



ALTERACIONES EN LA MOTILIDAD COLÓNICA ASOCIADAS A QUIMIOTERAPIA ANTITUMORAL. TOXICIDAD NEURONAL Y PAPEL DEL SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO (BECA AEG 2021)

David Benítez Álvarez¹, Mirella Jiménez^{2,3}, Ana Bagüés Arias^{1,4,5}, Pedro Majano^{2,6}, Luis Felipe Barragán del Caz¹, Blanca Silván Ros¹, Laura López Gómez^{1,4}, José Antonio Uranga Ocio^{1,4}, Francisca Molina Jiménez^{2,6}, Jennifer Fernández-Pacheco Esteban^{2,6}, Magdalena Adrados⁷, Carlos Cerdán Santacruz⁸, Javier García-Septiem⁸, Cecilio Santander Vaquero^{2,3,6,9} y Raquel Abalo Delgado^{1,4,5,10,11}

¹Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos (URJC), Alcorcón. ²Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid. ³Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Motilidad Digestiva. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ⁴Grupo de Investigación de Alto Rendimiento en Fisiopatología y Farmacología del Aparato Digestivo (NeuGut), URJC, Alcorcón. ⁵Unidad de I+D+i asociada al Instituto de Química Médica, IQM (CSIC), Madrid. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ⁷Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ⁸Servicio de Cirugía general, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ⁹Universidad Autónoma de Madrid. ¹⁰Grupo de Trabajo de Ciencias Básicas en Dolor y Analgesia de la Sociedad Española del Dolor, Madrid. ¹¹Grupo de Trabajo de Cannabinoides de la Sociedad Española del Dolor, Madrid.

Resumen

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es hoy en España el tumor maligno más frecuente y la segunda causa de muerte relacionada con cáncer. La quimioterapia (QT), uno de sus tratamientos, puede ocasionar alteraciones en la motilidad colónica. En modelos animales, el sistema endocannabinoide (SEC) está implicado en las alteraciones de la motilidad gastrointestinal asociadas a algunos quimioterápicos. El objetivo de este trabajo (financiado por la Asociación Española de Gastroenterología, AEG 2021) fue evaluar las alteraciones que ocasiona la QT en la contractilidad de muestras de colon humano *in vitro* y determinar la implicación del SEC en ellas.

Métodos: Se obtuvieron muestras de colon (40 × 20 mm) de los bordes de la resección quirúrgica de pacientes intervenidos de CCR, tratados previamente con QT (QT) o no (C). Una parte se reservó para el estudio anatomopatológico (hematoxilina/eosina, estructura general; azul de toluidina, células cebadas) e inmunohistoquímico (anti-CD3, linfocitos T; receptores CB1 y CB2 y receptores nucleares PPAR γ). Además, se obtuvieron tiras de musculatura lisa longitudinal (ML) y circular (MC) cuya contractilidad se estudió en baño de órganos. Para ello, se empleó estimulación eléctrica (EFS: 0,1-20 Hz) y acetilcolina (Ach: 10⁻⁸-10⁻⁵ M), en ausencia y presencia del agonista CB₁ ACEA (10⁻⁶ M) o del antagonista muscarínico atropina (10⁻⁶ M). Se evaluó la respuesta observada durante los 10 segundos de la EFS (respuesta ON) y la posterior al cese del estímulo (respuesta OFF), así como la amplitud fásica y tónica de la Ach (curva acumulativa). El estudio se realizó respetando los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, las recomendaciones de las guías de Buena Práctica Clínica, y la ley de Autonomía del paciente (41/2002) y contó con la aprobación del CEIM del HULP.

Resultados: Se evaluaron muestras de 8 pacientes C (5 hombres, 3 mujeres; 61-86 años) y 4 pacientes QT (3 hombres, 1 mujer; 61-85 años). Se observó una mayor actividad muscarínica de MC en QT que en C. En

ambos grupos, la atropina bloqueó casi totalmente las respuestas a Ach y la respuesta ON (pero no la OFF) a EFS. ACEA redujo las respuestas fásicas y tónicas a Ach de MC, de manera significativa en QT, y tendió a reducir las respuestas OFF de MC a EFS, más en QT. Solo en un paciente C se encontró una mucosa moderadamente ulcerada. La infiltración de inmunocitos fue relativamente baja, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. El marcaje para receptores CB2, de tipo nuclear y en la mucosa, pareció más intenso en QT que en C, mientras que el de los PPARg fue intenso en la mucosa de ambos grupos de pacientes.

Conclusiones: En el colon, las respuestas muscarínicas de MC, incrementadas por la QT previa, se atenúan por la activación CB1. Estos resultados alientan un estudio más profundo de la participación del SEC en las alteraciones producidas por la quimioterapia en la funcionalidad colónica.

Agradecimientos. BECA AEG 2021.