

FITOCANNABINOIDES: OPCIÓN TERAPÉUTICA COMPLEMENTARIA AL CÁNCER DE MAMA

FITOCANNABINOIDS: A COMPLEMENTARY THERAPEUTIC OPTION FOR BREAST CANCER

Natalya Maritza Vargas-Barandica¹

Juan Sebastián Mora-Aguilar²

Josefa Antónia Rodríguez-García³

Yenny Yolanda Lozano-Jiménez⁴

RESUMEN

El cáncer de mama (principalmente el conocido como adenocarcinoma) provocó aproximadamente 546.000 muertes en todo el mundo en el 2016. En Colombia, el cáncer de mama fue la primera causa de enfermedad y muerte entre mujeres y alrededor del 12,9% de todas las muertes causadas por cáncer en el país. A pesar de que existen varios tratamientos para el control de la enfermedad, la quimioterapia continúa siendo el tratamiento de mayor uso en la actualidad; uno de los más usados es el Cisplatino, que conlleva ciertas complicaciones, principalmente, la resistencia al quimiofármaco. Dicha situación ha llevado a que progresivamente

más pacientes diagnosticados con cáncer utilicen tratamientos alopáticos, al igual que a terapias alternativas completarías (CAM). De este modo, queremos destacar que una de las terapias alternativas más utilizadas y mejor aceptadas para cáncer es el uso de fitocannabinoides de la planta *Cannabis sativa*, cuya legalización se ha venido aceptado mayoritariamente con fines terapéuticos y medicinales en varios países, y se presenta como alternativa de tratamiento gracias al gran aumento de las investigaciones en los últimos años, debido el descubrimiento del "sistema endocannabinoide" (receptores cannabinoides 1 y 2 -CB1 y CB2-), que regula efectos proapoptóticos y antiproliferativos en varios tipos de cánceres. Se ha sugerido

¹Universidad de La Salle, Programa de Biología, Facultad de Ciencias Básicas, Bogotá, Colombia. Contacto: natalyamvargas34@unisalle.edu.co

²Universidad de La Salle, Programa de Biología, Facultad de Ciencias Básicas, Bogotá, Colombia. Contacto: jmora53@unisalle.edu.co

³Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Programa de Licenciatura en Biología, Facultad de Ciencias y Educación. Contacto: jarodriguez@udistrital.edu.co

⁴Universidad de La Salle, Programa de Biología, Facultad de Ciencias Básicas, Bogotá, Colombia. Contacto: jylozano@unisalle.edu.co

que el microambiente tumoral podría sobreexpresar receptores cannabinoides y, por ello, el uso terapéutico de los fitocannabinoides para el tratamiento del cáncer de mama tiene un potencial de uso médico. Así, ha permitido mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes que padecen esta enfermedad.

Palabras claves: cannabinoides, cáncer de mama, cisplatino, sistema endocannabinoide, terapias alternativas.

ABSTRACT

Breast cancer, (mainly, the known as adenocarcinoma), caused approximately 546,000 deaths worldwide (2016). In Colombia, breast cancer was the leading cause of illness and death among women and about 12.9% of all deaths caused by cancers in the country. Even though there are several treatments for the control of the disease, chemotherapy remains as the most widely used treatment today, and one of the most used is Cisplatin, which implies certain complications, mainly resistance to chemotherapy, situation that has progressively led more patients diagnosed

with cancer to use allopathic treatments, as well as the use of Complementary and alternative medicine -CAM-. Here, we want to emphasize that one of the most widely used and best accepted alternative therapies for cancer is the use of phytocannabinoids from the *Cannabis sativa* plant, whose legalization has been accepted mostly for therapeutic and medicinal purposes in several countries, and it's presented as an alternative to treatment thanks to the great increase in research in recent years, due to the discovery of the "endocannabinoid system" (cannabinoid receptors 1 and 2 -CB1 and CB2-), which regulates proapoptotic and antiproliferative effects in several types of cancers. It has been suggested that the tumor microenvironment could overexpress cannabinoid receptors and therefore, the therapeutic use of phytocannabinoids for the treatment of breast cancer has a potential for medical use, allowing to improve the quality of life and survival of patients suffering from this disease.

Keywords: Alternative therapies, Breast cancer, Cannabinoids, Cisplatin, Endocannabinoid system.

EL CÁNCER DE MAMA

El cáncer es una enfermedad heterogénea que se puede clasificar según el tipo de células que lo componen y sus características bioquímicas (Cancer Research UK, 2014; Weigelt y Reis-Filho, 2009). En su aparición, se observan variaciones sobre la genética, el metabolismo y la respuesta inflamatoria de un paciente, originadas por la acumulación secuencial de mutaciones en el genoma que le permiten a las células cancerígenas mantener un alta tasa de replicación, así como un metabolismo acelerado y la invasión de tejidos saludables (Hanahan & Weinberg, 2011).

Los factores de riesgo asociados a la aparición de cáncer incluyen mutaciones genéticas de carácter hereditario y otras asociadas a factores ambientales, tales como la exposición ambiental a sustancias carcinógenas, la producción endógena de hormonas y la interacción entre estos dos factores; de igual manera, las variaciones epigenéticas pueden influir en el comportamiento clínico de la patología (Siegel, Miller y Jemal, 2018; Weigelt y Reis-Filho, 2009). Según los datos estadísticos actuales, las mujeres son el grupo más afectado por esta enfermedad en adultos menores de 50 años y conlleva dramáticos efectos sobre su calidad de vida. Clara evidencia de ello es que el cáncer de mama (afección que también padece un grupo reducido de hombres) es una de las principales causas de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en mujeres de todo el mundo (Fitzmaurice *et al.*, 2015; Siegel *et al.*, 2018).

El cáncer de mayor incidencia en mujeres es el cáncer de mama, tipo de cáncer originado a partir de las células epiteliales

de las glándulas mamarias (comúnmente conocido como adenocarcinoma). Al igual que otros cánceres, presenta una clasificación heterogénea, dependiente de las características histológicas y bioquímicas de las células que componen el tumor. Su clasificación histológica incluye 17 tipos histológicos especiales, es decir, aquellos cánceres que presentan características suficientemente marcadas y que se pueden considerar diferenciales. No obstante, el más común es el carcinoma ductal invasivo de tipo no especial (Eckstein, 2011; Weigelt & Reis-Filho, 2009).

