

## BASES FUNCIONALES DEL SISTEMA ENDOCANABINOIDE EN EL HUMANO

\* Dr. Arturo Chi Maimó. 190 Núm. 42308 entre 23 y 25. Reparto Tessie. Santiago de las Vegas. Ciudad de La Habana. [achim@infomed.sld.cu](mailto:achim@infomed.sld.cu)

\*\*Reynier Sardiñas Velázquez. Calle 100 Núm. 5123 entre 51 y 53 Marianao. Ciudad de La Habana.

\*\*\*Reynier Vargas Kindelán. 108 Núm. 4567 entre 45 y 47. Marianao. Ciudad de La Habana.

\*\*\*\*Mario Baró Garmendía. 13 Núm. 7412 entre 74 y 76. Playa Ciudad de La Habana.

\*Especialista Primer y Segundo Grados en Fisiología Normal y Patológica.

\*\*Alumno de 4to. Año de Licenciatura en Enfermería.

\*\*\*Alumno de 4to. Año de Licenciatura en Enfermería.

\*\*\*\*Alumno de 4to. Año de Licenciatura en Enfermería.

### RESUMEN

Dada la vinculación del sistema endocanabinoide al fenómeno de adicción a la marihuana y el hecho de no contemplarse en las disciplinas curriculares de las carreras de Medicina y Licenciatura en Enfermería en nuestro país, se revisan en este trabajo, las bases funcionales del sistema endocanabinoide en el Hombre. Tras describir las características de los ligandos endógenos naturales (anandamida, el 2-araquinodilglicerol (2-AG) y la oleamida), se explica el mecanismo por el cual estos ligandos interactúan con los receptores endocanabinoides CB1 y CB2. Además, teniendo en cuenta los resultados de investigaciones recientes se ejemplifican algunas acciones fisiológicas de los endocanabinoides, el descubrimiento de agonistas y antagonistas de sus receptores y su posible uso en el tratamiento de algunas enfermedades.

**Palabras Clave:** Anandamida. 2-araquinodilglicerol. Canabinoides. Endocanabinoides. Marihuana. Oleamida.

### INTRODUCCION

Los preparados de la planta *Cannabis Sativa*, como la marihuana o el hachís, se encuentran entre las drogas de abuso, cuyo consumo está más extendido entre la población humana, especialmente, en edades jóvenes. El delta-9-tetrahidrocanabinol (D9-THC) es el más potente de los compuestos químicos de esta planta. Se estima que un cigarrillo de marihuana contiene aproximadamente 2% de este compuesto y es el que induce los diversos efectos "placenteros" y "no placenteros" que provoca en los humanos. [1](#)

Estudios realizados durante los últimos 14 años han demostrado la existencia de un sistema canabinoide endógeno o endocanabinoide, que constituye el substrato morfofuncional sobre el que actúa la marihuana vegetal en el organismo humano. Este sistema formado por sustancias endógenas y receptores acoplados a mecanismos intracelulares está vinculado con diversos procesos fisiológicos y patológicos como los fenómenos de adicción y tolerancia a la *Cannabis Sativa*. [2](#)

A pesar de la importancia de este sistema, los aspectos relacionados con el papel que tiene en la fisiología humana no están contemplados en las disciplinas curriculares correspondientes al plan de estudio de las carreras médicas en nuestro país. De ahí, la necesidad de abordar esta temática, pues le permitiría al personal de la salud comprender sobre bases científicas la adicción a la marihuana, su prevención y tratamiento; así como los posibles usos terapéuticos de los canabinoides.

