

## 6. Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro

MANUEL GUZMÁN  
E  
ISMAEL GALVE-ROPERH

### RESUMEN

La marihuana (*Cannabis sativa* L.) se ha empleado tanto médica como recreativamente desde hace muchos siglos. Sin embargo, la estructura química de sus componentes activos (los cannabinoides) no se dilucidó hasta los años 1960. Hoy en día sabemos que los cannabinoides actúan en el organismo a través de receptores específicos que son normalmente activados por una familia de moléculas endógenas denominadas endocannabinoides. Este sistema endocannabinoide regula críticamente la neurotransmisión en numerosas regiones del sistema nervioso central, actuando como una señal retroinhibidora para evitar el exceso de actividad presináptica. Estos y otros hallazgos han contribuido a una extraordinaria expansión en el conocimiento básico de cómo los (endo)cannabinoides actúan en nuestro organismo, así como al renacimiento del estudio tanto de sus propiedades terapéuticas como de sus acciones como sustancias de abuso.

**Palabras clave:** Cannabinoide. Receptor. Neuromodulación. Neurona. Glía.

### ABSTRACT

#### **Endocannabinoids: a new brain communication system**

Marijuana (*Cannabis sativa* L.) has been used both medicinally and recreationally for many centuries. However, the chemical structure of its active ingredients (the cannabinoids) was not elucidated until the 1960s. Nowadays we

know that cannabinoids act in the body via specific receptors that are normally engaged by a family of endogenous molecules termed endocannabinoids. This endocannabinoid system is a key regulator of neurotransmission in many areas of the central nervous system, acting as a feedback signal that prevents excessive presynaptic activity. These and other findings have contributed to a great expansion in the basic knowledge of how (endo)cannabinoids act in our body, as well as to the renaissance of the study of both their therapeutic properties and their drug-of-abuse actions.

**Keywords:** Cannabinoid. Receptor. Neuromodulation. Neuron. Glia.

## CANNABINOIDES

La marihuana (*Cannabis sativa* L.) es la única especie del reino vegetal que de manera bien establecida produce cannabinoides, una familia de moléculas bioactivas de la cual se conocen hoy en día más de setenta representantes diferentes (1). Aunque no se han estudiado con detalle las propiedades farmacológicas de la mayoría de estos compuestos, está ampliamente aceptado que el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC; Figura 1) es el más importante tanto por su alta abundancia en la planta como por su elevada potencia de acción (1, 2). Otros cannabinoides como el cannabinal y el cannabidiol pueden aparecer así mismo en niveles significativos en la planta y sus preparados, pero su potencia de acción es muy reducida. Desde los años 1990 sabemos que el THC ejerce su gran variedad de efectos, tanto en el sistema nervioso central como en distintas localizaciones periféricas del organismo, debido a que es similar a una familia de moléculas producida por numerosos animales, incluido el ser humano, y cuya

---

**Abreviaturas:** **AC**, adenilil ciclasa; **AEA**, *N*-araquidonoiletanolamina (anandamida); **2-AG**, 2-araquidonoilglicerol; **ATF-4**, factor activador de la transcripción 4 (*activating transcription factor 4*); **AMP**, adenosina 3',5'-monofosfato cíclico; **CHOP**, proteína homóloga a *CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) (C/EBP homologue protein)*; **DAG**, *sn*-1,2-diacilglicerol; **DAGL**, *sn*-1-diacilglicerol lipasa; **ERK**, quinasa regulada por señales extracelulares (*extracellular signal-regulated kinase*); **FAAH**, amidohidrolasa de ácidos grasos (*fatty acid amide hydrolase*); **GABA**, ácido  $\gamma$ -aminobutírico; **iR**, receptor ionotrópico; **JNK**, quinasa del extremo *N*-terminal de *c-Jun (c-Jun N-terminal kinase)*; **MAGL**, monoacilglicerol lipasa; **mR**, receptor metabotrópico; **NAPE**, *N*-acilfosfatidiletanolamina; **NMDA**, *N*-metil-D-aspartato, **NT**, neurotransmisor; **PKA**, proteína quinasa A; **PLC**, fosfolipasa C; **PLD**, fosfolipasa D; **RIM-1 $\alpha$** , molécula que interacciona con Rab3 1 $\alpha$  (*Rab3-interacting molecule-1*); **SM**, esfingomielina; **SMasa**, esfingomielinasa; **SPT**, serina palmitoiltransferasa; **THC**,  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol; **TRB3**, homólogo de la proteína *tribbles 3 (tribbles homologue 3)*; **VSCC**, canal de Ca<sup>2+</sup> sensible a potencial (*voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> channel*).

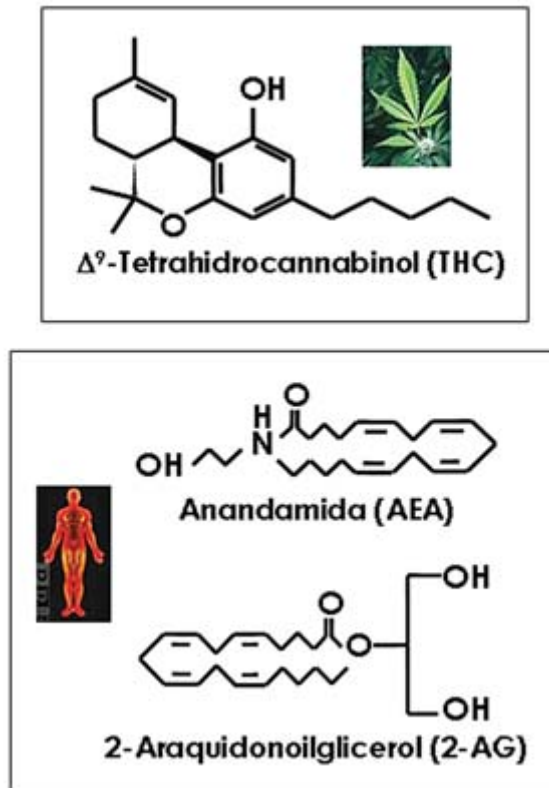


FIGURA 1. *Estructura química de los principales cannabinoides. Estructura química del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (principal fitocanabinoide) y la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (principales endocannabinoides).*

acción por tanto mimetiza. Estas moléculas se denominan por ello cannabinoides endógenos o endocannabinoides. Químicamente hablando se trata de derivados del ácido araquidónico, y la anandamida (*N*-araquidonoiletanolamina, AEA) (3) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (4,5) son sus principales representantes (Figura 1). Se han obtenido además en el laboratorio muy diversos análogos sintéticos de los cannabinoides naturales, tanto de la planta (fitocannabinoides) como de los endocannabinoides, que muestran una especificidad y potencia de acción mucho más elevadas, y entre cuyos representantes el WIN-55,212-2 y el HU-210 son quizás los actualmente más empleados como herramientas farmacológicas en la investigación sobre cannabinoides.