Adicional a esta clasificación se encuentra la categorización bioquímica, que es independiente del origen histológico del cáncer y se centra en la expresión de receptores de membrana, cuya importancia radica en la selección e implementación del tratamiento (Eckstein, 2011; Weigelt & Reis-Filho, 2009). De acuerdo con la OMS, su clasificación es la siguiente:

1. Tumores HER-2 positivos, caracterizados por la sobreexpresión de los receptores HER-2 de la familia de los receptores de factores de crecimiento epidérmicos humanos, los cuales suelen implicar un pronóstico negativo para el paciente (Eckstein, 2011).
2. Cáncer de mama triple negativo (TNBC), que no expresan ER (receptores de estrógeno), PR (receptores de progesterona), ni HER-2. Este tipo de cáncer también es de pronóstico pobre (Eckstein, 2011).
3. Tumores endocrino-responsivos (ER), que son los de mayor prevalencia y en los que suele observarse aparición de resistencia al tratamiento hormonal y

la quimioterapia si la enfermedad llega a estado metastásico (Eckstein, 2011).

Panorama actual del adenocarcinoma de mama

El adenocarcinoma de mama es el segundo de mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial; se estima que, durante 2016, el cáncer de mama provocó 546.000 muertes en todo el mundo. Adicionalmente, se considera el quinto cáncer que conduce a más años de vida perdidos (YLL por sus siglas en inglés) (Bray *et al.*, 2018; Fitzmaurice *et al.*, 2017).

Existen varios factores que incrementan la probabilidad de que una mujer padezca cáncer de mama, estos son: la aparición de la menarquia a temprana edad, aparición de la menopausia a edad avanzada, nulidad de partos, partos a temprana edad o a una edad muy avanzada, consumo de hormonas exógenas (tratamientos hormonales), consumo de alcohol, alto peso corporal y ganancia de peso durante la edad adulta (Bray *et al.*, 2018).

Adicionalmente, los antecedentes familiares orientan sobre la incidencia de la enfermedad, puesto que existen varias mutaciones genéticas heredables que favorecen el desarrollo de la tumorigénesis (Sheikh *et al.*, 2015). Se sabe que la aparición del cáncer de mama aumenta su frecuencia a lo largo de las generaciones en una misma familia (Bray *et al.*, 2018), lo que podría deberse a que es un padecimiento asociado a factores genéticos heredables. Un ejemplo de ello es la relación de las mutaciones en los genes *BRCA 1* y *BRCA 2* con el alto riesgo de desarrollar cáncer; estos genes codifican proteínas de igual nombre, las cuales cumplen una función

de protección del genoma y regulación de la proliferación celular. Estas mutaciones también han sido reportadas en pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario, razón por la cual uno de estos cánceres se relaciona comúnmente con la aparición del otro (Landen, Birrer y Sood, 2008; NCCN, 2015).

En Colombia, según datos del 2012, el cáncer de mama fue la primera causa de enfermedad y muerte entre las mujeres (Campos-Castillo, 2015). Actualmente, dicho padecimiento constituye alrededor del 12,9 % de todas las muertes causadas por cánceres en el país (Instituto Nacional de Cancerología ESE, 2017). La alta mortalidad asociada a este tipo de cáncer se debe a la dificultad de un diagnóstico temprano; a esto se le suma la baja tasa de éxito del tratamiento en estadios avanzados (Galea, Gauci, Calleja-Agius y Schembri-Wismayer, 2017; Holschneider y Berek, 2000) y la deficiencia en los planes de prevención y el acceso a servicios de salud para procedimientos de diagnóstico temprano (Fitzmaurice *et al.*, 2017; Siegel *et al.*, 2015).

Manejo terapéutico y complicaciones asociadas

Dado el impacto social y económico del cáncer, se han implementado varios tratamientos para el control de la enfermedad. En general, se trata con quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia y terapias *target*, comúnmente aplicadas en régimen multimodal (es decir, usando más de una a la vez). El objetivo de estas terapias es controlar el crecimiento de las células cancerosas, al inducir muerte celular en la mayor cantidad posible de ellas. Esto se logra

dado que las células tumorales exhiben vertiginosos ritmos de proliferación, por lo que son más susceptibles a los efectos citotóxicos de los tratamientos (Feng y Chien, 2003; Kamal *et al.*, 2017).

La decisión del uso de uno u otro tratamiento depende del estadio del cáncer; la historia clínica del paciente y las particularidades del caso; estos elementos permiten guiar la terapia, de forma que se pueda reducir el tamaño de los tumores para facilitar su manejo. En el caso del cáncer de mama, se evalúan y aplican estos mismos tratamientos según la conveniencia para el caso. La opción terapéutica más extendida es el uso de Antraciclinas, Cyclofosfamida, Fluorouracil, Platinos y Taxanos, en régimen multimodal por tripletas más extendida (Kamal *et al.*, 2017; Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE & Fedesalud, 2013). Sin embargo, en los casos en que la enfermedad se diagnostica en estadios muy avanzados y no hay posibilidad de inhibir el crecimiento tumoral, se busca calmar el dolor y otras molestias por medio de medicamentos paliativos (Ministerio de Salud y Protección Social *et al.*, 2013).

En años recientes se ha desarrollado una nueva línea de tratamientos conocidos como terapias *target*, las cuales trabajan sobre objetivos moleculares específicos en las células cancerígenas. Gracias a la especificidad de estos métodos sobre objetivos concretos, disminuye la toxicidad y los efectos secundarios inmediatos producidos por las terapias farmacológicas convencionales (Hanahan y Weinberg, 2011).

Además de ello, se enfocan en características específicas del cáncer a tratar. Por ejemplo,

en el cáncer de mama se han trabajado principalmente tres líneas de terapia:

1. Terapia dirigida a cánceres HER2-positivos, los cuales tienden a crecer y propagarse muy agresivamente gracias a la presencia de la proteína promotora HER2/neu. Estos son tratados más comúnmente con Trastuzumab (Heceptin), Pertuzumab (Perjeta), Ado-trastuzumab emtansina (kadcyla) y Lapatinib (TYKERB), la mayoría de los cuales tiene efectos secundarios no muy graves; sin embargo, en algunas ocasiones pueden ocasionar daños al corazón (American Cancer Society, 2016).
2. En la terapia dirigida a receptores hormonales positivos (ER-positivos), su tratamiento es esencialmente mediado por los inhibidores CDK4/6, ciclinas dependientes de quinasas, que ayudan en la división celular, y los medicamentos que se han desarrollado para ello son mayormente: Palbociclib (Ibrance) y Ribociclib (Kisqali). Sus efectos secundarios son medianamente importantes o graves, como lo es el aumento en el riesgo de padecer infecciones por conteo bajo de glóbulos blancos (American Cancer Society, 2016).
3. La terapia dirigida al bloqueo de mTOR, proteína que ayuda a las células a crecer y dividirse; para esto se emplea Everolimus (Afinitor) acompañado por Exemenstano (Aromasin) (un inhibidor de aromatasas). Este tratamiento, comúnmente, presenta efectos secundarios dentro de los cuales el riesgo de padecer infecciones por recuentos bajos de glóbulos blancos

es el más grave (American Cancer Society, 2016).