## DESARROLLO

### *1.-Características de los ligandos naturales del sistema endocanabinoide.*

Se han identificado tres ligandos endógenos naturales del sistema endocanabinoide: la araquidoniletanolamida o anandamida, el 2-araquidilglicerol (2-AG) (2-5) y la oleamida. [3-7](#). Los dos primeros son derivados del ácido araquidónico y el último del ácido oleico. Se han descrito otras sustancias con propiedades cannabinoides pertenecientes al grupo de las aciletanolamidas saturadas y monoinsaturadas, como la palmitiletanolamida y la oleiletanolamida. Este grupo de sustancias ha sido poco estudiado. [8](#)

La anandamida fue descrita por el grupo de Mechoulam en 1992, [5](#) aislándola del cerebro del cerdo. La llamaron anandamida, derivando su nombre de la palabra en sánscrito *ananda*, que quiere decir bendición interna, y amida de sus características químicas.

La anandamida se sintetiza de la hidrólisis provocada por la fosfolipasa D de un precursor de membrana (N-araquidonilfosfatidiletanolamina), y es liberada al medio extracelular y recaptada por un sistema transportador presente en las neuronas y en las células gliales. [9](#) Una vez dentro de la célula es degradada por la acción de una hidrolasa específica para amidas de ácidos grasos. [9](#) Sin embargo, no se conoce la distribución de las neuronas que producen anandamida, lo que ha limitado hasta ahora el conocimiento de la función concreta de este endocanabinoide en los procesos cerebrales en los que ha sido implicado.

El 2-araquidilglicerol es sintetizado por la fosfolipasa C que actúa sobre el fosfatidilinositol (4,5)-bifosfato, y genera diacilglicerol (DAG), el cual es convertido en 2-AG por la lipasa DAG. El 2-AG también puede producirse a partir de lisofosfolípidos y de triacilgliceroles. [1, 10](#)

### *2.-Mecanismo de acción de los ligandos naturales sobre los receptores endocannabinoides.*

Este sistema canabinoide endógeno está formado por, al menos, dos tipos de receptores acoplados a proteínas que unen GTP, llamados CB1 (presentes principalmente en el sistema nervioso) y CB2 (presente principalmente en el sistema inmune). [7, 10](#) Los genes que codifican estos receptores se encuentran en el cromosoma 6, [11](#) para el CB1 y en el cromosoma 1 para el CB2. [12](#)

Aunque se ha sugerido que los ligandos endógenos tendrían cierta selectividad por los diferentes subtipos de receptores para cannabinoides, lo cierto es que pueden unirse y activar ambos subtipos indistintamente. [10](#)

La activación de los receptores CB1 induce la disminución de AMPc, por lo que se ha supuesto que a través de una proteína G1 inhiben a la adenilciclasa. También se ha determinado que la activación del CB1 activa canales de potasio e inhibe los canales L, N, y P/Q de calcio.

Asimismo, activa la cascada de la cinasa, regulada por señales extracelulares (ERK). [4](#)

Los efectos de los endocannabinoides sobre los receptores CB2 son menos conocidos aunque se plantea que la activación de estos receptores también inhibe la producción de AMPc y activa la MAPK. [1, 4](#)

### *3.-Agonistas y antagonistas sintéticos de los cannabinoides.*

Se han desarrollado diferentes agonistas y antagonistas de los endocannabinoides.

Los agonistas se caracterizan por presentar:

A Una mayor estabilidad metabólica que la anandamida. (Ej: R -metanandamida). [13](#)

B Acción selectiva sobre los receptores CB2; por lo tanto, carecen de efectos psicotrópicos, pero sí de efectos periféricos como reducción de la presión arterial, inhibición de la motilidad intestinal, acción antiinflamatoria y analgésica a nivel periférico (Ej: HU -308 o JWH-133). [14](#)

C Mejor solubilidad acuosa, lo que deberá favorecer las formas de administración de estos compuestos, cuyo carácter altamente hidrofóbico limitaba su uso terapéutico. (Ej: 0 -1057). [14](#)