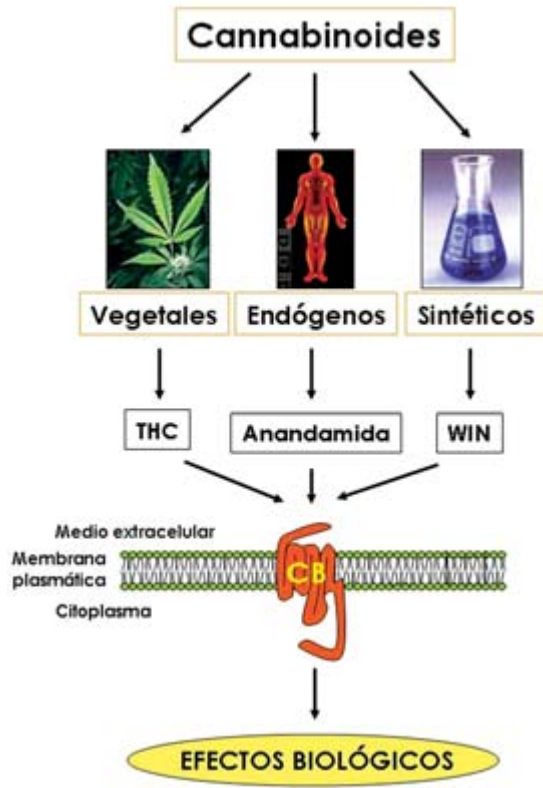


FIGURA 2. *Cannabinoides y sus receptores.* Los tres tipos de cannabinoides (vegetales, endógenos y sintéticos, cuyos ejemplos más representativos podrían ser THC, anandamida y WIN-55,212-2, respectivamente) se unen a los mismos receptores (receptores CB) en la superficie celular, y a través de ellos median sus efectos biológicos.

## RECEPTORES DE CANNABINOIDES

Al ser compuestos estrechamente relacionados entre sí, los cannabinoides tanto endógenos como de *C. sativa* y sintéticos actúan en el organismo mediante las mismas dianas moleculares. Se trata de receptores específicos localizados en la membrana plasmática de las células que se denominan receptores de cannabinoides o receptores CB (Figura 2) y de los cuales existen hoy en día dos tipos bien caracterizados molecular y farmacológicamente: el receptor de tipo 1 ó receptor CB<sub>1</sub> (6) y el receptor de tipo 2 ó receptor CB<sub>2</sub> (7). Es posible no obstante que existan en el organismo otros receptores, como GPR55 (8) o TRPV1 (9), que medien algunas ac-

