

**SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN EL  
EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-GONADAL Y SU  
IMPLICACIÓN EN NEOPLASIAS  
GINECOLÓGICAS**

**ENDOCANNABINOID SYSTEM IN THE  
HYPOTHALAMIC-PITUITARY-  
GONADAL AXIS AND ITS IMPLICATION IN  
GYNECOLOGIC NEOPLASMS**

Trabajo de Fin de Grado

**Elena Sánchez Pérez**

Tutorizado por Aixa Celina Rodríguez Bello y Ana Lancha Bernal

Grado en Biología

Marzo 2021

# ÍNDICE

<b>RESUMEN/ABSTRACT .....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
1.1. Los cannabinoides y su descubrimiento .....	2
1.2. Generalidades del Sistema Endocannabinoide (SEC) .....	4
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
<b>3. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE: UNA RED MULTIFACÉTICA..</b>	<b>5</b>
3.1. Receptores endocannabinoides y su localización .....	5
3.2. Síntesis de endocannabinoides.....	7
3.3. Vías de señalización de los receptores endocannabinoides .....	8
<b>4. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN EL APARATO REPRODUCTOR.....</b>	<b>10</b>
4.1. Interacción del Sistema Endocannabinoide con el eje hipotalámico-hipófiso-gonadal .....	10
4.2. Efectos de los endocannabinoides en la reproducción masculina .....	11
4.3. Papel del Sistema Endocannabinoide en el aparato reproductor femenino	13
<b>5. ENDOCANNABINOIDES Y PATOLOGÍAS DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO .....</b>	<b>16</b>
5.1. Neoplasias ginecológicas .....	16
5.2. Papel de los endocannabinoides en el cáncer de ovario .....	17
5.3. Papel de los endocannabinoides en el cáncer de endometrio .....	19
5.4. Sistema endocannabinoide en neoplasias de miometrio .....	21
<b>6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS .....</b>	<b>24</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>26</b>

## **RESUMEN**

El Sistema Endocannabinoide (SEC) es una red de moléculas que se localiza en todo el cuerpo humano y que permite mantener su homeostasis. Está formado por receptores acoplados a proteínas G (CB1 y CB2), ligandos como la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) y enzimas metabólicas. Existe un alto conocimiento de su implicación en el Sistema Nervioso Central y en una variedad de trastornos neurológicos, pero los estudios son escasos respecto a su intervención en la regulación fisiológica del Sistema Endocrino. En este trabajo se pretende conocer mejor el sistema endocannabinoide y el papel que desempeña en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, especialmente en el aparato reproductor femenino. Los elementos que componen el sistema se localizan en el aparato reproductor de ambos sexos y se han descrito como señales críticas en el control de los procesos reproductivos. El SEC tiene un papel importante en las acciones antitumorales inhibiendo la proliferación, migración y/o invasión de células cancerosas, por lo que puede resultar eficaz para su uso potencial en el diagnóstico y tratamiento de neoplasias ginecológicas. Concretamente, en el aparato reproductor femenino, su desregulación se ha relacionado con algunas patologías ginecológicas como el cáncer de ovario, el cáncer de endometrio o los leiomiomas.

## **ABSTRACT**

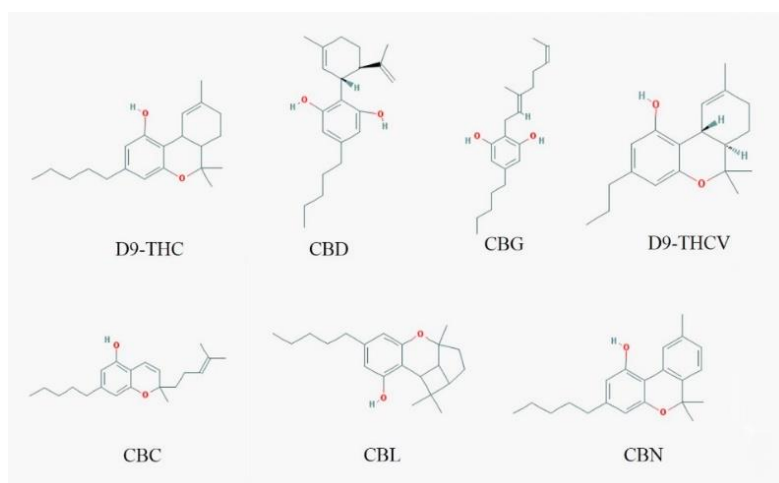
The Endocannabinoid System (ECS) is a network of molecules that are located throughout the human body and that allows to maintain their homeostasis. It consists of G protein-coupled receptors (CB1 and CB2), ligands such as anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG), and metabolic enzymes. There is a high knowledge of its involvement in the Central Nervous System and in a variety of neurological disorders, but studies are scarce regarding its intervention in the physiological regulation of the Endocrine System. This work aims to better understand the endocannabinoid system and the role it plays in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, especially in the female reproductive system. ECS plays an important role in anti-tumor actions by inhibiting the proliferation, migration and/or invasion of cancer cells, thus it may be effective for potential use in the diagnosis and treatment of gynecological neoplasms. Specifically, in the female reproductive system, its dysregulation has been related to some gynecological pathologies such as ovarian cancer, endometrial cancer or leiomyomas.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Los cannabinoides y su descubrimiento

*Cannabis* es el nombre botánico de una planta herbácea anual de la familia *Cannabaceae* que se cultiva y distribuye en todo el mundo. Este género consta de tres especies principales, *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*, que comparten antecedentes genéticos y rasgos físicos similares (Taylor *et al.*, 2021). Concretamente, la especie *Cannabis sativa* ha sido cultivada principalmente en Asia Central (India y China) desde la antigüedad y contiene una serie de compuestos químicamente activos, como cannabinoides, terpenoides, flavonoides y alcaloides. Los compuestos más activos son los cannabinoides, pertenecientes al grupo de los terpenofenoles, acumulados principalmente en la cavidad del tricoma de las flores femeninas (Bonini *et al.*, 2018).

El más conocido entre estos compuestos es el delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) (Basavarajappa *et al.*, 2017), que se aisló e identificó como un compuesto psicoactivo importante en la década de 1960. Esto fue seguido por el descubrimiento de fitocannabinoides adicionales, como cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabicromeno (CBC), cannabigerol (CBG), tetrahidrocannabivarina (THCV) y D-8-THC (Taylor *et al.*, 2021).



**Figura 1.** Estructuras químicas de fitocannabinoides de *Cannabis sativa*.

$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol(D9-THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), $\Delta^9$ -tetrahidrocannabivarina(D9-THCV), cannabicromeno (CBC),cannabiciclol (CBL), cannabinol (CBN) (Tomada de Bonini *et al.*, 2018).

Las formulaciones de la planta de cannabis han sido utilizadas por los humanos durante miles de años para el tratamiento de una variedad de afecciones (Kumar *et al.*, 2001), y, más recientemente, con fines recreativos. Entre otras cosas, las preparaciones de *C. sativa* a menudo se usan para reducir las consecuencias fisiológicas y psicológicas del estrés y el miedo (Hillard *et al.*, 2017). La primera evidencia del uso médico del cannabis se remonta a la dinastía Han en la antigua China, donde se recomendaba para el dolor, estreñimiento, agitación, histeria, tos espasmódica, trastornos del aparato reproductor femenino y otras afecciones menos definidas (Taylor *et al.*, 2021). El  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) es el responsable de estos efectos medicinales, así como de la sensación de euforia que buscan quienes consumen cannabis recreativamente (Hillard, 2015). Este descubrimiento del THC como el principio activo de *Cannabis sativa* inició un fructífero medio siglo de descubrimiento científico, que consiguió llevar a cabo la identificación del sistema de señalización endocannabinoide, un sistema neuromodulador previamente desconocido, que se encarga de mantener o recuperar la homeostasis después de las amenazas psicológicas y fisiológicas (Hillard *et al.*, 2017).



Figura 2. *Cannabis sativa* Linnaeus de Medizinal-Pflanzen de Franz Eugen Köhler, 1887, Alemania (Tomada de Bonini *et al.*, 2018).

## 1.2. Generalidades del Sistema Endocannabinoide (SEC)

A principios de la década de 1990, se descubrieron en el Sistema Nervioso Central y el bazo dos receptores diferentes acoplados a proteínas G (Hillard, 2015) capaces de interactuar con los fitocannabinoides. Estos receptores ahora se denominan receptores cannabinoides tipo 1 y tipo 2 (CB1 y CB2), respectivamente. Su descubrimiento fue seguido poco después por el de sus ligandos: dos lípidos bioactivos endógenos específicos, N-araquidonoiletanolamina (también conocida como anandamida, AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Posteriormente, se descubrieron las enzimas metabólicas que regulan la producción y degradación de estos cannabinoides endógenos, seguidas de ligandos, receptores y transportadores auxiliares. Estos en conjunto representan el Sistema Endocannabinoide (SEC) (Taylor *et al.*, 2021). Estos dos endocannabinoides son derivados del ácido araquidónico y se sintetizan y metabolizan por diferentes vías (Basavarajappa *et al.*, 2017).