Por su parte, otros compuestos sintetizados recientemente se comportan como inhibidores del transportador de endocannabinoides, como el AM404 [15](#) o el VDM11, [16](#) potenciando la acción de éstos en aquellos procesos cuya finalización implica un sistema de recaptación. Otros inhiben la actividad de la amidohidrolasa, como el AM374, [17](#) que también prolonga la actividad endocanabinoide. Estos compuestos podrían ser útiles en aquellas enfermedades en las que se ha demostrado una pérdida de actividad endocanabinoide, y al actuar prolongando la presencia de los ligandos endógenos se minimizan los efectos psicotrópicos que se observan con el uso de agonistas directos CB1. [14](#)

También se han desarrollado antagonistas selectivos de los receptores CB1 y CB2 capaces de bloquear las acciones *in vivo* e *in vitro* de los cannabinoides y que serían útiles en aquellas disfunciones en las que se postula una hiperactividad del sistema endocanabinoide. [18](#), [19](#)

#### 4.-Acciones fisiológicas de los endocannabinoides.

En general, puede decirse que el sistema endocanabinoide tiene un papel modulador en diferentes procesos fisiológicos. Diversas investigaciones han mostrado que los endocannabinoides pueden causar:

- a) Disminución de la actividad motora somática. [20](#), [21](#)
- b) Deterioro de la consolidación de la memoria. [21](#), [22](#)
- c) Analgesia. [14](#), [23](#), [24](#)
- d) Influye en el desarrollo cerebral. [25](#), [26](#)
- e) Aumento de la ingesta de alimentos. [20](#)
- f) Facilitación de la conducta sexual. [20](#)
- g) Hipotermia. [20](#)
- h) Inhibición del reflejo del vómito. [27](#)
- i) Somnolencia. [20](#)
- J) Hipotensión arterial. [14](#), [28-30](#)
- k) Disminución de la motilidad intestinal. [14](#), [31](#)
- l) Efectos antiinflamatorios. [14](#)

#### 5.-Uso terapéutico de los endocannabinoides.

Algunas investigaciones se han dirigido hacia el estudio de algunas sustancias presentes en el cannabis, en concreto el canabinol y algunos derivados, que pueden resultar útiles en el tratamiento de la artritis reumatoide, el glaucoma y el asma bronquial. [31](#) Además, se han analizado cómo la anandamida y otros cannabinoides endógenos, que son transferidos de la madre al lactante a través de la leche, pueden tener un importante papel en la estimulación del apetito de los recién nacidos y en la conducta alimentaria de adultos. [32](#)

Otras de las posibles aplicaciones de algún derivado de los endocannabinoides puede ser su empleo para tratar los astrogliomas malignos, un tipo de tumor cerebral para el que no existe tratamiento alguno. El equipo de Manuel Guzmán, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Biología de la Universidad Complutense de Madrid, logró demostrar *in vivo* que la administración de dos cannabinoides distintos --THC (natural) o WIN-55,212-2, sintético y más potente-- era capaz de eliminar las células tumorales cerebrales en ratas al inducir la apoptosis. [32](#)

Tanto la localización de los receptores cannabinoides en el centro del cerebro como los resultados obtenidos en estudios en animales sugieren que los cannabinoides pueden ser efectivos en el tratamiento de trastornos del movimiento. Es más, ensayos clínicos de un número limitado de pacientes muestran evidencias de que los cannabinoides son útiles en el tratamiento de los tics del síndrome de la Tourette y otros trastornos motores como la distonía. [33](#)

Sólo existen casos aislados que hayan investigado los efectos clínicos de los cannabinoides en la distonía y la enfermedad de Parkinson. [32](#), [33](#) Los estudios realizados han permitido concluir que:

- A) Los endocannabinoides mejoran los síntomas de distonía.
- B) El tratamiento con drogas antiparkinsonianas (agonistas de receptores dopaminérgicos) produce una mejoría en los síntomas parkinsonianos, al mismo tiempo, que se reduce el alto nivel de los endocannabinoides presentes en esta enfermedad.
- C) Los antagonistas de los endocannabinoides podrían ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, todavía no se ha investigado el efecto de los antagonistas en el tratamiento de esta enfermedad.