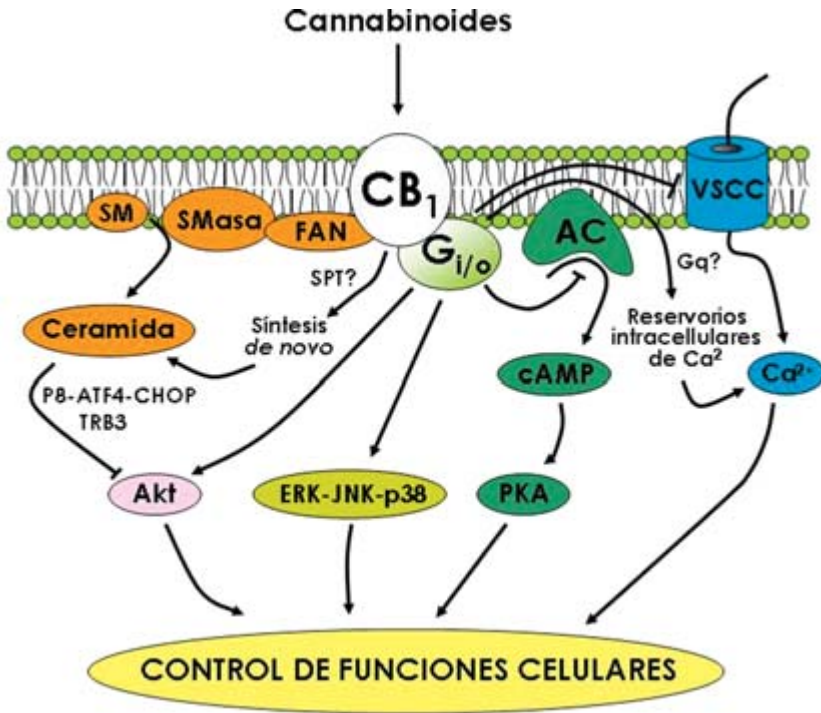


FIGURA 3. *Mecanismos de señalización acoplados al receptor CB<sub>1</sub> cannabinoide.* Los cannabinoides ejercen sus efectos a través de receptores acoplados a proteínas G, principalmente G<sub>i/o</sub>. En concreto, el receptor CB<sub>1</sub> cannabinoide regula una gran variedad de sistemas de señalización celular. Entre estos efectos se incluyen los siguientes: (i) la inhibición de la vía de la adenilil ciclasa (AC)-adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP)-proteína quinasa A (PKA); (ii) el control de la concentración citoplasmática de Ca<sup>2+</sup> libre, tanto por cierre de canales iónicos de membrana plasmática [por ejemplo canales de Ca<sup>2+</sup> sensibles a potencial (voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> channels, VSCC)] como por salida de Ca<sup>2+</sup> de reservorios intracelulares como el retículo endoplásmico (probablemente vía proteínas G<sub>q</sub>); (iii) la activación de cascadas de proteína quinasa activadas por mitógenos como ERK (quinasa regulada por señales extracelulares; extracellular signal-regulated kinase), JNK (quinasa del extremo N-terminal de c-Jun; c-Jun N-terminal kinase) y p38; (iv) la generación del esfingolípido ceramida a través de dos posibles mecanismos: la hidrólisis de esfingomielina (SM) vía activación de una esfingomielinasa (SMasa), con la posible participación de la proteína adaptadora FAN, y la síntesis de novo de ceramida, probablemente vía inducción de la serina palmitoiltransferasa (SPT); en las células tumorales, la acumulación de ceramida induce una respuesta de estrés de retículo endoplásmico que desencadena la inducción sucesiva de los factores de transcripción p8, ATF-4 (factor activador de la transcripción 4; activating transcription factor 4) y CHOP [proteína homóloga a CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP); C/EBP homologue protein] y de la pseudoquinasa TRB3 (homólogo de la proteína tribbles 3; tribbles homologue 3); (v) la modulación de la quinasa de supervivencia Akt, tanto directamente a través de la señalización dependiente de proteínas G<sub>i/o</sub> acopladas al receptor CB<sub>1</sub> como a través de la interacción con TRB3. Todos estos y otros mecanismos de señalización participan en el control de la funcionalidad celular por cannabinoides.

ciones de los (endo)cannabinoides. Los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> pertenecen a la principal clase de receptores del organismo (los receptores acoplados a proteínas G) y se acoplan principalmente a proteínas G<sub>i/o</sub>, aunque también se ha descrito que en algunas situaciones pueden señalizar vía proteínas G<sub>q</sub> (10, 11). A través de ambas, estos receptores modulan rutas de señalización intracelular de gran importancia como la vía de la adenilil ciclasa (AC)-adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP)-proteína quinasa A (PKA), cascadas de proteína quinasa activadas por mitógenos como ERK (quinasa regulada por señales extracelulares; *extracellular signal-regulated kinase*), la generación del esfingolípido ceramida y la vía de la quinasa Akt (10-12). Éstos y otros mecanismos de señalización, que se detallan en la Figura 3, participan en el control de la funcionalidad celular por el sistema endocannabinoide.

Como parece lógico suponer, únicamente los tejidos del organismo que poseen receptores específicos para cannabinoides son blanco de la acción de estos compuestos. En concreto, la mayor parte de los efectos de los cannabinoides, tanto sobre el sistema nervioso central como sobre diversas localizaciones periféricas, están mediados por el receptor CB<sub>1</sub>, inicialmente denominado «receptor central de cannabinoides» pero que hoy sabemos posee una localización muy ubicua. Este receptor es especialmente abundante en áreas del sistema nervioso central implicadas en el control de la actividad motora (ganglios basales, cerebelo), memoria y aprendizaje (corteza, hipocampo), emociones (amígdala), percepción sensorial (tálamo) y diversas funciones autónomas y endocrinas (hipotálamo, médula), lo que lógicamente explica que los endocannabinoides modulen estos procesos y que el consumo de marihuana interfiera con ellos (10, 11) (Figura 4). El receptor CB<sub>1</sub> está presente también en las terminales nerviosas periféricas que inervan tanto la piel como los tractos digestivo, circulatorio y respiratorio, así como en numerosos tejidos y órganos como endotelio vascular, hueso, testículo, útero, ojo, hígado y tejido adiposo.

El receptor CB<sub>2</sub>, inicialmente denominado «receptor periférico de cannabinoides», muestra una distribución más restringida que receptor CB<sub>1</sub>, y está fundamentalmente presente en el sistema inmune, tanto en células (por ejemplo, linfocitos y macrófagos) como en tejidos (por ejemplo, bazo, apéndice y ganglios). Se piensa por ello que este receptor está implicado en la modulación de la respuesta inmune por el sistema endocannabinoide (10, 13).

## SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Los endocannabinoides, junto con sus receptores y sistemas específicos de síntesis y degradación, constituyen en el organismo el denominado sistema en-