Quimioterapia y resistencia

Pese a la existencia de los tratamientos avanzados, los tratamientos convencionales, como la quimioterapia, continúan siendo los de mayor uso en la actualidad. Así pues, para el tratamiento del cáncer de mama se emplean quimiofármacos y uno de los más relevantes es el Cisplatino, que se emplea por su acción citostática. En Colombia, el uso de este medicamento se recomienda para pacientes en condición grave que presenten cáncer de mama metastásico de progresión rápida o enfermedad con síntomas que amenacen su vida (Eckstein, 2011; Ministerio de Salud y Protección Social *et al.*, 2013).

Sin embargo, el uso de este fármaco implica ciertas complicaciones, como son la aparición de efectos secundarios y de resistencia al quimiofármaco (lo que hace que el tratamiento sea inefectivo) (Fuertes, Castilla, Alonso, & Pérez, 2003). Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran la neurotoxicidad, nefrotoxicidad, reacciones alérgicas, deficiencias del sistema inmune, trastornos gastrointestinales, hemorragias, pérdida auditiva, hepatotoxicidad y cardiotoxicidad, que aumentan la morbilidad en el paciente y pueden llegar a representar un riesgo para su supervivencia. Estos efectos se dan por la acción inespecífica del quimiofármaco, sobre la maquinaria de replicación celular (Cancer Research UK, 2017; Feng y Chien, 2003; Kamal *et al.*, 2017).

La aparición de resistencia al Cisplatino puede ser intrínseca o adquirida; en ambos casos, existen 5 mecanismos que permiten

la sobrevivencia de las células anormales bajo tratamiento quimioterapéutico: disminución de la acumulación de quimiofármacos, elevada inactivación de los medicamentos, reparación y tolerancia a daños en el ADN, aumento en la expresión de genes anti-apoptóticos e inactivación de las vías de señalización de p53 (Eckstein, 2011).

En este contexto, la respuesta desfavorable del cáncer de mama ante un tratamiento es mediado por defensas o resistencias ante los agentes antitumorales, del tipo metabólico o genético; entre los que destacan anomalías en el gen *Rrm2*, que codifica para la holoenzima RRM2 (cuya expresión en células cancerígenas se correlaciona con el grado tumoral), tanto para el cáncer de mama como para el cáncer de ovario epitelial. Se ha sugerido que la acción de RRM2 en conjunto con la de Ribonucleotido reductasa (RNR) promueve la rápida división celular en los tumores de alto grado (Aye, Li, Long y Weiss, 2015).

Por otra parte, el mecanismo de autofagia también es de importancia en el desarrollo de resistencia y se encuentra relacionado con la ocurrencia de tumorigénesis. En las células malignas, la autofagia ayuda a mitigar el estrés causado por hipoxia, deficiencia de nutrientes y factores de proliferaciones, debido a que sirve para reciclar biomoléculas. También se ha observado un aumento en la ocurrencia de apoptosis en células tratadas con quimiofármacos, aunque la naturaleza de esta correlación aún está rodeada de controversia (Levy, Towers y Thorburn, 2017; Singh *et al.*, 2018; White, 2015). Respecto al cáncer de mama, se cree que la autofagia favorece la aparición de células de cáncer de mama

anti-estrógeno resistentes, por el bloqueo de formación de autofagosomas (Sui *et al.*, 2013).

Finalmente, una preocupación central en cuanto al tratamiento de este tipo de cáncer es la aparición de resistencia a multifármacos mediada por la sobreexpresión de proteínas de la familia Bcl-2, dentro de la cual hay proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas que se producen de forma simultánea en un proceso de regulación mutua, en el cual una expresión equilibrada de ambos tipos de proteínas protege a las células saludables de estímulos apoptóticos y ayudan a las células a entrar en el proceso de muerte celular cuando las condiciones externas lo hacen necesario. En el caso de las células tumorales, se ha reportado una expresión desequilibrada de estas proteínas con un incremento de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas que ayudan a evitar la muerte celular (Wong, 2011).

Terapias alternativas: uso de cannabis

Los ampliamente conocidos efectos secundarios de la quimioterapia, así como la preocupante aparición de cánceres quimioresistentes, han llevado a un aumento progresivo de la adhesión a tratamientos alopáticos al tiempo que a terapias CAM para pacientes diagnosticados con cáncer (Adams y Jewell, 2007; Berretta *et al.*, 2016; Perlman *et al.*, 2013). Las terapias CAM se pueden agrupar como: prácticas con fundamento biológico (suplementos dietarios, plantas medicinales, vitaminas y otras terapias naturales); medicina energética (mayormente terapias biofield y terapias basadas en bioelectromagnética como campos pulsados o magnéticos); prácticas manipulativas y basadas en el cuerpo (como lo son quiropraxia y masajes);

medicina cuerpo-mente (por ejemplo meditación, terapia artística y grupos de apoyo); y sistemas médicos integrales (entre las que se incluyen medicina homeopática y medicina tradicional china) (Wanchai, Armer, & Stewart, 2010).

Pese a la acogida que estos tratamientos han tomado entre los pacientes con cáncer, para el caso de pacientes con cáncer de mama, llega a significar una adhesión de más de la mitad de los pacientes (52,4%) que se encuentran bajo tratamientos convencionales (Perlman *et al.*, 2013). Los médicos no pueden emitir una recomendación clara sobre la eficacia y seguridad de ceñirse a ambos tipos de procedimientos, puesto que no existen suficientes estudios que corroboren la funcionalidad de dichas prácticas o que permitan descartar la aparición de interacciones medicamentosas entre los tratamientos convencionales y CAM (Adams y Jewell, 2007; Chakraborty, Savani, Litzow, Mohty y Hashmi, 2015; Perlman *et al.*, 2013). En este contexto, es de destacar que una de las terapias alternativas más utilizadas y mejor aceptadas para estos padecimientos es el uso de *Cannabis sativa*, cuya legalización se ha aceptado mayoritariamente con fines terapéuticos y medicinales en países como Canadá y Colombia (Abramovici, 2013; Campos-Castillo, 2015).

En concordancia al auge de esta alternativa de tratamiento y al gran aumento de la investigación sobre cannabinoides en los últimos años, se dio el descubrimiento del "sistema endocannabinoide", como una red de comunicación intercelular que está implicado en la regulación del estado de ánimo, memoria, apetito y sensación de dolor (Birdsall, Birdsall y Tims, 2016;

Fernández-Ruiz *et al.*, 2007). A grandes rasgos, se constituye de:

- Receptores cannabinoides 1 y 2 (CB1 y CB2), que son miembros de la familia de receptores acoplados a proteína G, cuya presencia se mantiene predominantemente en células del sistema nervioso central para el caso de CB1, y células del sistema inmune para el caso de los receptores CB2. Es, mayormente, a través de estos receptores que el sistema endocannabinoide induce efectos en las células (Birdsall *et al.*, 2016; Brown *et al.*, 2013; Lu y Mackie, 2016).