## CONCLUSIONES

--El sistema endocanabinoide tiene un papel importante en el organismo humano, pues es capaz de modular diferentes procesos fisiológicos vitales e ntre los que se encuentra la función nerviosa, inmune, cardiovascular y digestiva.

--El estudio de las bases funcionales de este sistema amplía los conocimientos sobre la

fisiopatología de numerosos trastornos.

-- Aunque en fase experimental, el uso de los cannabinoides abre nuevos horizontes en el tratamiento de algunas enfermedades tumorales, autoinmunes y neurológicas.

## ABSTRACT

Given the link the endocannabinoid system to the addiction phenomenon to the marijuana and the fact that it is not being contemplated in the curricular disciplines of the careers of Medicine and Licentiate in Nursing in our country, the functional bases of the endocannabinoid system in the human are revised in this work. After describing the characteristics of the natural endogenous ligands (anandamide, the 2-araquinodilglicerol (2-AG) and the oleamide), the mechanism by which these ligands act with the endocannabinoid receptors CB1 and CB2 is explained. Also, taking into account the results of recent investigations some physiologic actions of the endocannabinoids are exemplified, the discovery of agonists and antagonists of their receptors and their possible use in the treatment of some illnesses.

**Key words:** Anandamide. 2-araquinodilglicerol. Cannabinoids. Endocannabinoids. Marijuana. Oleamide

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.* 1999; 58: 315 -348.
- 2 Fernández-Ruiz J, González S, Cebeira M, Ramos JA. Bases moleculares y farmacológicas de la tolerancia/dependencia a cannabinoides. *Conductas Adictivas.* nov 2001; 1(1): 5 -8.
- 3 Fride E, Mechulam R. Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide, a brain constituent. *Eur J Pharmacol.* 1993; 231: 313 -314.
- 4 Felder CC, Joyce KE, Briley EM *et al.* Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptor. *Mol Pharmacol.* 1995; 48: 443 -450.
- 5 Devane WA, Hanus L, Breuer A *et al.* Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992; 258: 1945-1949.
- 6 Lerner RA, Siuzdak G, Próspero-García O, Henriksen SJ, Boger DL, Cravatt BF. Cerebrodiene: a brain lipid isolated from sleep-deprived cats. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1994; 91: 9505-9508.
- 7 Cravatt BF, Próspero-García O, Siuzdak G, Henriksen SJ, Boger DK, Lerner RA. Chemical characterization of a family of brain lipids that induce sleep. *Science.* 1995; 268: 1506 -1509.
- 8 Di Marzo V, Bissonot T, De Petrocellis L, Melck D, Martin BR. Cannabimimetic fatty acid derivatives: the anandamide family and other endocannabinoids. *Curr Med Chem.* 1999; 6: 721 -44.
- 9 Giuffrida A, Beltramo M, Piomelli D, Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology. *J Pharm Exp Ther.* 2001; 298: 7 -14.
- 10 Howlett AC, Pharmacology of cannabinoid receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1995; 35: 607-634.
- 11 Hoeme MR, Caenazzo L, Martínez MM. Genetic and physical mapping of the human cannabinoid receptor gene to chromosome 6q14 -q15. *New Biologist.* 1991; 3:880-885.

