., ... Sánchez R., C. (2023). Cáncer de mama Her2-positivo: Terapias sistémicas actuales y experiencia local. *Revista de Cirugía*, 75(1), 43–52. <https://doi.org/10.35687/S2452-454920230011653>
45. Wright, K. L., Duncan, M., & Sharkey, K. A. (2008). Cannabinoid CB 2 receptors in the gastrointestinal tract: A regulatory system in states of inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 153(2), 263–270. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJP.0707486>
46. Wu, X., Han, L., Zhang, X., Li, L., Jiang, C., Qiu, Y., Huang, R., Xie, B., Lin, Z., Ren, J., & Fu, J. (2012). Alteration of endocannabinoid system in human gliomas. *Journal of Neurochemistry*, 120(5), 842–849. <https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.2011.07625.X>