Aunque no se reconocen como parte del sistema cannabinoide, también hay receptores no cannabinoides que están implicados en el funcionamiento del sistema: el receptor huérfano GPR55 y varios receptores de la superfamilia TRP (transient receptor potential of the cation channel) dentro de los que se incluye a TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1 y TRPM8. Pueden ser activados por cannabinoides (aunque también por otro tipo de ligandos, es por esto que no se les reconoce como receptores cannabinoides), y que contribuirían a realizar transporte, síntesis y degradación de endocannabinoides.

También se ha observado que los cannabinoides pueden activar los receptores PPAR, los cuales son naturalmente estimulados por derivados de ácidos grasos, aunque dicha activación no es tan fuerte como la que se produce en dichos receptores con otros ligandos (Brown *et al.*, 2013; Lu & Mackie, 2016).

- Ligandos del receptor CB: su función está direccionada a la regulación

del sistema endocannabinoide para su activación. Son el N-araquidonoiletanolamina (es decir, anandamida o AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Birdsall *et al.*, 2016). Este último también interviene en procesos no directamente relacionados con el sistema endocannabinoide y es intermediario metabólico para la síntesis de lípidos (Lu y Mackie, 2016). A estos se deben sumar la presencia de la palmitoiletanolamida (PAE) y oleoiletanolamida (OEA), ácidos grasos que al parecer disminuyen la tasa de degradación de endocannabinoides de forma indirecta (Brown *et al.*, 2013; Lu y Mackie, 2016).

- Enzimas de síntesis y degradación de endocannabinoides: amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) y lipasa de monoacilglicerol (MAGL), dominio alfa / beta hidrolasas 6 y 12 (ABHD 6 y 12), PLC β y diacilglicerol lipasa (DAGL) (Abramovici, 2013; Lu y Mackie, 2016). Por otro lado, existe evidencia de que la ciclooxigenasa-2 (COX-2) interviene en el metabolismo de endocannabinoides (el bloqueo de esta proteína genera un aumento en el nivel de endocannabinoides en el ambiente, tal como sucede en las mismas condiciones con FAAH) (Abramovici, 2013; Brown *et al.*, 2013). Sumada a estas, se encuentra la enzima N-araquidonoil fosfatidilo Etanol (NAPE), implicada en la síntesis de cannabinoides (Lu y Mackie, 2016).

En relación al cáncer, algunos estudios han demostrado que existe sobreexpresión de los receptores CB1 y CB2 en diversos tipos de células cancerosas, un evento que

no necesariamente se correlaciona con la expresión de estos receptores en células no transformadas del tejido del que se originaron las células malignas (Fernández-Ruiz *et al.*, 2007; Guzmán *et al.*, 2006; Sarfaraz, *et al.*, 2008 en Velasco *et al.*, 2016). Si bien no necesariamente en todos los cánceres se observa una diferencia entre la expresión de receptores cannabinoides respecto al tejido saludable de origen, esta variación en la expresión sí se ha descrito en varios tipos de cánceres y se cree que podría constituir un mecanismo de protección desarrollado por las células cancerosas para evitar el efecto de señales proapoptóticas y antiproliferativas (Brown *et al.*, 2013). Esto se explica porque los cannabinoides en bajas concentraciones pueden actuar como señales de proliferación celular (Fraguas-

Sánchez, Martín-Sabroso y Torres-Suárez, 2018).

En esta misma línea de investigación, se ha sugerido que el microambiente tumoral podría estar asegurando un suministro constante de endocannabinoides al sobreexpresar receptores cannabinoides y enzimas degradadoras (Tabla 1), aunque este modelo varía en función del tipo de cáncer. En concordancia con esto, se ha reportado que la sobreexpresión de la enzima FAAH está asociada con la capacidad invasiva del cáncer y, por tanto, su presencia indica un pronóstico negativo (Fraguas-Sánchez *et al.*, 2018; Hanahan y Weinberg, 2011; Ruiz y Díaz-Laviada, 1999; Velasco, Hernández-Tiedra, *et al.*, 2016; Velasco *et al.*, 2016).

Tabla 1. Cambios en la expresión de los receptores de cannabinoides (CB) o enzimas que degradan los endocannabinoides (ECB) en el cáncer humano. Adaptado de Velasco, Hernández-Tiedra, *et al.*, (2016).

Tipo de tumor	Receptores CB o enzimas degradantes de ECB (endocannabinoides)
Linfoma de Hodgkin	Los niveles de CBI aumentaron.
No linfoma de Hodgkin	Los niveles de CBI aumentaron.
Hepatocarcinoma celular inducido químicamente	Los niveles de CBI aumentaron.
Carcinoma hepatocelular	La expresión de CBI y CB2 se correlacionan con un mejor pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular
Tumores ováricos epiteliales humanos	Los niveles de CBI aumentaron. Correlación con la severidad de la enfermedad.
Cáncer colorrectal en estadio IV	Los niveles de CBI son un factor de mal pronóstico luego de la cirugía
Cáncer de colon	Los niveles de CBI disminuyeron, la ablación genética de CBI aumenta el crecimiento de los carcinomas de colon
Cáncer pancreático	Los niveles de CBI y CB2 aumentaron y los niveles de MAGL y FAAH disminuyeron asociado a un mal pronóstico
Cáncer de próstata	Los niveles de CBI aumentan en asociación a la gravedad de la enfermedad y el mal pronóstico

Continuación Tabla 1. Cambios en la expresión de los receptores de cannabinoides (CB) o enzimas que degradan los endocannabinoides (ECB) en el cáncer humano. Adaptado de Velasco, Hernández-Tiedra, *et al.*, (2016).

Tipo de tumor	Receptores CB o enzimas degradantes de ECB (endocannabinoides)
Cáncer de próstata	Los niveles tumorales de FAAH (pero no CB1) se correlacionan directamente con la gravedad de la enfermedad
Cáncer de mama	Los niveles de CB2 aumentaron. Correlación con la severidad de la enfermedad.
Glioma	Los niveles de CB2 aumentaron con el nivel de complejidad en gliomas.
Linfoma de células del manto	Los niveles de CB1 y CB2 aumentaron y los niveles de FAAH disminuyeron
Carcinogénesis cutánea inducida por luz UV	La ablación genética de CB1 y CB2 disminuyen la carcinogénesis cutánea inducida por la luz UV
Leucemia	La sobreexpresión de CB2 aumenta la predisposición a la leucemia después de la infección por el virus de la leucemia.
Glioma, cáncer de mama, cáncer de piel	Aumento de los niveles de GPR55 asociado con un mayor grado histológico del tumor

Fuente: elaboración propia.