La implicación de los endocannabinoides en el Sistema Nervioso ha sido estudiada de manera amplia durante las últimas décadas y se ha demostrado que presenta una participación y relevancia clínica para una variedad de trastornos neurológicos (Cristino *et al.*, 2020). Los enfoques actuales para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para estas enfermedades neurodegenerativas se basan en la capacidad de controlar las funciones antiinflamatorias y neuroprotectoras (Basavarajappa *et al.*, 2017). Por lo tanto, una mejor comprensión del SEC en humanos es un paso importante hacia una explotación más sofisticada de este sistema para mejorar la salud humana (Hillard, 2018).

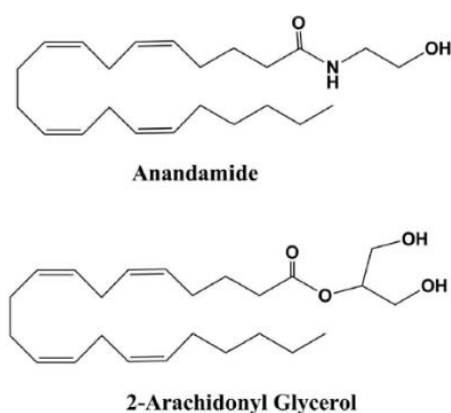


Figura 3. Estructura química de los endocannabinoides AEA y 2-AG (Tomada de Basavarajappa *et al.*, 2017).

Además de todas las funciones moduladoras de los endocannabinoides en el Sistema Nervioso Central, se ha demostrado que ejercen diferentes efectos en el Sistema Endocrino y que intervienen en su regulación fisiológica, lo que permite avanzar hacia nuevas terapias innovadoras basadas en esta red de moléculas. En el Sistema Endocrino interaccionan con el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, con hormonas de la lactancia como la prolactina y la oxitocina, intervienen en la regulación hormonal del crecimiento, el desarrollo y el metabolismo o con el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, que es un componente esencial de la respuesta al estrés (Hillard, 2015).

## **2. OBJETIVOS**

En este trabajo de revisión bibliográfica, nos hemos planteado como objetivos, en primer lugar, hacer una revisión del sistema endocannabinoide en general y su distribución en el organismo. En segundo lugar, hacer una revisión del papel de este sistema en el aparato reproductor de ambos sexos.

Por último, se abordará la compleja interacción entre el sistema endocannabinoide y el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas estudiando su papel en el desarrollo de diferentes tumores ginecológicos.

## **3. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE: UNA RED MULTIFACÉTICA**

### **3.1. Receptores endocannabinoides y su localización**

Aunque los receptores cannabinoides se identificaron originalmente en el Sistema Nervioso Central (CB1R), donde regulan el efecto psicotrópico del THC, y en el bazo (CB2R), donde tienen funciones inmunomoduladoras, ahora está claro que se encuentran en todo el cuerpo humano. Los endocannabinoides no solo se unen a CB1R y CB2R, sino que también se unen y activan o inhiben las acciones de los receptores huérfanos acoplados a proteína G como GPR55 y GPR119. Además, intracelularmente, se unen y activan los canales de potencial transitorio del receptor TRP: TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1 y TRPM8, ampliamente expresados en los tejidos reproductores femeninos (Taylor *et al.*, 2021).

CB1 se expresa de manera prominente en el Sistema Nervioso Central (SNC) y ha atraído gran atención como modulador de diferentes funciones cerebrales. Es más abundante en el hipocampo, los ganglios basales, el cerebelo y la corteza prefrontal y está

involucrado en una variedad de funciones fisiológicas que incluyen el apetito, el miedo, la ansiedad y el dolor (Barchi *et al.*, 2020). Su distribución en el cerebro adulto de roedores es muy heterogénea, con las densidades más altas en los ganglios basales, en el hipocampo y en la capa molecular del cerebelo. También se encuentran niveles bajos en el tronco encefálico. Existe una distribución similar de CB1R en humanos. Las densidades más altas se encuentran en las cortezas límbicas, con niveles mucho más bajos observados dentro de las regiones sensoriales y motoras primarias (Basavarajappa *et al.*, 2017).

Dentro del hipotálamo, la proteína CB1R se distribuye de manera heterogénea. Los CB1R están presentes en las sinapsis simétricas y no simétricas y la mayor parte de la inmunorreactividad se encuentra en las porciones preterminales y terminales de los axones. Existe una distribución escasa de CB1R dentro de los núcleos mamilares laterales y supraquiasmáticos, pero otras regiones del hipotálamo expresan cantidades significativas de CB1R. La densidad hipotalámica de CB1R difiere entre roedores machos y hembras y esto probablemente refleja importantes diferencias endocrinas relacionadas con el sexo, así como diferencias en los efectos de los cannabinoides entre animales machos y hembras y humanos (Hillard, 2015). También están presentes en los órganos periféricos involucrados en el metabolismo energético, incluidos el tejido adiposo, el páncreas endocrino, el músculo y el hígado (Hillard, 2018). Además, también se ha observado en la glándula suprarrenal, el bazo, corazón, ovarios, endometrio o testículos. Así mismo, se han localizado intracelularmente en la membrana externa mitocondrial (Walker *et al.*, 2019).

Los CB2R se expresan principalmente por las células inmunes circulantes, como las células B, los macrófagos y las células T, así como por las células inmunes residentes en los tejidos, incluida la microglía cerebral (Hillard *et al.*, 2017). También se ha confirmado la presencia de receptores CB2 en la corteza ovárica, la médula y los folículos ováricos de muestras humanas (Walker *et al.*, 2019). En el sistema inmune, participa en la regulación de las respuestas inmunes y en la mediación de los efectos antiinflamatorios. Sin embargo, este receptor muestra una expresión moderada en otros tejidos periféricos, incluidos el sistema cardiovascular, el tracto gastrointestinal, el hígado, el tejido adiposo, los huesos y el sistema reproductivo. Más recientemente, se identificó un CB2 funcional, expresado en neuronas del hipocampo (Barchi *et al.*, 2020).



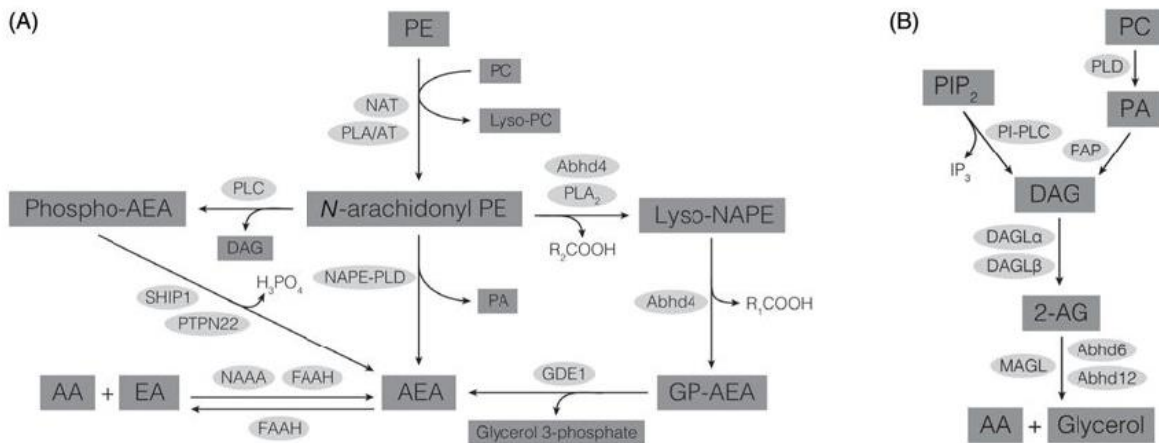
### 3.2.Síntesis de endocannabinoides

Los endocannabinoides son lípidos derivados de ácidos grasos insaturados (Walker *et al.*, 2019) producidos por nuestro cuerpo, donde interactúan con diferentes proteínas (receptores, transportadores y enzimas) del sistema endocannabinoide (Cecconi *et al.*, 2020). En la mayoría de las condiciones fisiológicas, las concentraciones de 2-AG son mucho más altas que las de AEA (Walker *et al.*, 2019) y la síntesis de estos endocannabinoides tiene lugar a medida que se requieren (Brighton *et al.*, 2011). Estos dos endocannabinoides pueden funcionar como agonistas endógenos en CB1R, con 2-AG que muestra una mayor eficacia, pero una potencia menor que AEA. 2-AG es un agonista completo en CB2R. AEA también se une con una afinidad razonable a estos receptores, pero tiene una eficacia muy baja (Hillard *et al.*, 2017).

Uno de los endocannabinoides más estudiados es AEA. En primer lugar, se sintetiza a través de una cascada de acciones enzimáticas, que implica la escisión de los precursores de fosfolípidos de membrana por la acción específica de una N-aciltransferasa dependiente del calcio (NAT), seguida de la actividad catalítica de una fosfolipasa D específica llamada N fosfolipasa D específica de acilfosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) (Taylor *et al.*, 2021) que cataliza la formación de AEA a partir de su precursor NAPE y el endocannabinoide es rápidamente absorbido por las células (Walker *et al.*, 2019). Se cree que su movimiento a través de la bicapa de fosfolípidos ocurre por simple difusión o endocitosis ya que no tiene carga y es soluble en lípidos. Otros estudios sugieren la participación de un supuesto transportador de membrana endocannabinoide que permite que sea transportado rápidamente a sus dianas intracelulares (Walker *et al.*, 2019). La degradación de la AEA está regulada principalmente por la actividad de la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) y, en menor medida, por la de la amidasa ácida de N aciletanolamina (NAAA). Ambas enzimas descomponen la AEA en ácido araquidónico y etanolamina (Taylor *et al.*, 2021).

