

2017 Octubre, 7(1): 1-1

## ESTUDIO PRELIMINAR DEL EFECTO DE LOS CANNABINOIDES SOBRE UN ADENOCARCINOMA MAMARIO MURINO: DISEÑO Y METODOLOGÍAS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN CURSO

<sup>a</sup>Riccillo, FL; <sup>a</sup>Andrini, L; <sup>a</sup>Martinez, M; <sup>b</sup>Aranda, O; <sup>b</sup>Andrinolo, D; <sup>c</sup>Morante, M.; <sup>a</sup>Inda, AM; <sup>a</sup>Gracia, MN.

<sup>a</sup> Cátedra de Citología, Histología y Embriología "A" Fac. Cs. Médicas (UNLP); <sup>b</sup> Cátedra de Toxicología, Fac. Cs. Exactas (UNLP). <sup>c</sup> Cátedra del Dolor, Fac. Cs. Médicas (UNLP). [friccillo@gmail.com](mailto:friccillo@gmail.com); [friccillo@med.unlp.edu.ar](mailto:friccillo@med.unlp.edu.ar)

### Introducción

Los cannabinoides, compuestos químicos del grupo de los terpenofenoles, ejercen su acción a partir de su asociación con receptores de membrana específicos de tipo GPCRs (CB1 y CB2, otros GPCRs). Se los clasifica en tres grupos: a) los fitocannabinoides (cannabinoides naturales de origen vegetal, provenientes de la planta *C.sativa*); b) cannabinoides sintéticos y c) cannabinoides endógenos (endocannabinoides) sintetizados en organismos animales incluido el hombre: AEA y 2-AG.

Los dos fitocannabinoides más abundantes son el delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9THC, ó THC) y el Cannabidiol (CBD). El THC es el principal agente psicoactivo del cannabis y posee además propiedades analgésicas, anti-inflamatorias, antieméticas y estimulantes del apetito. El CBD modula los efectos psicotrópicos del THC, posee efectos antipsicóticos, neuroprotectivos, inmunomoduladores, anti-inflamatorios y antitumorales, entre otros.

El potencial terapéutico de los cannabinoides no se restringe a los efectos paliativos de la terapia antitumoral, claramente demostrados. Numerosos estudios han mostrado evidencias que el THC y otros cannabinoides exhiben efectos antitumorales en diferentes tipos de cáncer.

Sin embargo, muchos de los aspectos relacionados con la acción de los cannabinoides, así como las vías de administración, sus combinaciones, dosis y tiempos de metabolización asociados, restan aun dilucidarse.

### Objetivos

En base a lo planteado, nuestro objetivo se focaliza en el análisis del efecto de extractos de cannabis seleccionados, con diferentes concentraciones de THC y CBD, en dosis y esquemas de administración variables. Se evaluará la evolución del tumor y parámetros de proliferación y muerte celular (apoptosis), como así también aquellos aspectos vinculados al desarrollo vascular propio del crecimiento tumoral. Además, se analizará la expresión de los receptores CB1 y CB2 (CB<sub>r</sub>) a través de qRT-PCR y su relación con el efecto de los cannabinoides administrados.

### Materiales y métodos

Para los estudios *in vivo*, se utilizarán ratones de la cepa C3H/S, y para los cultivos, la línea tumoral murina TN60 (adenocarcinoma mamario). Los extractos de cannabinoides serán provistos por el laboratorio de la Cátedra de Toxicología de la Facultad de Cs. Exactas (UNLP). Los anticuerpos 1° para evaluar proliferación celular, apoptosis, angiogénesis, densidad microvascular, HLA-G, receptores de cannabinoides (CB1 y CB2) son de Santa Cruz Biotech. (USA). Se empleará un sistema de detección ABC (Santa Cruz Biotech. USA). Los estudios moleculares de expresión génica, se harán mediante kits comerciales de extracción de ARN, síntesis de ADNc. Para el clonado y expresión de los CB<sub>r</sub> se sintetizarán primers específicos de acuerdo a las secuencias de los mismos obtenidas del GeneBank.

### Resultados

Los primeros datos preliminares mostraron un efecto positivo en la regresión tumoral, siendo sólo pruebas de aproximación experimental, ya que se utilizaron extractos no caracterizados, tarea que estamos actualmente llevando a cabo. De hecho, durante estos primeros meses, nos hemos abocado a la puesta a punto de las técnicas cromatográficas (CGM y HPLC) para los estudios analíticos (caracterización y cuantificación) de los extractos de cannabis, que se utilizarán en los experimentos propuestos.

### Conclusiones

El estudio de los diferentes parámetros de la población tumoral (proliferación, apoptosis, angiogénesis, etc.) aportará nueva y valiosa información para poder seguir avanzando sobre la comprensión de la biología tumoral con relación al efecto de los extractos de cannabis analizados en nuestros modelos de estudio *in vivo* e *in vitro*.