Particularmente en el cáncer de mama, se ha observado una expresión anormalmente alta (presente entre el 14 – 72 % de los casos estudiados) de receptores CB2 (Brown *et al.*, 2013; Caffarel *et al.*, 2010), e incluso se ha encontrado evidencia que sugiere una correlación con la sobreexpresión del receptor ErbB2. Los cánceres que sobreexpresan receptores ErbB2 representan alrededor de un tercio de todos los cánceres de mama y se caracterizan por ser altamente agresivos, dejando pocas probabilidades de supervivencia a los pacientes. En este contexto, se ha evidenciado que los cannabinoides (bien sean endógenos, provenientes de plantas u originados por síntesis química) son eficaces para el control de la proliferación y angiogénesis en cáncer

de mama que presenta sobreexpresión de ErbB2 (Caffarel *et al.*, 2010).

Adicionalmente, se han observado variaciones en el sistema endocannabinoide presente en el microambiente del adenocarcinoma de mama. Estas incluyen una alta concentración de precursores de AEA (aunque la concentración de dicho ligando no es más alta en el tejido tumoral que en el saludable), una expresión incrementada de la enzima MAGL (específicamente en el carcinoma de mama ductal) y, en algunos casos, altos niveles de expresión de GPR55 que se asocian con una alta tasa de proliferación celular; por lo que se considera un rasgo indicativo de pronóstico negativo (Fraguas-Sánchez *et al.*, 2018; Velasco, Hernández-Tiedra, *et al.*, 2016).

Se ha planteado que el sistema endocannabinoide puede influir en la proliferación celular y apoptosis de diversos tejidos gracias a acciones mediadas por receptores, como los factores de transcripción PPARs y NF- κ B al ser estimulados por endocannabinoides o agonistas de estos, y aciletanolaminas no cannabinoides. En concordancia con esto, se cree que existe una relación importante entre la tumorigénesis y el sistema cannabinoide endógeno. Así pues, aunque el sistema endocannabinoide genera efectos en las células a través de la estimulación de proteínas de membrana, su acción (incluyendo su efecto antitumoral) también puede darse independiente de estos receptores (Brown *et al.*, 2013). En conjunto, los elementos de este sistema han presentado una notoria regulación como agentes anticancerígenos con efectos proapoptóticos, aunque todavía existen múltiples proyecciones a aclarar en cuanto a conocimiento en el tema (Velasco, Hernández-Tiedra, *et al.*, 2016; Velasco, Sánchez y Guzmán, 2012).

Actualmente, se ha demostrado que el crecimiento descontrolado de las células cancerosas puede ser controlado por los cannabinoides (incluyendo endocannabinoides, fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos) al inducir la muerte de las células cancerosas mediante apoptosis y por inhibición de la proliferación (Velasco *et al.*, 2012). Se cree que esto sucede gracias a que los cannabinoides pueden aumentar el estrés en el retículo endoplasmático, con lo que inducen autofagia en las células malignas, la cual culmina en apoptosis celular.

Adicionalmente, interfieren con la vía PI3K/Akt, la cual es crucial para el avance del ciclo celular; a esto se suma la evidencia que apunta a que los cannabinoides pueden ayudar a inhibir la angiogénesis, la capacidad de adhesión de las células malignas, capacidad de invasión y migración (Bifulco y Di Marzo, 2002; Caffarel, Sarrió, Palacios, Guzmán y Sánchez, 2006; Velasco, Sánchez *et al.*, 2016). En particular, esta es la vía que se ha sugerido para el posible control de los cannabinoides sobre el cáncer de mama; incluso, se ha reportado que el Δ -9-Tetrahidrocannabinol (un agonista de los receptores cannabinoides) puede arrestar el ciclo celular en las fases G2-M por medio de una regulación negativa de la proteína Cdc2 (Caffarel *et al.*, 2006). Algunos estudios han sugerido que heterodimerización entre GPR55 y CB2, podría modular la actividad antitumoral de los cannabinoides en cáncer de mama y, en relación a la expresión de CB2, existen reportes que lo proponen para ser evaluado como biomarcador de pronóstico (Caffarel *et al.*, 2010; Fraguas-Sánchez *et al.*, 2018; Pérez-Gómez *et al.*, 2015).

En las últimas décadas se han desarrollado múltiples estudios que sustentan la eficacia del uso de cannabinoides de diversos orígenes para el tratamiento del cáncer y que, a su vez, han intentado describir los mecanismos por los cuales se están mediando estos efectos. A continuación, se enlistan y resumen una serie de artículos que evidencian el avance de la investigación en el campo del uso de cannabinoides sintéticos y fitocannabinoides para el tratamiento del cáncer de mama, en la Tabla 2.

Tabla 1. Artículos que evalúan el uso de cannabinoides para el tratamiento del cáncer de mama.

Autores	Hallazgos	Línea (tipo de cáncer)
<i>Los cannabinoides reducen la progresión del cáncer de mama impulsado por ErbB2 a través de la inhibición de Akt</i>		
(Caffarel <i>et al.</i> , 2006)	El Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) puede reducir la proliferación del cáncer de mama, mediante el arresto del ciclo celular. Sumado a esto, se evidenció correlación entre la expresión de CB2 y el grado histológico de los tumores, así como una asociación con la expresión de otros marcadores de valor pronóstico (oncogén ERBB2 / HER-2).	Cáncer de mama - EVSA-T, MDA-MB-231, MDA-MB-468, SKBr3, MCF-7 y T-47D
<i>Actividad antitumoral de los cannabinoides de plantas con énfasis en el efecto del cannabidiol en el carcinoma de mama humano</i>		
(Ligresti <i>et al.</i> , 2006)	En bioensayos realizados sobre diversos tipos de cáncer en los que se evaluaron 8 preparaciones de distintas concentraciones de cannabinoides, encontrando una importante capacidad de inhibición tumoral, equiparable entre el cannabidiol y el CBD BDS (extracto botánico enriquecido de CBD), seguidamente el cannabigerol y cannabicromeno fueron los de mayor actividad. Todas las preparaciones estudiadas tuvieron un efecto citotóxico significativo, aunque en algunos tipos de cáncer el efecto fue dependiente de la dosis. Tanto el cannabidiol como el extracto rico en cannabidiol inhibieron el crecimiento y metástasis de cánceres inducidos por xenoinjerto.	Cáncer de mama - MCF-7 y MDA-MB-231; Cáncer de próstata - DU-145; Cáncer colorrectal - CaCo-2, Cáncer gástrico AGS, células de glioma C6rat, células de tiroides KiMol transformadas con el rasopogén vK, y células de leucemia basofílicas de rata
<i>Cannabidiol como un nuevo inhibidor de la expresión del gen Id-1 en células de cáncer de mama agresivo</i>		
(McAllister, Christian, Horowitz, Garcia y Desprez, 2007)	La evaluación del CBD indica que este cannabinoide representa el primer agente exógeno no tóxico que puede disminuir significativamente la expresión del gen Id-1 (que codifica para la proteína Id hélice-bucle-hélice, relacionada a la progresión tumoral) en células de cáncer de mama metastásicas, lo que conduce a la regulación negativa de la agresividad del tumor.	Cáncer de mama- MDA-MB231 y MDA-MB436
<i>Los agonistas sintéticos de los receptores cannabinoides inhiben el crecimiento tumoral y la metástasis del cáncer de mama</i>		
(Qamri <i>et al.</i> , 2009)	Se encontró que los cannabinoides sintéticos JWH-133 y WIN-55,212-2 causaron apoptosis en cáncer de mama gracias a la regulación coordinada de las vías de señalización de la ciclooxigenasa-2 / prostaglandina E2.	Cáncer de mama - MDA-MB231, MDA-MB468, y MB231-luc-D3H2LN Modelo murino - ratones CB-17 (MB231-luc-D3H2LN)