Por otra parte, 2-AG se sintetiza a partir de la hidrólisis de diacilglicerol (DAG) por la lipasa DAG (DAGL), que se produce a partir de fosfatidilinositol bisfosfato (PIP2) por fosfolipasa C (PLC). Por lo tanto, los receptores que se acoplan a la activación de PLC, incluidos muchos GPCRs y receptores de factores de crecimiento, son capaces de iniciar la síntesis de 2-AG, siempre que DAGL esté disponible para convertir DAG en 2-AG (Hillard *et al.*, 2017). Si bien los mecanismos pueden depender del tipo de célula, las vías de entrada más probables para 2-AG pueden ser por endocitosis, difusión simple, el mismo transportador de membrana endocannabinoide que AEA y otros transportadores.

Una vez dentro del citosol, se convierte en un sustrato para la enzima catalítica principal monoacilglicerol lipasa (MAGL), asociada con la membrana interna, que degrada el 2-AG en glicerol y ácido araquidónico (Walker *et al.*, 2019) y en menor medida y de forma diferente, por el dominio / hidrolasa (ABHD) proteínas 2, 6 y 12 (Taylor *et al.*, 2021). Estos endocannabinoides también pueden degradarse por oxidación por la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la lipoxigenasa (LOX) o el citocromo P450 (Walker *et al.*, 2019).



**Figura 4.** Vías biosintéticas y catabólicas para AEA (A) y 2-AG (B). AA, ácido araquidónico; Abhd, proteína de dominio alfa-beta hidrolasa; DAG, diacilglicerol; DAGL, diacilglicerol lipasa; EA, etanolamina; FAAH, ácido graso amida hidrolasa; GDE1, glicerofosfodiesterasa 1; GP-AEA, glicerofosfo-AEA; NAAA, amidasa de ácido N-aciletanolamina hidrolizante; NAPE-PLD, fosfolipasa D específica de N-acil fosfatidiletanolamina; NAT, N aciltransferasa; PA, ácido fosfatídico; PAP, fosfatasa ácida fosfatídica; PC, fosfatidilcolina; PE, fosfatidiletanolamina; PIP<sub>2</sub>, fosfatidilinositol bis fosfato; PI-PLC, fosfolipasa C específica para fosfatidilinositol; PLA / AT, fosfolipasa A / aciltransferasa; PLA<sub>2</sub>, fosfolipasa A<sub>2</sub>; PLC, fosfolipasa C; PLD, fosfolipasa D; PTPN22, proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo 22; SHIP1, homología de Src 2 que contiene inositol fosfatasa-1 (Tomada de Hillard *et al.*, 2017).

### 3.3. Vías de señalización de los receptores endocannabinoides

Los cannabinoides endógenos y sintéticos provocan sus efectos al unirse a los CB1R y a las CB2R, que son receptores acoplados a proteínas G con siete dominios transmembrana. Después de que el receptor es activado, múltiples rutas de transducciones

de señal intracelular se activan. La señalización de CB1R conduce a la inhibición de la actividad de adenilato ciclasa (AC), canales de calcio dependientes de voltaje tipo N, canales de calcio tipo N y tipo P / Q y canales de potasio tipo D y activan el tipo A y rectifican internamente canales de potasio (GIRK). También participan en la regulación de la liberación de neurotransmisores e inhiben la transmisión sináptica. Se cree que las acciones en los canales de  $Ca^{2+}$  y AC están mediadas por las subunidades  $\alpha$  de la proteína G, mientras que las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  activan GIRK y PI3K. El complejo  $\beta\gamma$  activa aún más las vías p38 / JNK / ERK1 / 2, seguido de la fosforilación de varios objetivos aguas abajo, como cPLA2, ELK-1, c-fos, c-Jun y CREB, lo que lleva a la expresión de genes objetivo como krox-24 y BDNF. PI3K media la inhibición inducida por AKT de la activación de CREB. La inhibición de AC y la posterior disminución de cAMP reduce la activación de la proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA), lo que resulta en una fosforilación reducida de los canales de  $K^+$ . La activación de CB2R está acoplada a varias vías celulares diferentes, incluidas AC, cAMP, PKA, ERK1 / 2, p38 MAPK y AKT y una vía para la síntesis de ceramida. Estas cascadas de señalización pueden participar en la regulación de la función y el comportamiento celular. (Basavarajappa *et al.*, 2017)

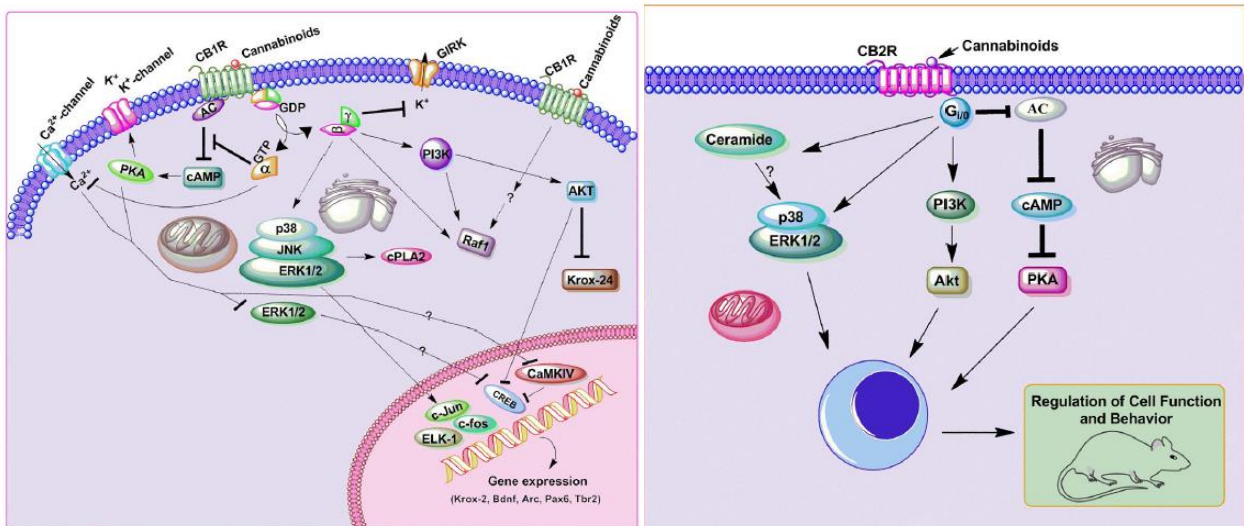


Figura 5. Vía de señalización de CB1R (izquierda) y de CB2R (derecha) (Tomada de Basavarajappa *et al.*, 2017).

#### **4. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN EL APARATO REPRODUCTOR.**

##### 4.1. Interacción del Sistema Endocannabinoide con el eje hipotalámico-hipófiso-gonadal

Los endocannabinoides se han descrito como señales críticas en el control de la reproducción masculina y femenina en múltiples niveles, centralmente, dirigiéndose a las neuronas hipotalámicas secretoras de hormonas liberadoras de gonadotropina y a la hipófisis, y localmente, con efectos directos sobre las gónadas (Bovolin *et al.*, 2014). Hay tres aspectos principales que sugieren que este sistema interactúa con las hormonas gonadales: está implicado en comportamientos y funciones fisiológicas que se sabe que están reguladas en parte por hormonas gonadales, los receptores y las enzimas metabólicas del sistema se localizan extensamente en las estructuras del eje gonadal y los cambios en los niveles de hormonas gonadales alteran la señalización endocannabinoide (Gorzalka & Dang, 2012).

En la regulación del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal interviene la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), cuya secreción afecta la liberación de dos hormonas hipofisarias a través de receptores en células de hipófisis anterior: la baja frecuencia de los pulsos de GnRH induce la liberación de la hormona foliculoestimulante (FSH) mientras que la alta frecuencia induce la liberación de la hormona luteinizante (LH). En los hombres, la frecuencia de liberación de GnRH es constante, mientras que, en las mujeres, la frecuencia aumenta significativamente en el momento de la ovulación, lo que resulta en un aumento de LH. La FSH y la LH regulan el crecimiento folicular, la ovulación y el mantenimiento del cuerpo lúteo en las mujeres y la espermatogénesis en los hombres (Hillard, 2015).