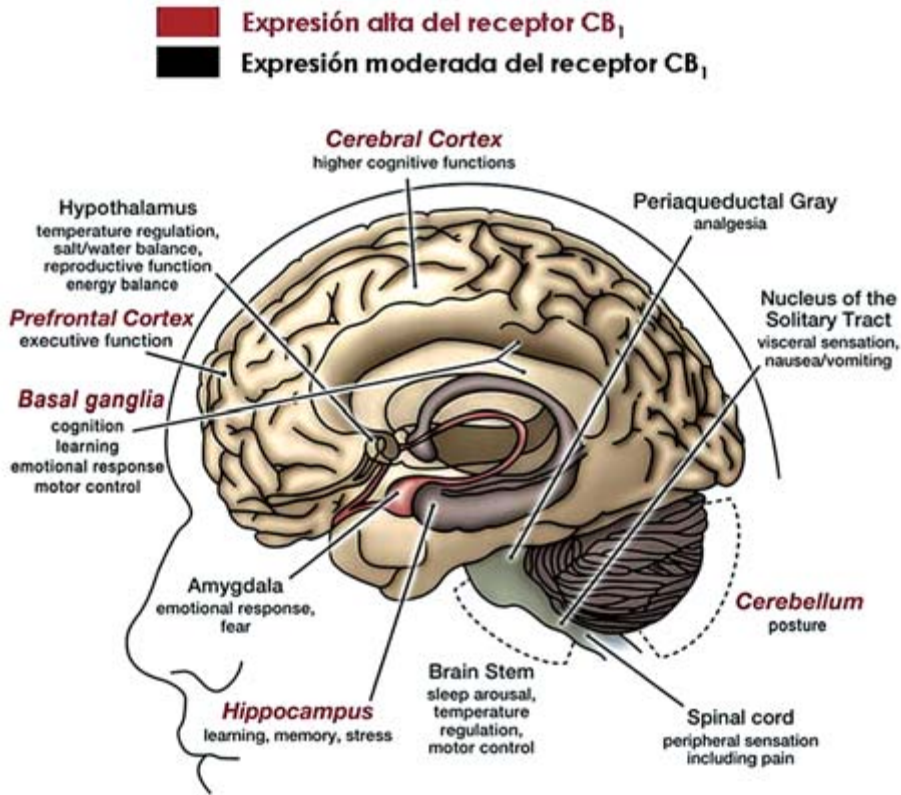


FIGURA 4. *Expresión del receptor CB<sub>1</sub> cannabinoide en distintas regiones del sistema nervioso central. El receptor CB<sub>1</sub> cannabinoide constituye uno de los receptores más abundantes del sistema nervioso central, y se halla expresado en muy distintos tipos de neuronas de prácticamente todas sus regiones. Es particularmente abundante en el hipocampo (donde controla los procesos de aprendizaje y memoria), la corteza (donde controla el procesamiento de información cognitiva), el cerebelo (donde controla la actividad motora) y los ganglios basales (donde controla el comportamiento motor y otros procesos muy diversos). Además, en la amígdala modula las emociones, en el tronco cerebral y la medula espinal controla la respuesta nociceptiva, en el sistema mesolímbico dopaminérgico participa en los procesos motivacionales y de recompensa, en el hipotálamo regula la ingesta, etc. Original disponible en <http://www.endocannabinoid.net>.*

docannabinoide o sistema cannabinoide endógeno. Este sistema (o al menos parte de sus componentes) aparece de forma altamente conservada en la gran mayoría de animales, al menos en todos los deuteróstomos, y su función hasta ahora mejor establecida es la de constituir un mecanismo de neuromodulación en el sistema nervioso central de los mamíferos (14, 15). Así, cuando se activan receptores de neurotransmisores en la membrana plasmática de una neurona

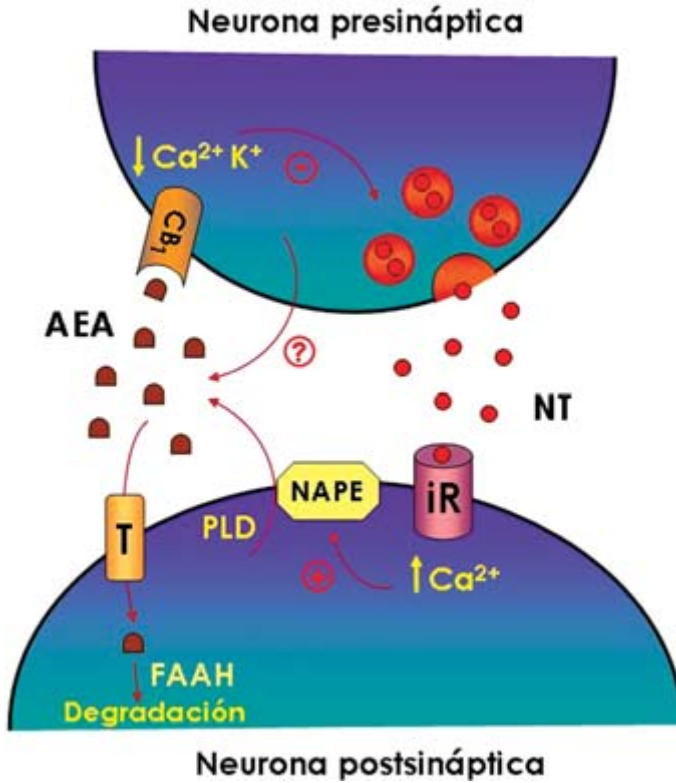


FIGURA 5. **Papel neuromodulador de la anandamida.** La ocupación de receptores postsinápticos de diversos neurotransmisores (NT), particularmente receptores ionotrópicos (iR) de glutamato, eleva la concentración citoplasmática de  $Ca^{2+}$  libre, lo cual induce (i) la activación de N-aciltransferasas que generan precursores fosfolipídicos de anandamida (AEA) como la N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE) y (ii) la subsecuente hidrólisis de NAPE por diversas lipasas, entre las que destaca una fosfolipasa D (PLD) de NAPE. Se ha descrito así mismo la localización presináptica de la NAPE-PLD, lo que implicaría la posible generación presináptica de AEA (señalada con interrogación). La AEA actúa sobre receptores  $CB_1$  presinápticos, que están acoplados al cierre de canales de  $Ca^{2+}$  sensibles a potencial y a la apertura de canales rectificadores de  $K^+$ . Ello hiperpolariza la membrana plasmática e inhibe la secreción de NTs. La acción de la AEA finaliza mediante la recaptura por un sistema de transporte de membrana (T) aún no completamente caracterizado y una familia de enzimas intracelulares entre las que destaca la amidohidrolasa de ácidos grasos (fatty acid amide hydrolase, FAAH), de localización preferentemente postsináptica y que degrada la AEA a ácido araquidónico y etanolamina. +, activación; -, inhibición.

postsináptica, ésta sintetiza precursores de endocannabinoides y los escinde para liberar a la hendidura sináptica endocannabinoides funcionalmente activos. Esto acontece, por ejemplo, tras la unión de algunos neurotransmisores como el glu-