Continuación Tabla 1. Artículos que evalúan el uso de cannabinoides para el tratamiento del cáncer de mama.

Autores	Hallazgos	Línea (tipo de cáncer)
<i>El cannabidiol induce la muerte celular programada en células de cáncer de mama mediante la coordinación de la comunicación entre las vías de apoptosis y autofagia</i>		
(Shrivastava, Kuzontkoski, Groopman, & Prasad, 2011)	Describen la inhibición de la señalización de las vías AKT y mTOR, inducido por el aumento en el estrés del retículo endoplasmático, así como una mejora en la interacción beclin1 + Vps34 (complejo requerido para la iniciación de la autofagia), e inhibición de asociación beclin1 + Bcl-2 (lo que favorecería la entrada a apoptosis); todos estos efectos son mediados por el CBD. Además, el CBD favoreció el ingreso a la vía apoptótica intrínseca en las células de cáncer de mama y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).	Cáncer de mama -MDA-MB-231
<i>El ácido cannabidiólico, uno de los principales cannabinoides del cáñamo, es un inhibidor de la migración de células de cáncer de mama MDA-MB-231</i>		
(Takeda <i>et al.</i> , 2012)	Se evidenció que el ácido cannabidiólico (CBDA) inhibe la migración de las células invasoras de cáncer de mama. Posiblemente el mecanismo para este efecto involucre la inhibición de la proteína quinasa A dependiente de cAMP, junto con una activación de la GTPasa pequeña, RhoA.	Cáncer de mama -MDA-MB-231
<i>El extracto de cannabis sativa reduce las proteínas asociadas al citoesqueleto en la línea celular de cáncer de mama</i>		
(Dana <i>et al.</i> , 2017)	Se evidenció una modulación negativa de la metástasis de cáncer de mama, en bioensayos con extractos de Cannabis sp. El efecto fue dependiente de la dosis, debido a que disminuyó la expresión de los genes tau y estatmina.	Cáncer de mama - MCF-7
<i>Efecto antiinvasión de agonista y antagonista cannabinoides en las células madre de cáncer de mama humano</i>		
(Moham-madpour, Ostad, Aliebrahimi, & Daman, 2017)	El agonista del receptor CBI, ACEA, posee un potencial antiinvasión en el cáncer de mama. Teniendo en cuenta que la mayoría de los medicamentos contra el cáncer no erradican las células madre y solo se dirigen a las células de la población principal, los resultados se pueden usar para prevenir la recurrencia del cáncer.	Cáncer de mama - MDA-MB-231
<i>Nuevo papel del receptor cannabinoide 2 en la inhibición de las vías EGF / EGFR e IGF-I / IGF-IR en el cáncer de mama</i>		
	Se reportó una correlación entre mayor expresión del receptor CB2 (CNR2) y un mejor pronóstico en pacientes con ER α - y ER α +. Es el primer reporte de inhibición de las vías de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y receptor del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-IR) y los eventos tumorigénicos inducidos por la activación de los subtipos ER α - y ER α +, mediados por la activación de CNR2.	Modelo de ratón con cáncer de mama ER α + (MCF-7 y T47D) y ER α - (SCP2, MDA-MB231 y SUM 159)

Continuación Tabla I. Artículos que evalúan el uso de cannabinoides para el tratamiento del cáncer de mama.

Autores	Hallazgos	Línea (tipo de cáncer)
<i>Evaluación del “efecto de séquito”: acción antitumoral de un cannabinoide puro frente a una preparación de medicamento botánico en modelos preclínicos de cáncer de mama</i>		
(Blasco-Benito <i>et al.</i> , 2018)	La comparación entre la eficacia del THC puro con la de una preparación farmacológica botánica (BDP), mostró que el BDP (en el que se presenta el llamado “efecto séquito”) fue el antitumoral más potente en cultivos celulares y modelos animales de ER + / PR +, HER2 + y cáncer de mama triple negativo. Mientras que el THC puro actuó activando los receptores cannabinoides CB2 y generando especies reactivas de oxígeno, el BDP moduló diferentes objetivos y mecanismos de acción. La combinación de cannabinoides con terapias dirigidas al receptor de estrógeno (HER2) o con cisplatino, produjo respuestas antiproliferativas aditivas en cultivos celulares.	Cáncer de mama - MCF-7 and T47D (ER+, PR+, HER2-); BT474 y HCC1954 (HER2+); MDA-MB-231 y SUM 159 (ER-, PR-, HER2-)
<i>El agonista combinado del receptor CB2 y la terapia fotodinámica inhiben de forma sinérgica el crecimiento tumoral en el cáncer de mama triple negativo</i>		
(Zhang <i>et al.</i> , 2018)	Este estudio evalúa una nueva estrategia de terapia combinatoria que incluye medicina basada en cannabinoides y terapia fotodinámica (PDT) para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo (TNBC). Esta terapia combinatoria se dirige a dos proteínas reguladas al alza en TNBC: el receptor cannabinoide CB2 y la proteína translocadora (TSPO, un receptor de membrana de mitocondria). Encontraron que el tratamiento combinado con agonista de CB2 y TSPO-PDT dio como resultado una inhibición sinérgica en células TNBC y crecimiento tumoral.	Cáncer de mama - MDA-MB-231
<i>Nuevo mecanismo de la apoptosis inducida por cannabidiol en líneas celulares de cáncer de mama</i>		
(Sultan, Marie, & Sheweita, 2018)	El CBD, en experimentación con dos líneas celulares diferentes de cáncer de mama triple negativo y ER+, inhibió la supervivencia celular e indujo la apoptosis de una manera dependiente de la dosis, según lo observado por ensayo MTT, cambios morfológicos, la fragmentación del ADN y ensayo de apoptosis ELISA. Se sugiere que el tratamiento con CBD induce una interacción en favor de la inducción de la apoptosis en células de cáncer de mama, y propone al CBD como un tratamiento útil para diferentes subtipos de cáncer de mama.	Cáncer de mama - MDA-MB-231 (Triple negativo) y T-47D (ER+)