Dadas las diferencias en los patrones de liberación de GnRH entre hombres y mujeres, es de esperar que el tipo de esteroides sexuales afecte en la regulación de CB1R en la liberación de GnRH. En particular, AEA no tuvo efecto sobre la liberación de GnRH en ratas ovariectomizadas (OVX) y aumentó la liberación de GnRH en tejidos hipotalámicos de ratas OVX con reemplazamiento de estrógenos (Hillard, 2015). Scorticari *et al.*, 2004, plantearon la hipótesis de que como el THC inhibe la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH o GnRH) en ratas macho, el endocannabinoide, anandamida (AEA), actuaría de manera similar. En el experimento utilizaron AEA microinyectada intracerebroventricularmente, que disminuyó la hormona luteinizante (LH) plasmática. AEA disminuyó la liberación de LHRH del hipotálamo basal medial incubado *in vitro*. Estos resultados apoyan el concepto de que la AEA

endógena inhibe la LHRH seguida de una disminución de la liberación de LH en ratas macho. En ratas hembra ovariectomizadas (OVX), AEA también inhibió la liberación de LH. In vitro, AEA no tuvo efecto sobre LHRH en ratas OVX. En sorprendente contraste, en ratas OVX, con reemplazamiento de estrógenos (OVX-E), AEA en lugar de disminuir la LH, aumentó su liberación. Cuando se incubó el hipotálamo basal medial de ratas OVX-E, AEA aumentó la liberación de LHRH. La AEA sintetizada fue mayor en ratas OVX-E que en OVX y machos, lo que indica que el estrógeno modifica los niveles y efectos de endocannabinoides (Scorticati *et al.*, 2004).

Otro factor importante que desregula el eje gonadal es el estrés, provocando consecuencias negativas en la reproducción. El estrés eleva las concentraciones de endocannabinoides hipotalámicos, probablemente a través de la activación del receptor de glucocorticoides, lo que lleva a la hipótesis de que el SEC media la inhibición inducida por el estrés del eje hipofiso-gonadal (Patel *et al.*, 2004). En apoyo de esta hipótesis, los datos recientes demuestran que la disminución inducida por el estrés en la liberación de LH en ratas machos se revierte con el tratamiento con antagonistas de CB1R (Hillard, 2015).

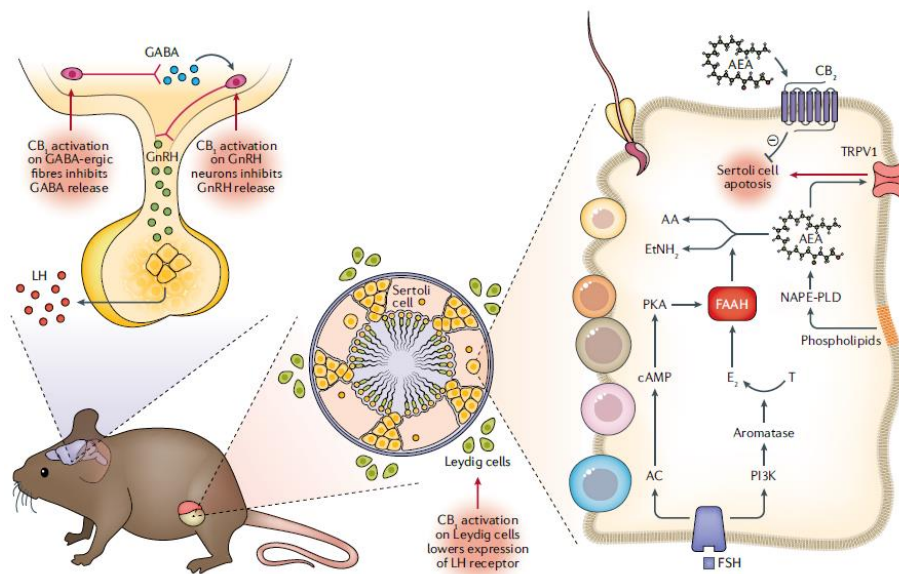
#### 4.2. Efectos de los endocannabinoides en la reproducción masculina

En los últimos años, se ha señalado la relevancia de los endocannabinoides como moduladores críticos en varios aspectos de la reproducción masculina (Barchi *et al.*, 2020). Los elementos que forman el sistema endocannabinoide están presentes en varios componentes del aparato reproductor masculino, incluidas las glándulas genitales masculinas, los testículos y los espermatozoides (Maccarrone *et al.*, 2021) y se han encontrado varias pruebas de su regulación local en estas partes del aparato reproductor masculino, ya que controlan la actividad de las células de Sertoli y Leydig, la progresión de las células germinales y la adquisición de funciones espermáticas (Bovolin *et al.*, 2014).

El testículo humano tiene una maquinaria para sintetizar y metabolizar endocannabinoides, que son reconocidos por diferentes tipos de células testiculares dentro del epitelio seminífero y el tejido intersticial. Dentro del epitelio seminífero, es probable que un equilibrio entre la síntesis y degradación de endocannabinoides esté involucrado en la regulación de la espermatogénesis (Nielsen *et al.*, 2019). En los testículos, CB1 se expresa por células somáticas y germinales y su actividad se

correlaciona con la diferenciación de células de Leydig, esteroidogénesis, espermiogénesis, maduración de espermatozoides y calidad. Tanto en ratas como en ratones, se ha demostrado un papel clave para CB1R en el desarrollo de células de Leydig, y su expresión en estas células se correlaciona positivamente con eventos de diferenciación y negativamente con respecto a su proliferación (Barchi *et al.*, 2020).

Otros componentes del sistema endocannabinoide fueron identificados (Barchi *et al.*, 2020) en testículos de roedores principalmente a nivel transcripcional, CB2R y FAAH en células de Sertoli, y FAAH, NAPE-PLD, MAGL y DAGL en células germinales. En las células germinales, la localización de varios componentes del SEC fue distinta en diferentes etapas de la espermatogénesis. La expresión más fuerte se observó en las células germinales posmeióticas. En las espermatogonias se observó una reacción citoplásmica de bajo nivel de CB2R y no se detectó CB1R. CB2R se expresó más claramente en el citoplasma de los espermatozoides tardíos y las espermátidas redondas. CB1R también se detectó en células germinales, pero la expresión de CB1R más fuerte se observó en los espermatozoides de paquiteno (Nielsen *et al.*, 2019).



**Figura 6.** Participación del sistema endocannabinoide en el control de la esteroidogénesis y la espermatogénesis testicular de roedores (Tomada de Maccarrone *et al.*, 2021).

La activación del CB1 disminuye la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la hormona luteinizante (LH). GABA también ejerce efectos excitadores sobre las neuronas GnRH, por tanto, la liberación de GnRH puede inhibirse directamente mediante la activación de CB1 en las neuronas de GnRH. A nivel testicular, la activación de CB1 en las células de Leydig afecta negativamente a la biosíntesis de testosterona al disminuir la respuesta de las células de Leydig a la LH. En las células de Sertoli, la anandamida (AEA) generada por la fosfolipasa D específica de N-araquidonoilfosfatidiletanolaminas (NAPE-PLD) puede inducir la apoptosis a través de los canales del receptor de potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV1) (Maccarrone *et al.*, 2021). FAAH escinde AEA en etanolamina (EtNH<sub>2</sub>) y ácido araquidónico (AA). La FSH también desencadena la vía de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), que a su vez induce la expresión de aromatasa y conduce a una mayor producción de estradiol (E2) a partir de testosterona (T). Los niveles elevados de estrógeno dan como resultado una mayor expresión de FAAH, debido a un elemento que responde al estrógeno en su promotor genético. Finalmente, la activación de TRPV1 promueve la apoptosis, mientras que el receptor cannabinoide tipo 2 (CB2) ejerce un efecto antiapoptótico. Juntos, estos efectos mantienen un equilibrio entre la supervivencia y la muerte de las células de Sertoli y, en última instancia, controlan la producción espermatogénica (Barchi *et al.*, 2020).

Hasta el momento, los datos clínicos son insuficientes para concluir que los cannabinoides tienen un efecto nocivo sobre la función sexual masculina y la fertilidad. Por tanto, la posible explotación de los componentes del SEC como biomarcadores de trastornos reproductivos masculinos es probablemente algo prematura, debido a los datos no concluyentes producidos hasta ahora (Maccarrone *et al.*, 2021).

#### 4.3. Papel del Sistema Endocannabinoide en el aparato reproductor femenino

Recientemente, el descubrimiento de que el sistema endocannabinoide afecta la foliculogénesis, maduración de ovocitos y la producción de hormonas ováricas (Taylor *et al.*, 2021) ha hecho aumentar el interés por conocer el papel de los endocannabinoides como moduladores de los procesos reproductivos femeninos. Además, el SEC afecta al transporte oviductal del embrión, la implantación, la decidualización uterina y la placentación (Walker *et al.*, 2019).

En los tejidos reproductores femeninos humanos, como los ovarios, las trompas de Falopio, el útero y la placenta, se expresan los principales elementos que forman el sistema endocannabinoide (Taylor *et al.*, 2021). Los endocannabinoides suprimen la liberación de GnRH, LH y FSH y los estrógenos regulan el funcionamiento de FAAH, la principal enzima catabólica del endocannabinoide anandamida (Gorzalka & Dang, 2012). Las FSH y LH regulan el crecimiento y el desarrollo del folículo y el ovocito y estimulan los ovarios para que secreten las hormonas sexuales estrógeno y progesterona (Walker *et al.*, 2019).