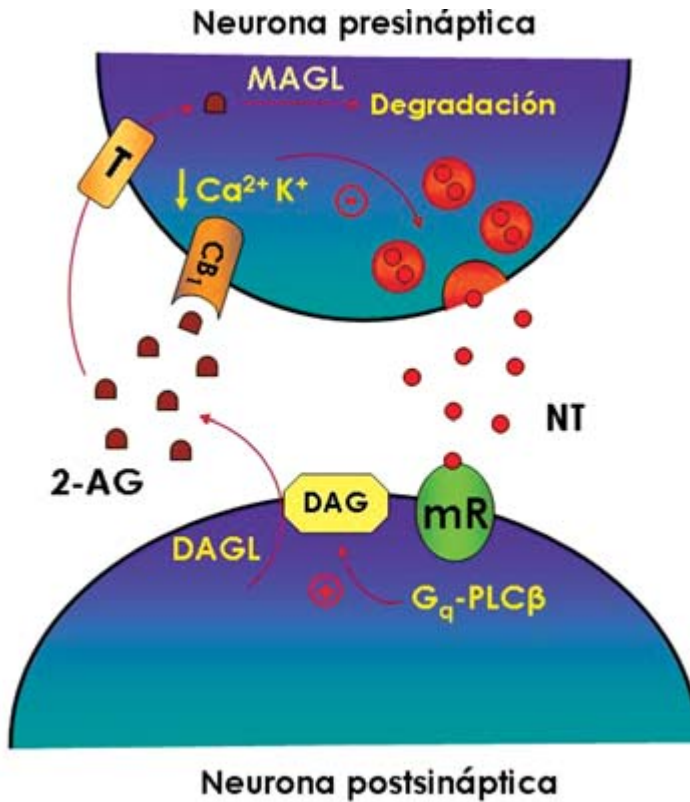


FIGURA 6. **Papel neuromodulador del 2-araquidonoilglicerol.** La ocupación de receptores postsinápticos de diversos neurotransmisores (NT), particularmente receptores metabotrópicos (mR) de glutamato, induce (i) la disociación de proteínas  $G_q$  heterotriméricas y (ii) la activación de la fosfolipasa  $C\beta$ , ( $PLC\beta$ ), que hidroliza precursores fosfolipídicos de membrana como el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato para rendir *sn*-1,2-diacilgliceroles (DAG), entre ellos los que poseen un grupo araquidonoilo en posición *sn*-2. Éstos son hidrolizados por la *sn*-1-diacilglicerol lipasa (DAGL) para generar 2-araquidonoilglicerol (2-AG). El 2-AG actúa sobre receptores  $CB_1$  presinápticos, que están acoplados al cierre de canales de  $Ca^{2+}$  sensibles a potencial y a la apertura de canales rectificadores de  $K^+$ . Ello hiperpolariza la membrana plasmática e inhibe la secreción de NTs. La acción del 2-AG finaliza mediante la recaptura por un sistema de transporte de membrana (T) aún no caracterizado y una familia de enzimas intracelulares entre las que destaca la monoacilglicerol lipasa (MAGL), de localización preferentemente presináptica y que degrada 2-AG a ácido araquidónico y glicerol. +, activación; -, inhibición.

tamato a sus receptores ionotrópicos o metabotrópicos. Los endocannabinoides actúan entonces como mensajeros químicos retrógrados, esto es, se unen a receptores  $CB_1$  de la neurona presináptica, lo que conlleva por ejemplo que se dificulte la entrada de iones  $Ca^{2+}$  (por cierre de canales de  $Ca^{2+}$  sensibles a po-

tencial; VSCCs, *voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> channels*) y se facilite la salida de iones K<sup>+</sup> (por la apertura de canales rectificadores de K<sup>+</sup> sensibles a proteínas G). Ello impide la despolarización de la membrana y los procesos exocitosis, y así se bloquea la liberación de neurotransmisores como el glutamato o el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). La acción neuromoduladora de los endocannabinoides finaliza mediante su recaptura celular a través de sistemas de transporte de membrana plasmática y su posterior degradación intracelular, que corre a cargo de una variada familia de lipasas entre las cuales la amidohidrolasa de ácidos grasos (*fatty acid amide hydrolase*, FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL) son las mejor caracterizadas para la AEA y el 2-AG, respectivamente. En las Figuras 5 y 6 se detallan las características de los procesos de señalización retrógrada en los que participan la AEA y el 2-AG.

El receptor CB<sub>1</sub> cannabinoide es en general uno de los tipos de receptores más altamente expresados en el sistema nervioso central y, en concreto, el receptor presináptico acoplado a proteínas G más abundante en el cerebro adulto, hallándose presente en muy distintos tipos de neuronas de prácticamente todas las regiones de este órgano (Figura 4). La localización presináptica del receptor CB<sub>1</sub> cannabinoide fue mostrada por vez primera en terminales axonales de interneuronas hipocámpales, y hoy en día se conocen numerosos ejemplos de otras neuronas GABAérgicas (por ejemplo, corticales y estriatales), así como glutamatérgicas (por ejemplo, corticales, hipocámpales, hipotalámicas y cerebelares) o de vías subcorticales ascendentes (por ejemplo, terminales colinérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas), que expresan altas cantidades de receptores CB<sub>1</sub> presinápticos (15). Aunque el resultado global de la activación de dichos receptores es la retroinhibición de la liberación de neurotransmisores y la consiguiente atenuación de la transmisión sináptica, el curso temporal en el que tiene lugar este proceso divide los efectos de los endocannabinoides sobre la plasticidad sináptica en dos grandes tipos, que pueden además poseer distintas implicaciones patofisiológicas (16). Así, la depresión sináptica a corto plazo se inicia muy rápidamente (< 1 s) y su duración es muy corta (s-min), mientras que la depresión sináptica a largo plazo requiere periodos más largos de inducción (s-min) y su duración es más larga (h). Aunque ambos procesos están mediados por la activación de receptores CB<sub>1</sub> presinápticos, los mecanismos señalizadores responsables de cada uno de ellos son diferentes. Así, la depresión a corto plazo suele implicar la inhibición de canales de Ca<sup>2+</sup> y la apertura de canales de K<sup>+</sup> en la membrana plasmática (Figuras 5 y 6), mientras que la depresión a largo plazo depende de la inhibición de la vía AC-cAMP-PKA (Figura 3) y consecuentemente de la inactivación de algunas proteínas blanco de esta ruta como RIM-1 $\alpha$  (molécula que interacciona con Rab3 1 $\alpha$ ; *Rab3-interacting molecule-1 $\alpha$* ).