Por todo lo anterior, el uso terapéutico de los fitocannabinoides para el tratamiento del cáncer de mama tiene un potencial de uso médico, más allá de su uso como psicoactivo. Surge entonces la necesidad de desarrollar estudios clínicos que validen el uso de los fitocannabinoides como opción terapéutica complementaria a los fármacos convencionales y que permitan a futuro implementar una terapia con *Cannabis* sp., para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes que padecen esta enfermedad. Así mismo, es necesario que se continúe y ahonde la investigación respecto a la función del sistema endocannabinoide en el proceso de tumorigénesis y el valor diagnóstico que puede tener para prever un desenlace fatal en respuesta a los tratamientos alopáticos y a la progresión normal de la patología.

REFERENCIAS

- Abramovici, H. (2013). *Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids*. Ottawa.
- Adams, M. & Jewell, A. (2007). The use of complementary and alternative medicine by cancer patients. *International Seminars in Surgical Oncology*, 10(4). <https://doi.org/10.1186/1477-7800-4-10>
- American Cancer Society. (2016). Targeted Therapy for Breast Cancer. Recuperado de: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html#references>
- Aye, Y., Li, M., Long, M. & Weiss, R. (2015). Ribonucleotide reductase and cancer: biological mechanisms and targeted therapies. *Oncogene*, 34(16), 2011–2021.
- Berretta, M., Della Pepa, C., Tralongo, P., Fulvi, A., Martellotta, F., Lleshi, A., ... Facchini, G. (2016). Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey. *Oncotarget*, 8, 24401-24414. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14224>
- Bifulco, M. & Di Marzo, V. (2002). Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: A call for further research. *Nat Med*, 8(6), 547–550. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/nm0602-547>
- Birdsall, S., Birdsall, T. & Tims, L. (2016). The Use of Medical Marijuana in Cancer. *Current Oncology Reports*, 18(7), 40. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0530-0>
- Blasco-Benito, S., Seijo-Vila, M., Caro-Villalobos, M., Tundidor, I., Andradas, C., García-Taboada, E., ... Sánchez, C. (2018). Appraising the “entourage effect”: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochemical Pharmacology*, 157, 258-293. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.06.025>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L. & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

- Brown, I., Cascio, M., Rotondo, D., Pertwee, R., Heys, S., & Wahle, K. (2013). Cannabinoids and omega-3/6 endocannabinoids as cell death and anticancer modulators. *Progress in Lipid Research*, 52(1), 80–109. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.10.001>
- Caffarel, M., Andradás, C., Mira, E., Pérez-Gómez, E., Cerutti, C., Moreno-Bueno, G., ... Sánchez, C. (2010). Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Molecular Cancer*, 9, 196. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-196>
- Caffarel, M., Sarrió, D., Palacios, J., Guzmán, M. & Sánchez, C. (2006). Delta 9-tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation. *Cancer Research*, 66(13), 6615–6621. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4566>
- Campos-Castillo, Y. (2015). *Beneficios del uso terapéutico del cannabis en tratamientos para el dolor en oncología en Colombia*. Universidad Militar Nueva Granada. Recuperado de: <https://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/handle/10654/6409/52898584-2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Cancer Research UK. (2014). Types of cancer | Cancer Research UK. Retrieved June 19, 2017, from <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/how-cancer-starts/types-of-cancer>
- Chakraborty, R., Savani, B., Litzow, M., Mohty, M. & Hashmi, S. (2015). A perspective on complementary/alternative medicine use among survivors of hematopoietic stem cell transplant: Benefits and uncertainties. *Cancer*, 121(14), 2303–2313. <https://doi.org/10.1002/cncr.29382>
- Dana, N., Tajaddini, M., Javanmard, S., Jafari, E., Abed, A., Jamadi, M. & Vaseghi, G. (2017). Cannabis sativa Extract Reduces Cytoskeletal Associated Proteins in Breast Cancer Cell Line. *International Journal of Cancer Management*, 10(5). <https://doi.org/10.5812/ijcm.5474>. Research
- Eckstein, N. (2011). Platinum resistance in breast and ovarian cancer cell lines. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 30(1), 91. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-91>
- Elbaz, M., Ahirwar, D., Ravi, J., Nasser, M. & Ganju, R. (2017). Novel role of cannabinoid receptor 2 in inhibiting EGF/EGFR and IGF-1/IGF-1R pathways in breast cancer. *Oncotarget*, 8(18), 29668–29678. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9408>
- Feng, S. & Chien, S. (2003). Chemotherapeutic engineering: Application and further development of chemical engineering principles for chemotherapy of cancer and other diseases. *Chemical Engineering Science*, 58(18), 4087–4114. [https://doi.org/10.1016/S0009-2509\(03\)00234-3](https://doi.org/10.1016/S0009-2509(03)00234-3)
- Fernández-Ruiz, J., Romero, J., Velasco, G., Tolón, R., Ramos, J. & Guzmán, M. (2007). Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? *Trends in Pharmacological Sciences*, 28(1), 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.11.001>

- Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., Brenner, H., Naghavi, M. (2017). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncology*, 3(4), 524. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
- Fitzmaurice, C., Dicker, D., Pain, A., Hamavid, H., Moradi-Lakeh, M., MacIntyre, M., ... Naghavi, M. (2015). The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncology*, 1(4), 505–527. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735>
- Fraguas-Sánchez, A., Martín-Sabroso, C. & Torres-Suárez, A. (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>
- Fuertes, M., Castilla, J., Alonso, C. & Pérez, J. (2003). Cisplatin Biochemical Mechanism of Action: From Cytotoxicity to Induction of Cell Death Through Interconnections Between Apoptotic and Necrotic Pathways. *Current Medicinal Chemistry*, 10(3), 257–266. <https://doi.org/10.2174/0929867033368484>
- Galea, M., Gauci, G., Calleja-Agius, J. & Schembri-Wismayer, P. (2017). Peritoneal biomarkers in the early detection of ovarian cancer. *Minerva Ginecologica*, 69(1), 84–99. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.16.03943-5>
- Guzmán, M., Duarte, M., Blázquez, C., Ravina, J., Rosa, M., Galve-Roperh, I., ... González-Feria, L. (2006). A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British Journal of Cancer*, 95(2), 197–203. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603236>
- Hanahan, D. & Weinberg, R. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Holschneider, C. & Berek, J. (2000). Ovarian cancer: Epidemiology, Biology, and Prognostic Factors. *Seminars in Surgical Oncology*, 19(1), 3–10.
- Instituto Nacional de Cancerología ESE. (2017). *Análisis de la Situación del Cáncer en Colombia 2015. Primera edición* (Giana Marí). Bogotá D.C.
- Kamal, K. M., Cowey, J. R., Dashputre, A., Candidate, M., Ghosh, S., Shah, S., Zacker, C. (2017). A Systematic Review of the Effect of Cancer Treatment on Work Productivity of Patients and Caregivers. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy JMCP February*, 23(2).
- Landen, C., Birrer, M. & Sood, A. (2008). Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(6), 995–1005. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9970>
- Levy, J., Towers, C. & Thorburn, A. (2017). Targeting autophagy in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 17(9), 528–542. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.53>
- Ligresti, A., Moriello, A., Starowicz, K., Matias, I., Pisanti, S., Petrocellis, L. De, ... Marzo,

- V. Di. (2006). Antitumor Activity of Plant Cannabinoids with Emphasis on the Effect of Cannabidiol on Human Breast Carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(3), 1375–1387. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.105247>
- Lu, H. & Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry*, 79(7), 516–25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
- McAllister, S., Christian, R., Horowitz, M., García, A. & Desprez, P. (2007). Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 6(11), 2921–2927. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-07-0371>
- Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE, & Fedesalud. (2013). *Guía de atención integral para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama* (Versión co). Bogotá, Colombia: Instituto Nacional de Cancerología.
- Mohammadpour, F., Ostad, S. N., Aliebrahimi, S. & Daman, Z. (2017). Anti-invasion effects of cannabinoids agonist and antagonist on human breast cancer stem cells. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 16(4), 1479–1486.
- NCCN. (2015). Ovarian cancer basics. In *Ovarian Cancer NCCN Guidelines for Patients®* (pp. 5–12). Fort Washington. Recuperado de: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/ovarian/files/assets/common/downloads/files/ovarian.pdf>
- Pérez-Gómez, E., Andradas, C., Blasco-Benito, S., Caffarel, M., García-Taboada, E., Villa-Morales, M., Sánchez, C. (2015). Role of cannabinoid receptor CB2 in HER2 pro-oncogenic signaling in breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(6), djv077. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv077>
- Perlman, A., Lontok, O., Huhmann, M., Parrott, J., Simmons, L. A. & Patrick-Miller, L. (2013). Prevalence and correlates of postdiagnosis initiation of complementary and alternative medicine among patients at a comprehensive cancer center. *Journal of Oncology Practice*, 9(1), 34–41. <https://doi.org/10.1200/JOP.2012.000634>
- Ruiz, A. & Díaz-Laviada, I. (1999). Delta9-Tetrahydrocannabinol induces apoptosis in human prostate PC-3 cells via a receptor-independent mechanism. *FEBS Letters* 48, 400–404.
- Sheikh, A., Hussain, S. A., Ghori, Q., Naeem, N., Fazil, A., Giri, S., Al Tamimi, D. M. (2015). The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 16(6), 2177–85.
- Shrivastava, A., Kuzontkoski, P., Groopman, J. & Prasad, A. (2011). Cannabidiol Induces Programmed Cell Death in Breast Cancer Cells by Coordinating the Cross-talk between Apoptosis and Autophagy. *Molecular Cancer Therapeutics*, 10(7), 1161 LP-1172. Retrieved from <http://mct.aacrjournals.org/content/10/7/1161.abstract>
- Siegel, R., Fedewa, S., Miller, K., Goding-Sauer, A., Pinheiro, P., Martinez-Tyson,

- D. & Jemal, A. (2015). Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(6), 457–480. <https://doi.org/10.3322/caac.21314>
- Siegel, R., Miller, K. & Jemal, A. (2018). Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- Singh, S., Vats, S., Chia, A., Tan, T., Deng, S., Ong, M. S., ... Kumar, A. P. (2018). Dual role of autophagy in hallmarks of cancer. *Oncogene*, 37(9), 1142–1158. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0046-6>
- Sui, X., Chen, R., Wang, Z., Huang, Z., Kong, N., Zhang, M., ... Pan, H. (2013). Autophagy and chemotherapy resistance: a promising therapeutic target for cancer treatment. *Cell Death Dis*, 4, e838.
- Sultan, A., Marie, M. & Sheweita, S. (2018). Novel mechanism of cannabidiol-induced apoptosis in breast cancer cell lines. *The Breast*, 41, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.06.009>
- Takeda, S., Okajima, S., Miyoshi, H., Yoshida, K., Okamoto, Y., Okada, T., ... Aramaki, H. (2012). Cannabidiolic acid, a major cannabinoid in fiber-type cannabis, is an inhibitor of MDA-MB-231 breast cancer cell migration. *Toxicology Letters*, 214(3), 314–319. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.08.029>
- Velasco, G., Hernández-Tiedra, S., Dávila, D. & Lorente, M. (2016). The use of cannabinoids as anticancer agents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 259–266. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.05.010>
- Velasco, G., Sánchez, C. & Guzmán, M. (2012). Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nature Reviews Cancer*, 12(6), 436–444. <https://doi.org/10.1038/nrc3247>
- Velasco, G., Sánchez, C., & Guzmán, M. (2016). Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Current Oncology*, 23(March), S23–S32. <https://doi.org/10.3747/co.23.3080>
- Wanchai, A., Armer, J. & Stewart, R. (2010). Complementary and Alternative Medicine Use Among Women With Breast Cancer: A Systematic Review. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 14(4), E45–E55. <https://doi.org/10.1188/10.CJON.E45-E55>
- Weigelt, B. & Reis-Filho, J. (2009). Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nature Reviews Cancer*, 6, 718–730. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.166>
- White, E. (2015). The role for autophagy in cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(1), 42–46. <https://doi.org/10.1172/JCI73941>
- Wong, R. (2011). Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 30(1), 87. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-87>
- Zhang, J., Zhang, S., Liu, Y., Su, M., Ling, X., Liu, F., ... Bai, M. (2018). Combined CB2

receptor agonist and photodynamic therapy synergistically inhibit tumor growth in triple negative breast cancer:

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 24, 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.09.006>