En los ovarios humanos, CB1 y CB2 se expresan en las células de la granulosa de los folículos primordiales, primarios, secundarios y terciarios, así como en las células de la teca de los folículos secundarios y terciarios, con la mayor expresión en el momento de la ovulación (Gorzalka & Dang, 2012). Además, ambos receptores se expresan en el cuerpo lúteo y el cuerpo albicans, incluso en ausencia de embarazo. Además, FAAH está presente dentro de las células de la teca, pero NAPE-PLD aparece sólo en la granulosa de los folículos secundarios y terciarios, el cuerpo lúteo y el cuerpo albicans. En la trompa de Falopio, CB1 se expresa principalmente en las células del músculo liso y en los vasos sanguíneos circundantes, con menor expresión en el citoplasma de las células epiteliales que recubren la luz de la trompa (Taylor *et al.*, 2021). AEA se concentra principalmente en la zona del istmo, donde regula la capacitación del esperma y su posterior liberación desde las células epiteliales del oviducto estimulando la entrada de  $Ca^{2+}$  a través de CB1 y TRPV1, pero no CB2. Posteriormente, los espermatozoides capacitados pueden secretar AEA y 2-AG, ambos activando CB1 y TRPV1 (Cecconi *et al.*, 2020).

En el endometrio, los niveles de proteína y ARNm de CB1 aumentan en la fase secretora, probablemente bajo la influencia de la progesterona, mientras que la expresión de CB2 es mínima al comienzo del ciclo y aumenta notablemente durante la fase de proliferación tardía del ciclo menstrual. Además, la creciente evidencia sugiere que el ECS es parte de los diversos mecanismos que regulan la complejidad de los eventos que ocurren en las primeras etapas del embarazo, y especialmente dentro de la placenta. (Taylor *et al.*, 2021)



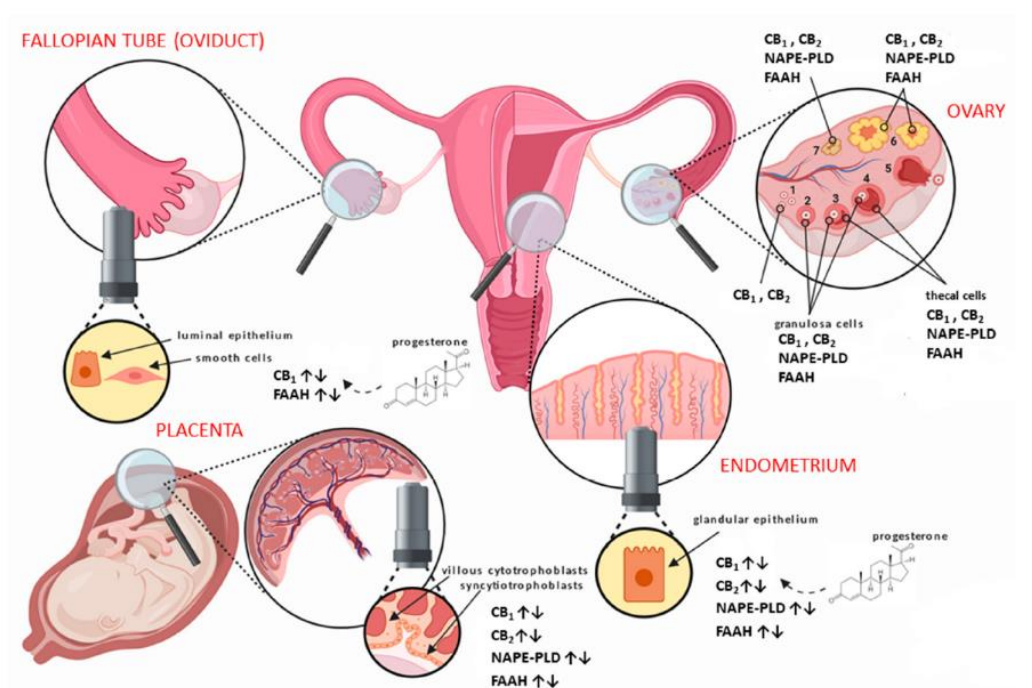


Figura 7. Distribución de los principales componentes del sistema endocannabinoide (SEC) en los tejidos reproductores femeninos humanos. En el ovario, se representan las diferentes etapas del desarrollo folicular desde (1) primordial / primario, (2) secundario, (3) terciario, (4) preovulatorio/de Graaf, hasta (5) folículos ovuladores. Una vez completada la ovulación, la granulosa que se condensa y las células tecales murales forman el cuerpo lúteo (6), una estructura que produce la progesterona necesaria para la continuación del embarazo temprano. En ausencia de embarazo, el cuerpo lúteo degenera en el cuerpo albicans (7). A lo largo del ciclo ovárico, CB1 y CB2, amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y N fosfolipasa D específica de acilfosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) se producen en las diversas células del desarrollo del folículo y cuerpo lúteo, incluido el ovocito. De manera similar, se expresan en la trompa de Falopio y el endometrio a lo largo del ciclo menstrual, donde están regulados por las acciones del estradiol y la progesterona. Las células citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto de la placenta temprana también expresan CB1, CB2, FAAH y NAPE-PLD (Tomada de Taylor *et al.*, 2021).

Como era de esperar, la desregulación del sistema endocannabinoide se ha asociado con algunas patologías del sistema reproductivo, como endometriosis, adenomiosis, leiomioma, aborto espontáneo, embarazo ectópico, preeclampsia y diferentes tipos de cáncer ginecológico. (Taylor *et al.*, 2021)

## 5. ENDOCANNABINOIDES Y PATOLOGÍAS DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

### 5.1. Neoplasias ginecológicas

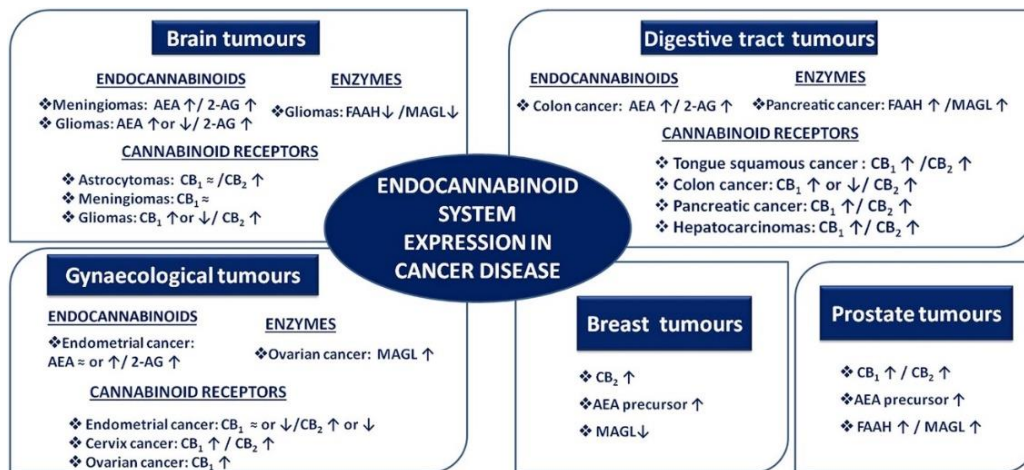
En las últimas décadas, el SEC ha atraído un gran interés en sus aplicaciones a la medicina clínica. En particular, sus aplicaciones en el cáncer probablemente representen una de las áreas terapéuticas más prometedoras (Taylor *et al.*, 2021). Este sistema tiene un papel importante en las acciones antitumorales y representa un desafío emocionante para los investigadores por su uso potencial en el diagnóstico y tratamiento de todas las neoplasias ginecológicas (Grauso *et al.*, 2019). Por un lado, la expresión del sistema endocannabinoide está alterada en numerosos tipos de tumores, en comparación con el tejido sano, y esta expresión se ha relacionado con el pronóstico del cáncer y la evolución de la enfermedad, lo que sugiere un papel de este sistema en el crecimiento y la progresión tumoral que depende sobre el tipo de cáncer. Por otro lado, los cannabinoides ejercen una actividad anticancerígena inhibiendo la proliferación, migración y/o invasión de células cancerosas y también la angiogénesis tumoral (Fraguas-Sánchez *et al.*, 2018).

Concretamente, los cánceres del sistema reproductor femenino son comunes y son responsables de una gran cantidad de muertes en las mujeres. A nivel mundial el número de pacientes diagnosticadas en 2018 con cánceres ginecológicos fue relativamente alto (> 295.000 de ovario,> 382.000 uterino,> 569.000 cervical,> 17.500 vaginal y > 44.000 vulvar). Se desconocen las razones exactas por las que ocurren algunos de estos cánceres. Sin embargo, se sabe que, para la mayoría de ellos, varios factores externos e internos interactúan para que ocurran. La comprensión de algunos de los factores internos involucrados en cómo surgen estas patologías no solo ayudará a impulsar estrategias preventivas, sino que acelerará el desarrollo de nuevos enfoques de tratamiento (Taylor *et al.*, 2021). Los cánceres, incluidos los de origen ginecológico, se distinguen por la desregulación de importantes mecanismos celulares, incluidos los implicados en el control de la división celular, la diferenciación celular y la apoptosis (Ayakannu *et al.*, 2014). De hecho, varios estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que el SEC puede iniciar la apoptosis y la autofagia, inducir la detención del ciclo celular, generar respuestas inflamatorias contra las células malignas y bloquear los procesos angiogénicos y metastásicos (Walker *et al.*, 2019).

Por tanto, varios compuestos o factores que se cree que están implicados en estos procesos pueden ser críticos en el desarrollo del cáncer (Ayakannu *et al.*, 2014). El SEC es uno de los muchos factores que se cree que intervienen en el desarrollo de cánceres.

Las interacciones de este sistema con cannabinoides exógenos pueden mejorar potencialmente el desarrollo o la progresión del cáncer (Taylor *et al.*, 2021).