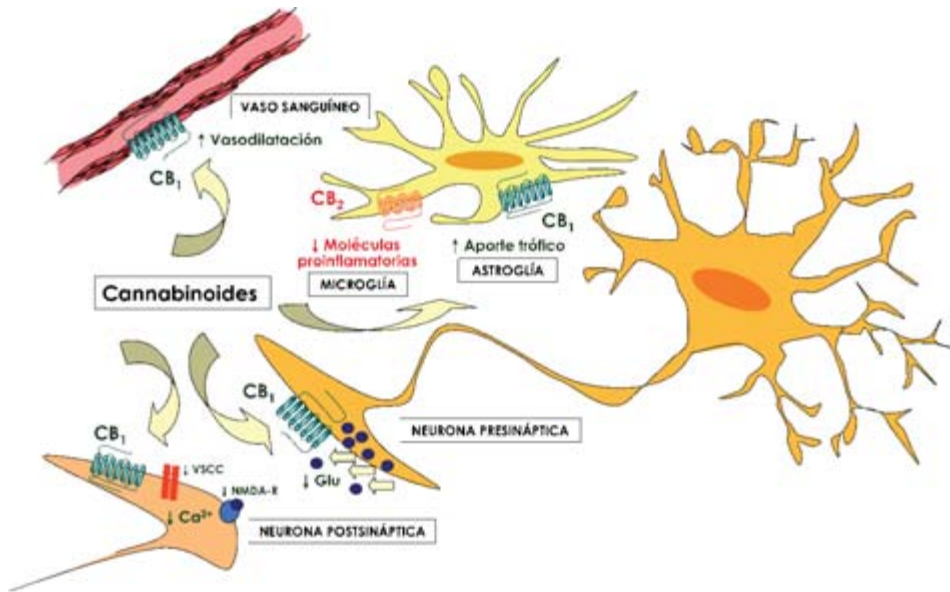


FIGURA 7. *Expresión de receptores cannabinoides en distintas localizaciones celulares del sistema nervioso central.* Los endocannabinoides actúan como mensajeros retrógrados y controlan a través de receptores CB<sub>1</sub> presinápticos la liberación de neurotransmisores como el glutamato (ver más detalles en las Figuras 5 y 6). Se ha descrito además la existencia de receptores CB<sub>1</sub> postsinápticos, cuya activación inhibiría la actividad de canales de Ca<sup>2+</sup> sensibles a potencial (voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> channels, VSCC) y de receptores ionotrópicos de glutamato (tipo N-metil-D-aspartato, NMDA). Los receptores CB<sub>1</sub> se expresan también en astrocitos, donde podrían controlar el aporte de nutrientes a las neuronas, así como en células del endotelio vascular, donde su activación induce vasodilatación. Por último, los receptores CB<sub>2</sub> cannabinoides se expresan en células de microglía, donde median la inactivación de dichas células y por tanto un descenso en la liberación de moléculas proinflamatorias. Figura original cortesía del Prof. Javier Fernández-Ruiz y la Dra. Sara González (Universidad Complutense de Madrid).

Además de esta localización característica en terminales presinápticas, se ha descrito la existencia de receptores CB<sub>1</sub> en neuronas postsinápticas, cuya activación inhibiría la actividad de VSCCs y de receptores ionotrópicos de glutamato (tipo N-metil-D-aspartato, NMDA) (Figura 7). En el cerebro los receptores CB<sub>1</sub> se expresan también en astrocitos, donde podrían controlar el aporte de nutrientes a las neuronas y mediar procesos de intercomunicación sináptica entre ambos tipos de células, así como en células del endotelio vascular, donde su activación induce vasodilatación. Por último, los receptores CB<sub>2</sub> cannabinoides se expresan en células de microglía, donde median la inactivación de dichas células y por tanto un descenso en la liberación de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo que conlleva a su vez una atenuación de la respuesta inflamatoria.

nuación de los procesos neuroinflamatorios (17, 18) (Figura 7). Todos estos efectos complementan la acción de mensajeros retrógrados que ejercen los cannabinoides sobre la plasticidad sináptica y la funcionalidad neuronal.

El sistema endocannabinoide no sólo se expresa en el sistema nervioso adulto, sino que también lo hace en el cerebro en desarrollo, en el cual evidencia un patrón de distribución «atípico», ya que, por ejemplo, durante etapas prenatales los receptores CB<sub>1</sub> abundan en células progenitoras neurales y en proyecciones axonales que conforman áreas de sustancia blanca (19, 20). Estudios recientes sugieren que, durante el desarrollo cerebral, el sistema endocannabinoide controla procesos esenciales como la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia de células neurales, así como la elongación y fasciculación de axones y la formación de conexiones sinápticas durante el establecimiento de los patrones morfogenéticos del sistema nervioso (20). Una reminiscencia de ese papel del sistema endocannabinoide durante el desarrollo podría ser su presencia y actividad funcional en células progenitoras residentes en regiones neurogénicas del cerebro adulto como la zona subventricular y el giro dentado del hipocampo (21).

## **POSIBLES APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS CANNABINOIDES**

La marihuana y sus preparados se han empleado en medicina desde hace al menos cincuenta siglos. Además, los descubrimientos recientes en el conocimiento del sistema endocannabinoide han contribuido al renacimiento del estudio de sus posibles propiedades terapéuticas, lo que constituye hoy en día un campo de amplio debate científico y clínico (22, 23). Con base en la demostración de la función moduladora que los endocannabinoides ejercen sobre numerosas funciones cerebrales, se ha sugerido el potencial terapéutico que la manipulación farmacológica de sus niveles o la administración de agonistas cannabinoides (bien fitocannabinoides, bien cannabinoides sintéticos) podría tener en el tratamiento de diversas patologías que afectan al sistema nervioso. En algunas de estas enfermedades ya se ha podido poner de manifiesto que existen cambios en la expresión de receptores cannabinoides y/o en los niveles de endocannabinoides en ciertas zonas del cerebro, lo que justificaría el estudio farmacológico de este sistema (22, 23). Por ejemplo, y de forma general, los cannabinoides ejercen efectos analgésicos que los harían de utilidad en el tratamiento del dolor (24). También podrían ser útiles en el tratamiento de los procesos de neuroinflamación, en la que su administración permitiría paliar algunas consecuencias típicas de dichos desórdenes (18). Hoy en día sabemos ade-

más que, bajo determinadas circunstancias, los cannabinoides son capaces de proteger a las neuronas frente a diversas situaciones de daño, lo que podría tener interés para el tratamiento de episodios de daño cerebral agudo y quizás de enfermedades neurodegenerativas (25, 26). Su participación en los procesos de memoria y aprendizaje hace pensar que los cannabinoides podrían ser de utilidad en trastornos como la extinción de memorias aversivas en situaciones de estrés post-traumático (27). Análogamente, la presencia de receptores de cannabinoides en regiones del sistema límbico y el hipotálamo anterior permitiría que en este caso el bloqueo de dichos receptores pueda ser una aproximación farmacológicamente relevante en el tratamiento de trastornos alimentarios y metabólicos (28) y de fenómenos compulsivos relacionados con la adicción a drogas (29, 30).

