

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro

Manuel Guzmán

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Universidad Complutense de Madrid



Biografía Resumen

Manuel Guzmán (Madrid, 1963) es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad Complutense de Madrid y actual Secretario de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. Licenciado y Doctor en Ciencias Biológicas por dicha universidad, su investigación pre- y postdoctoral dentro y fuera de nuestro país se centró en el estudio del metabolismo de lípidos. A finales de los años 1990 comenzó una nueva línea de investigación centrada en el estudio de cómo los compuestos activos del cannabis (los cannabinoides) actúan en el cerebro, con especial énfasis en las bases moleculares de dicha acción y en comprender cómo estos compuestos afectan a la generación y supervivencia de las células neurales. Dicho trabajo ha permitido caracterizar nuevos efectos y mecanismos de actuación de los receptores cannabinoides, así como sugerir posibles implicaciones fisiopatológicas derivadas de ellos.

La marihuana se ha empleado tanto médica como recreativamente desde hace muchos siglos. Durante los últimos años hemos ido conociendo las propiedades de los receptores cannabinoides y sus ligandos endógenos (los endocannabinoides), así como los procesos biológicos que éstos controlan. Ello ha supuesto un extraordinario auge de este campo de la Neurofarmacología.

Summary

Marijuana has been used both medicinally and recreationally for many centuries. During the last years we have got to know the properties of cannabinoid receptors and their endogenous ligands (the endocannabinoids), as well as the biological processes that these molecules control. This has allowed a significant expansion of this area of Neuropharmacology.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

La marihuana (*Cannabis sativa* L.) produce una familia de compuestos activos que se agrupan bajo el término general de "cannabinoides", de los cuales se conocen aproximadamente 70 entidades químicas diferentes. Aunque no se han estudiado las propiedades farmacológicas de la mayoría de ellos, está ampliamente aceptado que el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) es el más importante tanto por su alta abundancia como por su elevada potencia de acción. Otros cannabinoides, como el cannabidiol y el cannabinol, pueden aparecer así mismo en altos niveles en la planta, pero su potencia de acción es más reducida. El THC ejerce una gran variedad de efectos, tanto en el sistema nervioso central como en distintas localizaciones periféricas, debido a que es similar a unas moléculas producidas por prácticamente todo los animales, incluido el ser humano. Estas moléculas se denominan por ello "cannabinoides endógenos" o "endocannabinoides", y la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) son sus principales representantes (ver figura).

Tanto los cannabinoides endógenos como los de *C. sativa* actúan mediante su unión a idénticos receptores específicos localizados en la superficie celular. Son los denominados "receptores cannabinoides", de los cuales se conocen hoy en día dos tipos diferentes: CB1 y CB2. Los efectos de los cannabinoides sobre el sistema nervioso central están mayoritariamente mediados por el ubicuo receptor CB1. Este receptor es especialmente abundante en áreas implicadas en el control de la conducta 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 el consumo de marihuana afecte a esos procesos. El receptor CB1 está también presente en muy diversas localizaciones periféricas como las terminales nerviosas periféricas y los tractos digestivo, reproductor, cardiovascular y respiratorio. Por el contrario, el receptor CB2 muestra una distribución más restringida, y está fundamentalmente presente en el sistema inmune, tanto en células (linfocitos, macrófagos, células dendríticas) como en tejidos (bazo, ganglios linfáticos, pudiendo estar implicado en la modulación de la respuesta inmune).

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

Los endocannabinoides, junto con sus receptores y sistemas específicos de síntesis, metabolización, transporte y degradación, constituyen en el organismo el denominado "sistema endocannabinoide". Este sistema, o al menos parte de sus componentes, aparece de forma altamente conservada en todos los vertebrados, y su función hasta ahora mejor establecida es la de constituir un mecanismo de neuromodulación en el sistema nervioso central. Así, cuando se ocupan y activan receptores de neurotransmisores en la membrana plasmática de una neurona 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 glutamato a sus receptores ionotrópicos o metabotrópicos. Los endocannabinoides actúan entonces como mensajeros químicos retrógrados uniéndose a receptores CB1 presinápticos, que median la inhibición de la entrada de iones Ca^{2+} (por cierre de canales de Ca^{2+} sensibles a potencial) y la facilitación de la salida de iones K^{+} (por apertura de canales rectificadores de K^{+}). Ello dificulta la despolarización de la membrana y los procesos de exocitosis, bloqueándose así la liberación de neurotransmisores como glutamato, GABA o acetilcolina, lo que afecta a su vez a procesos como aprendizaje, movimiento y memoria. La acción neuromoduladora de los endocannabinoides finaliza mediante su recaptura celular a través de sistemas de transporte de membrana y su posterior degradación intracelular por una serie de lipasas, entre las cuales la ácido graso amidohidrolasa y la monoacilglicerol lipasa son las mejor caracterizadas para la inactivación de la AEA y el 2-AG, respectivamente. Es de destacar que CB1 es uno de los receptores más altamente expresados en el sistema nervioso central y, en concreto, es el receptor presináptico acoplado a proteínas G más abundante en el cerebro adulto, lo cual apoya la idea de que el sistema endocannabinoide constituye la principal señal retroinhibidora que evita el exceso de actividad presináptica.