Los efectos endocannabinoides en diferentes modelos tumorales son muy variables y probablemente son el resultado de la expresión diferencial de los receptores cannabinoides, junto con la variabilidad entre los tipos de tejidos. De hecho, los informes han sugerido que la expresión diferencial de los receptores de cannabinoides entre las células normales y cancerosas puede afectar la patogénesis de un tumor maligno (Walker *et al.*, 2019). La expresión de los receptores CB1 y CB2 está alterada en numerosos tipos de tumores y la expresión alterada se correlaciona con indicadores de supervivencia positivos y negativos, según el origen del cáncer. La inhibición de las enzimas MAGL y FAAH también ha mostrado actividad anticancerosa (Fraguas-Sánchez *et al.*, 2018).



**Figura 8.** Expresión alterada del sistema endocannabinoide en carcinomas de cerebro, mama, tracto digestivo, ginecológicos y de próstata (Tomada de Fraguas-Sánchez *et al.*, 2018).

### 5.2. Papel de los endocannabinoides en el cáncer de ovario

La visión actual sobre qué papel juega el sistema endocannabinoide en el cáncer es que las células cancerosas expresan mayores niveles de CB1 y/o CB2 en comparación con las células normales. Este hallazgo se ha demostrado en las líneas celulares de carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, linfoma y cáncer de próstata. Sin embargo, existe una escasez de datos con respecto al papel del SEC en la patogénesis del cáncer de ovario (Walker *et al.*, 2019). Entre los diferentes cánceres ginecológicos, los de ovario tienen las tasas más altas de morbilidad y mortalidad (Taylor *et al.*, 2021).

Por medio de técnicas de inmunohistoquímica se ha demostrado que existe una expresión de CB1R, CB2R y las enzimas moduladoras de NAE, NAPE-PLD y FAAH en ovarios humanos normales (Taylor *et al.*, 2021), mostrando una amplia expresión de este sistema en la médula y corteza ovárica (Grauso *et al.*, 2019). Además, las concentraciones de AEA en el líquido folicular después de la estimulación ovárica por hormonas se correlacionaron directamente con el tamaño del folículo, lo que sugiere que la AEA de hecho está involucrada en la maduración hormonal de folículos y ovocitos (Taylor *et al.*, 2021).

CB1 y FAAH se expresan en el epitelio de la superficie del ovario, lugar del que a menudo surgen algunos cánceres de ovario, proporcionando otra pista para una posible implicación del sistema endocannabinoide en el cáncer de ovario (Bagavandoss & Grimshaw, 2010). Respecto a la expresión de CB1 en el cáncer de ovario, Messalli y su grupo de investigación, demostraron que la expresión de CB1 era moderada en los tumores epiteliales, benignos y limítrofes, de ovario de rata, pero aumentaba en los tumores de ovario invasivos, lo que sugiere una correlación entre el grado de expresión de los componentes del SEC y el pronóstico para pacientes con cáncer de ovario más agresivo (Messalli *et al.*, 2014).

Recientemente, se ha sugerido que el receptor 55 acoplado a proteína G del receptor huérfano (GPR55) es un receptor cannabinoide potencial. Se mostró una expresión elevada de GPR55 en varias líneas celulares de cáncer de ovario que tienen un papel crítico en la regulación de la proliferación. GPR55 media los efectos del ligando endógeno lisofosfatidilinositol (LPI), que activa la proteína quinasa activada por mitógenos, la movilización de calcio y la expresión de quinasa regulada por señal extracelular (ERK) 1/2. Su regulación a la baja mediante el uso de pequeños ARN interferentes y el bloqueo farmacológico inhibe fuertemente la proliferación celular con una implicación importante como posible objetivo terapéutico (Grauso *et al.*, 2019).

Además, otros componentes del sistema endocannabinoide son importantes en este tipo de cáncer (Taylor *et al.*, 2021). El análisis proteómico funcional de muestras de cáncer de ovario (agresivo y no agresivo) demostró que las células cancerosas agresivas muestran una actividad hidrolítica de monoacilglicerol muy aumentada y la mayor parte de esto se origina en la enzima monoacilglicerol lipasa (MAGL), que degrada el 2-AG (Grauso *et al.*, 2019). También se cree que está involucrada en la señalización oncogénica y, por lo tanto, en el aumento de la migración, invasión y supervivencia de muchos otros tipos de células cancerosas. Estos datos sugieren que la identificación de un fármaco

eficaz que se dirija al SEC para tratar el cáncer de ovario también puede tener aplicaciones en el tratamiento de otros cánceres. La aplicación de tales terapias debería ser oportuna, porque la sobreexpresión de MAGL en células cancerosas no agresivas a menudo da como resultado tumores que posteriormente exhiben un fenotipo patogénico aumentado. Además, la aplicación de un inhibidor de MAGL condujo a una reversión de la patogenicidad mejorada. Por lo tanto, la participación del sistema endocannabinoide, y especialmente las vías de señalización de 2-AG en el cáncer de ovario, puede alimentar las expectativas sobre nuevas terapias para combatir este y otros tipos de cáncer (Taylor *et al.*, 2021).

Si bien los niveles bajos de cannabinoides pueden activar vías proliferativas (en células no cancerosas), una concentración más alta da como resultado eventos antiproliferativos y apoptóticos en fenotipos cancerosos. Tales niveles elevados de expresión del receptor de cannabinoides permiten que los cannabinoides exógenos, administrados a dosis terapéuticas, perjudiquen la progresión del tumor induciendo apoptosis. Además, la expresión de los diversos componentes del SEC no es homogénea en todos los cánceres y los mecanismos son complejos. (Velasco *et al.*, 2016). En un futuro próximo, los receptores endocannabinoides podrían utilizarse en la práctica clínica, solos o en combinación con otros marcadores, para identificar o caracterizar mejor los tumores de ovario, además de la gran oportunidad que pueden representar como dianas terapéuticas (Messalli *et al.*, 2014).

### 5.3. Papel de los endocannabinoides en el cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio, que se clasifica en tipo 1 y 2, es el cuarto cáncer más común en mujeres y el cáncer ginecológico más común. Existen varias terapias según el grado y la etapa de la enfermedad y el pronóstico es malo, especialmente en aquellas mujeres con detección tardía (Taylor *et al.*, 2021). Con respecto al sistema endocannabinoide, el marcador más importante de carcinoma de endometrio es CB2R. A lo largo de los últimos años se han realizado diferentes estudios sobre el papel de los endocannabinoides en este cáncer, con resultados contradictorios. Por medio de análisis de inmunohistoquímica y western blot, se observó que CB2R se expresa principalmente en biopsias de cáncer de endometrio y se expresa débilmente en tejido endometrial normal (Grauso *et al.*, 2019), pero no se detectaron diferencias significativas en la expresión del

receptor CB1R. Sin embargo, otros investigadores encontraron niveles bajos de receptores CB1R y CB2R en el carcinoma endometrial (Fraguas-Sánchez *et al.*, 2018).

Guida *et al.* informaron de una regulación positiva de la expresión de CB2 en el cáncer de endometrio, por lo que la inmunotinción solo tuvo éxito en las células malignas transformadas, mientras que estaba completamente ausente en el tejido endometrial normal. Además, los niveles de 2-AG aumentaron, pero la expresión de MAGL disminuyó en comparación con los controles, mientras que los niveles de AEA y la expresión de FAAH no se vieron afectados (Guida *et al.*, 2010). De manera similar, Jove *et al.* demostraron que CB1 y CB2 se expresaban a niveles más altos en el carcinoma de endometrio en estadio III y IV que tiene un pronóstico precario. A diferencia de Guida *et al.*, estos últimos investigadores encontraron, mediante inmunohistoquímica, un aumento en la expresión de CB1, pero ningún cambio en la expresión de CB2 en el tejido del carcinoma endometrial en estadio I en comparación con el tejido endometrial normal (Jové *et al.*, 2016). Estas observaciones estaban en desacuerdo con las de Risinger *et al.*, quienes encontraron una disminución en el receptor CB1 a nivel transcripcional en el tejido en etapa I (Risinger *et al.*, 2003).

Estas observaciones contradictorias hicieron que Taylor *et al.* investigaran y publicaran a lo largo de este último año, el papel del SEC en el cáncer de endometrio utilizando más de una técnica para observar la expresión de CB1 y CB2. Los datos indicaron que la expresión se reduce no solo a nivel de transcripción, sino también a nivel de proteína en los cánceres de endometrio de tipo 1 y 2 (etapa I). Por tanto, se puede llegar a la conclusión de que la discrepancia entre estos y los estudios anteriores se debe a problemas técnicos en las diferentes metodologías utilizadas, incluida la toma de muestras de tejido. Además, se examinaron las concentraciones de niveles plasmáticos y tumorales de AEA, OEA y PEA en mujeres con y sin cáncer de endometrio, y demostramos que, aunque los niveles de las tres N-aciletanolaminas aumentaron en los tumores y en la sangre, solo AEA y La PEA fue significativamente mayor en el plasma de estos pacientes. Estos datos sugieren que el catabolismo diferencial de estas tres N-aciletanolaminas podría explicar los diferentes patrones de expresión en el cáncer de endometrio y el plasma (Taylor *et al.*, 2021).