A pesar de todo ello, la utilización clínica de los cannabinoides y otros compuestos que afectan a la señalización cannabínérgica es hoy en día bastante restrictiva. En la actualidad se permite en algunos países la prescripción de cápsulas de THC (Marinol®) y del cannabinoide sintético nabilona (Cesamet®), así como la dispensa de marihuana medicinal, para inhibir la náusea y el vómito y estimular el apetito en pacientes de sida o cáncer tratados con agentes quimioterapéuticos emetógenos (12, 31). Entre otros posibles usos de los cannabinoides, cuyo estudio se encuentra en su mayoría en fase III de ensayos clínicos, podríamos destacar el tratamiento del dolor (el Sativex®, un aerosol oro-mucosal que contiene THC y cannabidiol, ha sido registrado recientemente en Canadá para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la esclerosis múltiple y el dolor oncológico resistente a opioides) (32), la atenuación de los trastornos del movimiento (espasmos y temblores) asociados a la esclerosis múltiple (32) y la recuperación neurológica posterior a un traumatismo craneal (33). Por otro lado, un antagonista selectivo de los receptores CB<sub>1</sub> (Acomplia®) ha sido aprobado en la Unión Europea como tratamiento adyuvante (junto con la dieta y el ejercicio físico) de la obesidad (34). En la Figura 8 se detallan los medicamentos hoy en día disponibles basados en cannabinoides y el estado de las principales investigaciones clínicas sobre estos compuestos.

No debemos olvidar en cualquier caso que, aunque los cannabinoides sean sustancias bastante seguras en el contexto de su aplicación clínica, su uso médico está en parte dificultado por sus efectos psicoactivos no deseados, entre los que se incluyen los de tipo afectivo (euforia), somático (somnia, descoordinación motora), sensorial (alteraciones en la percepción temporal y espacial, desorientación) y cognitivo (lapsos de memoria, confusión) (23, 35). Aunque dichos efectos secundarios puedan ser transitorios y estar dentro de los márgenes



EFFECTO	POSIBLE APLICACIÓN TERAPÉUTICA (fase)
Inhibición de la emesis y estimulación del apetito	Quimioterapia de cáncer y sida (Marinol, Cesamet y marihuana medicinal aprobados)
Analgesia	Dolor (fase III con THC; Sativex aprobado)
Hipomotilidad y antiespasticidad	Esclerosis múltiple (fase III con THC y Sativex)
Neuroprotección	Traumatismo craneal e ictus (fase III con dexamabinol)
Inhibición de la ingesta y aumento del catabolismo	Obesidad (Acomplia aprobado)

FIGURA 8. *Posibles aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides.* El efecto terapéutico mejor establecido hoy en día de los cannabinoides es la inhibición de la náusea y el vómito en pacientes de cáncer y sida tratados con agentes quimioterapéuticos. Los cannabinoides también pueden aumentar el apetito, inhibir el dolor, atenuar los trastornos del movimiento (espasmos y temblores) asociados a enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple y quizás ser agentes neuroprotectores. Por otro lado, el bloqueo de los receptores CB<sub>1</sub> podría ser de utilidad terapéutica en el tratamiento de la obesidad y trastornos metabólicos.

aceptados para otros medicamentos, está claro que al menos para determinados pacientes y patologías sería deseable diseñar cannabinoides que carecieran de acciones psicotrópicas. Puesto que éstas dependen de los receptores CB<sub>1</sub> centrales, la opción más lógica es evitar la activación de dichos receptores (siempre que la patología en cuestión lo haga viable). Así, se está intentando diseñar compuestos que se unan selectivamente al receptor CB<sub>2</sub> o compuestos que no atraviesen la barrera hematoencefálica y por tanto no alcancen el sistema nervioso central (22, 23). Por otro lado, la administración a animales de experimentación de inhibidores de la degradación (recaptura o hidrólisis intracelular) de endocannabinoides ha permitido conseguir la elevación de los niveles de estos compuestos en contextos espacio-temporales restringidos y de esta manera la inducción de efectos bradiquinésicos, ansiolíticos o analgésicos sin efectos se-

cundarios notorios (36). Este tipo de compuestos no ha sido aún objeto de ensayos clínicos.

La comunidad científica se encuentra hoy en día en un punto en el cual se ha acumulado un conocimiento relativamente bueno de cómo actúan molecularmente los (endo)cannabinoides en el organismo y de cuáles pueden ser algunas de sus aplicaciones terapéuticas más inmediatas. Sin embargo, es necesario llevar a cabo investigación básica más profunda y ensayos clínicos más exhaustivos para comprender más sólidamente la función biológica y relevancia terapéutica de estos nuevos mensajeros químicos de nuestro organismo.

## AGRADECIMIENTOS

La investigación de nuestro grupo está actualmente financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto SAF2006-00918), la Comunidad de Madrid (proyecto SAL2006/261) y la Universidad Complutense de Madrid (proyecto 950344). Agradecemos a todos nuestros compañeros de laboratorio su excelente labor y constante apoyo.

## REFERENCIAS

- (1) PERTWEE, R.G. (2008) The diverse CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Br. J. Pharmacol.* 153: 199-215.
- (2) GAONI, Y. Y MECHOULAM, R. (1964) Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 86: 1646-1647.
- (3) DEVANE, W.A.; HANUS, L.; BREUER, A.; PERTWEE, R.G.; STEVENSON, L.A.; GRIFFIN, G.; GIBSON, D.; MANDELBAUM, A.; ETINGER, A. Y MECHOULAM, R. (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 258: 1946-1949.
- (4) MECHOULAM, R.; BEN SHABAT, S.; HANUS, L.; LIGUMSKY, M.; KAMINSKI, N.E.; SCHATZ, A.R.; GOPHER, A.; ALMOG, S.; MARTIN, B.R.; COMPTON, D.R.; PERTWEE, R.G.; GRIFFIN, G.; BAYEWITCH, M.; BARG, J. Y VOGEL, Z. (1995) Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* 50: 83-90.
- (5) SUGIURA, T.; KONDO, S.; SUKAGAWA, A.; NAKANE, S.; SHINODA, A.; ITOH, K.; YAMASHITA, A. Y WAKU, K. (1995) 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 215: 89-97.