Estos avances recientes en el conocimiento del sistema endocannabinoide han contribuido al renacimiento del estudio de la neurobiología de la adicción y el potencial terapéutico de los cannabinoides. En este último sentido, ya se permite la prescripción de cápsulas de THC (Marinol®) y su análogo sintético nabilona (Cesamet®) para inhibir la náusea y el vómito y atenuar la caquexia en pacientes de sida o de cáncer tratados con quimioterapia, así como la de un aerosol oro-mucosal que contiene THC y cannabidiol (Sativex®) para el tratamiento del dolor oncológico y diversos síntomas (dolor neuropático, espasmos) asociados a la esclerosis múltiple. La comunidad científica se encuentra hoy en día en un punto en el cual se ha acumulado un conocimiento relativamente bueno de cómo actúan los (endo)cannabinoides en el organismo y de cuál puede ser su relevancia fisiopatológica. Sin embargo, es necesario llevar a cabo investigación básica más profunda y ensayos clínicos más exhaustivos para conocer detalles más precisos acerca de estos nuevos mensajeros químicos de nuestro organismo.

Referencias

1. Di Marzo, V. (2008) Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat. Rev. Drug Discov.* 7, 438-455.
2. Katona, I., Freund, T.F. (2008) Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat. Med.* 14, 923-930.
3. Mackie, K. (2006) Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 46, 101-122.
4. Pertwee, R.G. (2008) The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br. J. Pharmacol.* 153, 199-215.

Enlaces

1. Receptores cannabinoides (IUPHAR)
<http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyMenuForward?familyId=13>
2. Propiedades terapéuticas de los cannabinoides (GW Pharmaceuticals)
<http://www.gwpharm.com/r-and-d.aspx>

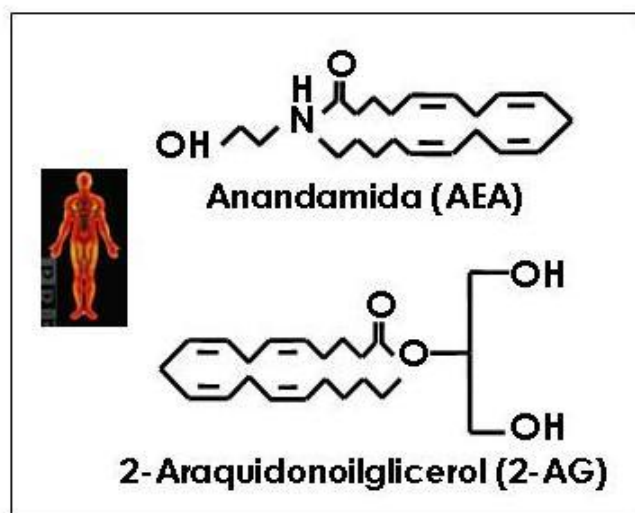
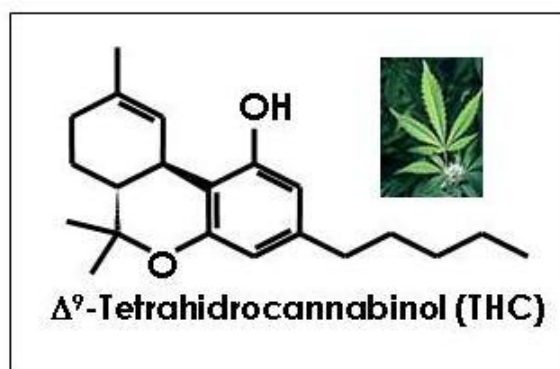


Figura- Estructura química del Δ^9 -tetrahydrocannabinol (principal cannabinoide de *C. sativa*) y la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (principales endocannabinoides)