Figura 9. Patrones de tinción inmunohistoquímica para proteínas del sistema endocannabinoide en cáncer de endometrio normal y (tipo 1 y tipo 2. Obsérvese la reducción en la tinción de proteínas CB1, CB2, TRPV1 y FAAH y los aumentos para la expresión de fosfolipasa D específica de N-acilfosfatidiletanolamina GPR55 y N (NAPE-PLD) en ambos tipos de cáncer de endometrio en comparación con la del tejido normal (Tomada de Taylor *et al.*, 2021).

De acuerdo con todas estas consideraciones, está claro que el sistema endocannabinoide juega un papel activo en la fisiopatología de los cánceres ginecológicos, por lo que representa una importante diana terapéutica que requiere más investigación. Uno de los principales problemas de las investigaciones, está en el distinto comportamiento de los cannabinoides exógenos y endógenos y la dificultad para correlacionar sus mecanismos de acción *in vitro* e *in vivo* (Walker *et al.*, 2019).

#### 5.4. Sistema endocannabinoide en neoplasias de miometrio

El miometrio es el origen de las neoplasias benignas más abundantes del aparato reproductor femenino, los leiomiomas. Estas neoplasias, aunque benignas, representan un problema de salud importante a nivel mundial en cuanto a su frecuencia, 70% de las

mujeres, y sus consecuencias sobre la calidad de vida, incluso sobre la fertilidad, de aquellas pacientes sintomáticas, aproximadamente el 25%. Entre sus síntomas se incluye el sangrado menstrual prolongado o abundante, presión o dolor pélvico y, en casos raros, disfunción reproductiva (Bulun & Longo, 2013).

Existe una clara evidencia del papel de las hormonas sexuales femeninas en su crecimiento y desarrollo (Blake, 2007), por lo que se les considera tumores dependientes de estrógenos y progesterona, aunque se ha informado que otros factores de crecimiento más reconocidos están asociados con su crecimiento y supervivencia (Shimomura *et al.*, 1998). Estas hormonas actúan por medio de múltiples rutas de señalización e inducen la proliferación del miometrio y la estimulación de otros elementos, como factores proinflamatorios, de crecimiento o inhibidores de la apoptosis (Flake *et al.*, 2003; Manta *et al.*, 2016). Además, el desarrollo de los leiomiomas uterinos también se ha asociado con el número de receptores hormonales en las células miometriales.

El principal foco de investigación sobre estos tumores está en la detección de factores que puedan ser dianas terapéuticas para la consiguiente producción de tratamientos farmacológicos eficaces. Teniendo en cuenta la observación de Ayakannu *et al.* 2019, de un aumento de expresión de AEA en leiomiomas respecto del miometrio además de un 72% de disminución de la expresión de CB1 en tejido tumoral respecto del miometrio observada por Lee *et al.*, 2005, el sistema endocannabinoide podría ser uno de estos factores que necesita una mayor investigación.

La hipótesis de trabajo de Ayakannu *et al.* 2019 enuncia que las hormonas esteroides sexuales gonadales actúan de forma independiente y sinérgica para alterar el fenotipo de las células del músculo liso miometrial (SMC) y el estradiol (E2) actúa directamente sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos uterinos para aumentar la expresión y la actividad de NAPE-PLD para aumentar las concentraciones sistémicas de NAE. La activación paracrina de los receptores cannabinoide que han alterado la expresión en los SMC da como resultado una mayor supervivencia y proliferación celular (Ayakannu *et al.*, 2019). Simultáneamente, la progesterona (P4) actúa directamente sobre las SMC para aumentar la expresión y el depósito de proteínas de la matriz extracelular (ECM), una característica común de los fibromas (Bulun *et al.*, 1994), y altera la proporción de expresión de NAPE-PLD: FAAH, lo que resulta en una mayor degradación de PEA y expresión reducida de la proteína receptora GPR55. La combinación de estos factores mueve el SMC hacia un fenotipo generador de fibromas.



La falta de un receptor inducible GPR55 en el tejido fibroide resultante impide la formación de un leiomioma uterino maligno (Fig. 10) (Ayakannu *et al.*, 2019).

En la última década, el interés por el impacto de los fibromas uterinos en la salud de las mujeres, su etiología e implicaciones para la terapia futura ha aumentado y se están desarrollando nuevas opciones terapéuticas (Donnez & Dolmans, 2016), pero a pesar de ello, actualmente falta una comprensión más clara de los factores que sustentan los mecanismos que causan esta enfermedad cada vez más prevalente. Por tanto, cualquier estudio que mejore nuestra comprensión detrás de la etiopatogenia de los fibromas proporcione la justificación para desarrollar posibles opciones terapéuticas adicionales (Ayakannu *et al.*, 2019).

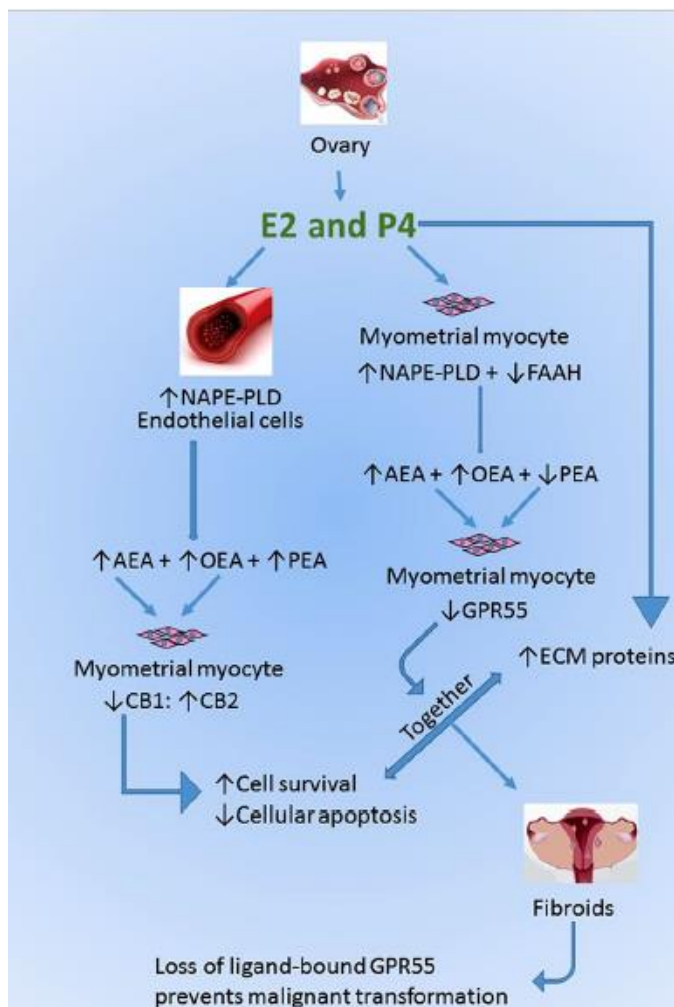


Figura 10. Modelo de hipótesis de trabajo tomada de Ayakannu *et al.*, 2019.

## 6. CONCLUSIONES

Las conclusiones que hemos extraído de esta revisión han sido las siguientes:

1. Los elementos que forman el sistema endocannabinoide se localizan en todo el cuerpo, a pesar de que sus receptores se descubrieron en el Sistema Nervioso Central y el bazo.
2. El sistema endocannabinoide interviene en la regulación del Sistema Nervioso Central y tiene una amplia relevancia clínica en una variedad de trastornos neurológicos como la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), el Alzheimer o el Parkinson. Además, también tiene un papel importante en el Sistema Endocrino en donde interviene en la regulación hormonal del crecimiento, el desarrollo y el metabolismo, en el aparato reproductivo femenino y masculino o con el eje hipotálamo-hipófiso adrenal.
3. El SEC participa en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal ya que está implicado en comportamientos y funciones fisiológicas reguladas por las hormonas gonadales, sus elementos se localizan extensamente en las estructuras del eje y los cambios en los niveles de las hormonas gonadales alteran la señalización endocannabinoide.
4. En los últimos años se ha demostrado un papel fundamental del SEC en las neoplasias ginecológicas, en particular, el desarrollo, la progresión y el pronóstico de las enfermedades del aparato reproductor femenino parecen estar asociados con su desregulación. Por tanto, los endocannabinoides se podrían utilizar como biomarcadores específicos para identificar cánceres ginecológicos en estadio temprano y, de esta manera, ofrecer un mejor pronóstico a las pacientes.
5. Aún se desconocen los mecanismos de actuación específicos del sistema endocannabinoide en las neoplasias ginecológicas y aunque muchos estudios durante las últimas dos décadas han destacado el papel fundamental que tiene en el mantenimiento de aspectos clave de la reproducción humana y animal, incluida la modulación inmunitaria, la inflamación, la proliferación celular y la diferenciación, las funciones concretas de estos factores en las patologías del tracto reproductivo siguen estando poco definidas.
6. Algunos aspectos como el tipo de cannabinoide, el receptor afectado, el método de administración, la composición química y la concentración de componentes pueden ayudar a aclarar el complejo papel que desempeña el

sistema endocannabinoide en las neoplasias ginecológicas, y permitirá tener una oportunidad para ampliar los conocimientos terapéuticos para el tratamiento de estas patologías.