- 12 Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365: 61-65.
- 13 Abadji V, Lin S, Taha G, Griffin G, Stevenson LA, Pertwee RG, Makriyannis A, (R) -methanandamide: a chiral novel anandamide possessing higher potency and metabolic stability. *J Med Chem*. 1994; 37: 1889-1893.
- 14 Pertwee RG, Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol. Ther* 1997; 74:129-80.
- 15 Khanolkar AD, Abadji V, Lin S, Hill WA, Taha G, Abouzid K, Meng Z, Fan P, Makriyannis A, Head analogs of arachidonylethanolamide, the endogenous cannabinoid ligand. *J Med Chem*. 1996; 39: 4515-4519.
- 16 De Petrocellis L, Bisogno T, Davis JB, Pertwee RG, Di Marzo V, Overlap between the ligand recognition properties of the anandamide transporter and the VR1 vanilloid receptor: inhibitors of anandamide uptake with negligible capsaicin-like activity. *FEBS Lett*. 2000; 483: 52-56.
- 17 Gifford AN, Bruneus M, Lin S, Goutopoulos A, Makriyannis A, Volkow ND, Gately SJ, Potentiation of the action of anandamide on hippocampal slices by the fatty acid amide hydrolase inhibitor, palmitylsulphonyl fluoride (AM374). *Eur J Pharmacol* .1999; 383: 9-14.
- 18 Rinaldi-Carmona M, Barth F, Héaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, Martinez S, Maruani J, Néliat G, Caput D, Ferrara P, Soubrie P, Brelière JC, Le Fur G, SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett*. 1994; 350: 240-244.
- 19 Rinaldi-Carmona M, Barth F, Millan J, Derocq JM, Casellas P, Congy C, Oustic D, Sarran M, Bouaboula M, Calandra B, Portier M, Shire D, Brelière JC, Le Fur G, SR 144528, the first potent and selective antagonist of the CB2 cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998; 284: 644-650.
- 20 García OP, Méndez M, Martínez M, Navarro L. Los endocannabinoides y el sueño. *Vigilia Sueño*. 2001; 13(2): 177-186.
- 21 Romero J, Lastres-Becker I, de Miguel R, Berrendero F, Ramos JA, Fernández-Ruiz JJ, The endogenous cannabinoid system and the basal ganglia: biochemical, pharmacological and therapeutic aspects. *Pharm Ther* 2001; 287: 545-551.
- 22 Hampson RE, Deadwyler SA, Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sci*. 1999; 65: 715-723.
- 23 Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM, Tsou K, The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci*. 1999; 65: 665-673.
- 24 Kelly S, Chapman V. Selective Cannabinoid CB1 Receptor Activation Inhibits Spinal Nociceptive Transmission In Vivo. *J Neurophysiol* Dec. 2001; 86: 3061-3064.
- 25 Fernández-Ruiz JJ, Berrendero F, Hernández ML, Ramos JA, The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci*. 2000; 23: 14-20.
- 26 Auclair N, Otani S, Soubrie P, Crepel F. Cannabinoids Modulate Synaptic Strength and Plasticity at Glutamatergic Synapses of Rat Prefrontal Cortex Pyramidal Neurons. *J Neurophysiol*. Jun 2000; 83: 3287-3293.

27 Van Sicke MD, Oland LD, Mackie K, Davison JS, Sharkey KA. THC selectively acts on CB1 receptors in specific regions of dorsal vagal complex to inhibit emesis in ferrets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003; 283: G566-G576.

28 Seagard J, Dean C, Patel S, Rademacher D, Hopp F, Schmeling W, Hillard C. Anandamide Content and Interaction of Endocannabinoid/GABA Modulatory Effects in the NTS on Baroreflex-Evoked Sympathoinhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Nov 2003; 115-122.

29 Rademacher D, Patel S, Hopp F, Dean C, Hillard C, Seagard J. Microinjection of a cannabinoid receptor antagonist into the NTS increases baroreflex duration in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* May 2003; 284: H1570-1576.

30 Mukhopadhyay S, Chapnick B, Howiet A. Anandamide-induced vasorelaxation in rabbit aortic rings has two components: G protein dependent and independent. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Jun 2002; 282: H2046-2054.

31 Storr M, Sibaev A, Marsicano G, Lutz B, Schuzdziarra V, Timmermans JP, All escher HD. Cannabinoid receptor type 1 modulates excitatory and inhibitory neurotransmission in mouse colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Jun 2004; 286: G110-117.

32 Nuevas perspectivas en el uso terapéutico de los endocannabinoides. [en línea] 19 de octubre 2000 [fecha de acceso 11 de enero de 2003]; Disponible en URL <http://www.diariomedico.com/home.html>.

33 Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JPR, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology.* 2001; 57:2108-2111.