- (6) MATSUDA, L.A.; LOLAIT, S.J.; BROWNSTEIN, M.J.; YOUNG, A.C. Y BONNER, T.I. (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 346: 561-564.
- (7) MUNRO, S.; THOMAS, K.L. Y ABU SHAAR, M. (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 365: 61-65.
- (8) PERTWEE, R.G. (2007) GPR55: a new member of the cannabinoid receptor clan? *Br. J. Pharmacol.* 152: 984-986.
- (9) STAROWICZ, K.; CRISTINO, L. Y DI MARZO, V. (2008) TRPV1 receptors in the central nervous system: potential for previously unforeseen therapeutic applications. *Curr. Pharm. Des.* 14: 42-54.
- (10) HOWLETT, A.C.; BARTH, F.; BONNER, T.I.; CABRAL, G.; CASELLAS, P.; DEVANE, W.A.; FELDER, C.C.; HERKENHAM, M.; MACKIE, K.; MARTIN, B.R.; MECHOULAM, R. Y PERTWEE, R.G. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev.* 54: 161-202.
- (11) MACKIE, K. (2008) Signaling via CNS cannabinoid receptors. *Mol. Cell. Endocrinol.* 286: S60-S65.
- (12) GUZMÁN, M. (2003) Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer* 3: 745-755.
- (13) KLEIN, T.W. (2005) Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.* 5: 400-411.
- (14) PIOMELLI, D. (2003) The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat. Rev. Neurosci.* 4: 873-884.
- (15) KATONA, I. Y FREUND, T.F. (2008) Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat. Med.* 14: 923-930.
- (16) CHEVALEYRE, V.; TAKAHASHI, K.A. Y CASTILLO, P.E. (2006) Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu. Rev. Neurosci.* 29: 37-76.
- (17) FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; ROMERO, J.; VELASCO, G.; TOLÓN, R.M.; RAMOS, J.A. Y GUZMÁN, M. (2007) Cannabinoid CB<sub>2</sub> receptor: a new target for controlling neural cell survival? *Trends Pharmacol. Sci.* 28: 39-45.
- (18) BAKER, D.; JACKSON, S.J. Y PRYCE, G. (2007) Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis. *Br. J. Pharmacol.* 152: 649-654.
- (19) FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; BERRENDERO, F.; HERNÁNDEZ, M.L. Y RAMOS, J.A. (2000) The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci.* 23: 14-20.
- (20) HARKANY, T.; GUZMÁN, M.; GALVE-ROPERH, I.; BERGHUIS, P.; DEVI, L.A. Y MACKIE, K. (2007) The emerging functions of endocannabinoid signaling during CNS development. *Trends Pharmacol. Sci.* 28: 83-92.



- (21) GALVE-ROPERH, I.; AGUADO, T.; PALAZUELOS, J. Y GUZMÁN, M. (2007) The endocannabinoid system and neurogenesis in health and disease. *Neuroscientist*. 13: 109-114.
- (22) MACKIE, K. (2006) Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 46: 101-122.
- (23) PACHER, P.; BATKAI, S. Y KUNOS, G. (2006) The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 58: 389-462.
- (24) HOHMANN, A.G. Y SUPLITA, R.L. (2006) Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *AAPS J.* 8: E693-E708.
- (25) MECHOULAM, R. Y SHOHAMI, E. (2007) Endocannabinoids and traumatic brain injury. *Mol. Neurobiol.* 36: 68-74.
- (26) GALVE-ROPERH, I.; AGUADO, T.; PALAZUELOS, J. Y GUZMÁN, M. (2008) Mechanisms of control of neuron survival by the endocannabinoid system. *Curr. Pharm. Des.* 14: 2279-2288.
- (27) LUTZ, B. (2007) The endocannabinoid system and extinction learning. *Mol. Neurobiol.* 36: 92-101.
- (28) JESUDASON, D. Y WITTEIT, G. (2008) Endocannabinoid system in food intake and metabolic regulation. *Curr. Opin. Lipidol.* 19: 344-348.
- (29) MALDONADO, R.; VALVERDE, O. Y BERRENDERO, F. (2006) Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci.* 29: 225-232.
- (30) COLOMBO, G.; ORRÙ, A.; LAI, P.; CABRAS, C.; MACCIONI, P.; RUBIO, M.; GESSA, G.L. Y CARAI, M.A. (2007) The cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor antagonist, rimonabant, as a promising pharmacotherapy for alcohol dependence: preclinical evidence. *Mol. Neurobiol.* 36: 102-112.
- (31) SLATKIN, N.E. (2007) Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: beyond prevention of acute emesis. *J. Support. Oncol.* 5: 1-9.
- (32) SMITH, P.F. (2007) Symptomatic treatment of multiple sclerosis using cannabinoids: recent advances. *Expert Rev. Neurother.* 7: 1157-1163.
- (33) MAAS, A.I.; MURRAY, G.; HENNEY, H.; KASSEM, N.; LEGRAND, V.; MANGELUS, M.; MUIZELAAR, J.P.; STOCCHETTI, N.; KNOLLER, N. Y PHARMOS TBI INVESTIGATORS (2006) Efficacy and safety of dexanabinol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol.* 5: 38-45.
- (34) WRIGHT, S.M.; DIKKERS, C. Y ARONNE, L.J. (2008) Rimonabant: new data and emerging experience. *Curr. Atheroscler. Rep.* 10: 71-78.
- (35) IVERSEN, L. (2005) Long-term effects of exposure to cannabis. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 69-72.
- (36) DI MARZO, V. (2008) Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat. Rev. Drug Discov.* 7: 438-455.