## **CONCLUSIONS**

The conclusions we have drawn from this review are as follows:

1. The elements that make up the endocannabinoid system are located throughout the body, despite the fact that their receptors were discovered in the Central Nervous System and the spleen.

2. The endocannabinoid system is involved in the regulation of the Central Nervous System and has a wide clinical relevance in a variety of neurological disorders such as multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Alzheimer's or Parkinson's. In addition, it also has an important role in the Endocrine System where it intervenes in the hormonal regulation of growth, development and metabolism, in the female and male reproductive system or with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

3. SEC is involved in the regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis as it is involved in behaviors and physiological functions regulated by gonadal hormones, its elements are extensively located in the structures of the axis, and changes in gonadal hormones levels alter endocannabinoid signaling.

4. In recent years, a fundamental role of SEC in gynecological neoplasms has been demonstrated, in particular, the development, progression and prognosis of diseases of the female reproductive system seem to be associated with its dysregulation. Therefore, endocannabinoids could be used as specific biomarkers to identify early-stage gynecological cancers and, in this way, offer a better prognosis to patients.

5. The specific mechanisms of action of the endocannabinoid system in gynecological neoplasms are still unknown and although many studies during the last two decades have highlighted the fundamental role in the maintenance key aspects of human and animal reproduction, including immune modulation, inflammation, cell proliferation and differentiation, the specific functions of these factors in reproductive tract pathologies remain poorly defined.

6. Some aspects such as the type of cannabinoid, the receptor affected, the method of administration, the chemical composition and the concentration of components may help to clarify the complex role that the endocannabinoid system plays in gynecological

neoplasms, and will provide an opportunity to expand therapeutic knowledge for the treatment of these pathologies.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Ayakannu, T., Taylor, A. H., Marczyklo, T. H., & Konje, J. C. (2019). New Insights of Uterine Leiomyoma Pathogenesis: Endocannabinoid System. *Medical Science Monitor Basic Research*, 25, 76–87. <https://doi.org/10.12659/MSMBR.914019>
- Ayakannu, T., Taylor, A. H., Willets, J. M., & Konje, J. C. (2014). The evolving role of the endocannabinoid system in gynaecological cancer. *Human Reproduction Update*. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv022>
- Bagavandoss, P., & Grimshaw, S. (2010). Temporal and spatial distribution of the cannabinoid receptors (CB 1, CB2) and fatty acid amide hydroxylase in the rat ovary. *Anatomical Record*. <https://doi.org/10.1002/ar.21181>
- Barchi, M., Innocenzi, E., Giannattasio, T., Dolci, S., Rossi, P., & Grimaldi, P. (2020). Cannabinoid receptors signaling in the development, epigenetics, and tumours of male germ cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms21010025>
- Basavarajappa, B. S., Shivakumar, M., Joshi, V., & Subbanna, S. (2017). Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. In *Journal of Neurochemistry*. <https://doi.org/10.1111/jnc.14098>
- Blake, R. E. (2007). Leiomyomata uteri: Hormonal and molecular determinants of growth. In *Journal of the National Medical Association*.
- Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. In *Journal of Ethnopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
- Bovolin, P., Cottone, E., Pomatto, V., Fasano, S., Pierantoni, R., Cobellis, G., & Meccariello, R. (2014). Endocannabinoids are involved in male vertebrate reproduction: Regulatory mechanisms at central and gonadal level. In *Frontiers in Endocrinology*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00054>
- Brighton, P. J., Marczyklo, T. H., Rana, S., Konje, J. C., & Willets, J. M. (2011). Characterization of the endocannabinoid system, CB 1 receptor signalling and desensitization in human myometrium. *British Journal of Pharmacology*, 164(5), 1479–1494. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01425.x>
- Bulun, S. E., & Longo, D. L. (2013). Review: Uterine fibroids. In *The New England Journal of*

*Medicine.*

- Bulun, S. E., Simpson, E. R., & Word, R. A. (1994). Expression of the cyp19 gene and its product aromatase cytochrome p450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.3.8126151>
- Cecconi, S., Rapino, C., Di Nisio, V., Rossi, G., & Maccarrone, M. (2020). The (endo)cannabinoid signaling in female reproduction: What are the latest advances? *Progress in Lipid Research*, 77(November 2019), 101019. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.101019>
- Cristino, L., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 16(1), 9–29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>
- Donnez, J., & Dolmans, M. M. (2016). Uterine fibroid management: From the present to the future. *Human Reproduction Update*. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw023>
- Flake, G. P., Andersen, J., & Dixon, D. (2003). Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: A review. In *Environmental Health Perspectives*. <https://doi.org/10.1289/ehp.5787>
- Fraguas-Sánchez, A. I., Martín-Sabroso, C., & Torres-Suárez, A. I. (2018). Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. In *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bph.14331>
- Gorzalka, B. B., & Dang, S. S. (2012). Minireview: Endocannabinoids and gonadal hormones: Bidirectional interactions in physiology and behavior. *Endocrinology*, 153(3), 1016–1024. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1643>
- Grauso, F., De Franciscis, P., Schiattarella, A., Autiero, R., Lannino, G. R., Zizolfi, B., Perone, C., Labriola, D., & Messalli, E. M. (2019). A review on the role of the endocannabinoid system in the gynecological malignancy. In *Italian Journal of Gynaecology and Obstetrics*. <https://doi.org/10.14660/2385-0868-122>
- Guida, M., Ligresti, A., De Filippis, D., D'Amico, A., Petrosino, S., Cipriano, M., Bifulco, G., Simonetti, S., Orlando, P., Insabato, L., Nappi, C., Sardo, A. D. S., Di Marzo, V., & Iuvone, T. (2010). The levels of the endocannabinoid receptor CB2 and its ligand 2-arachidonoylglycerol are elevated in endometrial carcinoma. *Endocrinology*. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0883>
- Hillard, C. J. (2015). Endocannabinoids and the endocrine system in health and disease. In *Endocannabinoids*. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_11)
- Hillard, C. J. (2018). Circulating Endocannabinoids: From Whence Do They Come and Where are They Going? *Neuropsychopharmacology*, 43(1), 155–172. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.130>
- Hillard, C. J., Beatka, M., & Sarvaideo, J. (2017). Endocannabinoid signaling and the

- hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Comprehensive Physiology*.  
<https://doi.org/10.1002/cphy.c160005>
- Jové, M., Gatiús, S., Yeramian, A., Portero-Otin, M., Eritja, N., Santacana, M., Colas, E., Ruiz, M., Pamplona, R., & Matias-Guiu, X. (2016). Metabotyping human endometrioid endometrial adenocarcinoma reveals an implication of endocannabinoid metabolism. *Oncotarget*. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10564>
- Maccarrone, M., Rapino, C., Francavilla, F., & Barbonetti, A. (2021). Cannabinoid signalling and effects of cannabis on the male reproductive system. In *Nature Reviews Urology*.  
<https://doi.org/10.1038/s41585-020-00391-8>
- Manta, L., Suciú, N., Toader, O., Purcărea, R. M., Constantin, A., & Popa, F. (2016). The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. In *Journal of medicine and life*
- Messalli, E. M., Grauso, F., Luise, R., Angelini, A., & Rossiello, R. (2014). Cannabinoid receptor type 1 immunoreactivity and disease severity in human epithelial ovarian tumors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.04.004>
- Nielsen, J. E., Rolland, A. D., Rajpert-De Meyts, E., Janfelt, C., Jørgensen, A., Winge, S. B., Kristensen, D. M., Juul, A., Chalmel, F., Jégou, B., & Skakkebaek, N. E. (2019). Characterisation and localisation of the endocannabinoid system components in the adult human testis. *Scientific Reports*, 9(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49177-y>
- Patel, S., Roelke, C. T., Rademacher, D. J., Cullinan, W. E., & Hillard, C. J. (2004). Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0638>
- Risinger, J. I., Maxwell, G. L., Chandramouli, G. V. R., Jazaeri, A., Aprelikova, O., Patterson, T., Berchuck, A., & Barrett, J. C. (2003). Microarray analysis reveals distinct gene expression profiles among different histologic types of endometrial cancer. *Cancer Research*.
- Scorticati, C., Fernández-Solari, J., De Laurentiis, A., Mohn, C., Prestifilippo, J. P., Lasaga, M., Seilicovich, A., Billi, S., Franchi, A., McCann, S. M., & Rettori, V. (2004). The inhibitory effect of anandamide on luteinizing hormone-releasing hormone secretion is reversed by estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0404366101>
- Shimomura, Y., Matsuo, H., Samoto, T., & Maruo, T. (1998). Up-Regulation by Progesterone of Proliferating Cell Nuclear Antigen and Epidermal Growth Factor Expression in Human Uterine Leiomyoma1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.  
<https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4879>
- Taylor, A. H., Tortolani, D., Ayakannu, T., Konje, J. C., & Maccarrone, M. (2021). (Endo)cannabinoids and gynaecological cancers. *Cancers*.  
<https://doi.org/10.3390/cancers13010037>

- Velasco, G., Sánchez, C., & Guzmán, M. (2016). Anticancer mechanisms of cannabinoids. In *Current Oncology*. <https://doi.org/10.3747/co.23.3080>
- Walker, O. L. S., Holloway, A. C., & Raha, S. (2019). The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. *Journal of Ovarian Research*, *12*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0478-9>