

Endocannabinoides: la plantita interior

Edda Adler

Doctora en Química. Investigadora Superior del CONICET. Instituto de Investigaciones Farmacológicas. Junín 956, 5° piso. Buenos Aires 1113.
Email: eadler@ffyba.uba.ar

Introducción

El cannabis (marihuana o hashish) es un producto natural extraído de la planta del cáñamo, o *Cannabis sativa*, que ha sido usado con fines médicos o recreativos desde hace varios miles de años y que ha provocado grandes controversias tanto en el dominio público como en la investigación médica. Desde el punto de vista de su potencial uso terapéutico el cannabis posee efectos analgésicos, antieméticos y estimulantes del apetito.

En 1992, un grupo de investigadores de la Universidad Hebrea de Jerusalem describió que en el cerebro, y en varios tejidos periféricos, el organismo fabricaba una sustancia que se unía a iguales sitios receptores que el principal compuesto psicoactivo de la marihuana, o delta 9-tetrahidrocannabinol (THC). Este cannabinoide endógeno fue denominado anandamida, palabra sánscrita que significa portador de paz o de felicidad interna(7) y se encontró que era sintetizado en respuesta a un aumento de la actividad nerviosa o de la actividad física moderada, tal como cincuenta minutos de ejercicio en una cinta o en una bicicleta fija(22).

Aunque pueda parecer sorprendente que el organismo posea su propia "plantita interior" –tal como fuera planteado por uno de los personajes de la historieta Mafalda frente a un cartel de "prohibido pisar el césped"– no es el primer caso de sustancia psicoactiva presente tanto en mamíferos como en vegetales. Ejemplo de ello son los opioides, analgésicos endógenos que se unen a iguales sitios receptores que la morfina. Un hallazgo interesante es que la morfina y el THC tienen efectos analgésicos sinérgicos en voluntarios humanos para los componentes afectivos del dolor(20).

Los endocannabinoides y la dependencia a la droga

Estudios recientes han mostrado que el sistema endocannabinoide no sólo reproduce las acciones de la marihuana sino que además está involucrado en mecanismos neurobiológicos comunes para la adicción a varias drogas(14).

Resumen

En el cerebro, y en varios tejidos periféricos, el organismo fabrica una sustancia que se une a iguales sitios receptores que el principal compuesto psicoactivo de la marihuana, el delta 9-tetrahidrocannabinol (THC). El cannabinoide endógeno fue denominado anandamida sobre la base de la palabra sánscrita ananda, que significa portador de paz o de felicidad interna. La anandamida reproduce las acciones de la marihuana, se sintetiza en respuesta a la actividad física y está involucrada en mecanismos neurobiológicos comunes para la adicción a drogas. Los receptores cannabinoide CB1 y sus ligandos endógenos están presentes en áreas del cerebro relacionadas con el circuito de recompensa. El bloqueo de los receptores CB1 es anorexígeno, y está siendo empleado en la terapéutica de la obesidad. Por el contrario, la activación de los receptores CB1 estimula el apetito y también tiene propiedades antieméticas y analgésicas, que ameritan el estudio de su probable empleo terapéutico.

Palabras clave: Cannabinoides – Anandamida – Marihuana – Recompensa – Adicciones

ENDOCANNABINOIDS: THE INSIDE PLANT

Summary

An endogenous compound that binds to the same receptor sites activated by the main psychoactive constituent of marihuana, delta 9-tetrahydrocannabinol (THC), is synthesised in the brain and in several peripheral tissues. The endogenous cannabinoid was named anandamide on the basis of the sanscrit word ananda, that means bringer of inner bliss. Anandamide reproduces marihuana effects, is synthesised in response to physical activity, and is involved in neurobiologic mechanisms common to drug addiction. Cannabinoid CB1 receptors, and their endogenous ligands, are present in brain areas linked to reward circuits. The blockade of CB1 receptors causes anorexia and is being employed to treat obesity. On the contrary, activation of CB1 receptors has appetite stimulant, antiemetic and analgesic properties, that deserve to be studied for putative therapeutical uses.

Key words: Cannabinoids – Anandamide – Marihuana – Reward – Adictions

La adicción a drogas es un desorden crónicamente recurrente, caracterizado por cambios neurobiológicos que llevan a la búsqueda compulsiva y al consumo de la droga a pesar de sus consecuencias negativas. Las sustancias adictivas provocan inicialmente estados placenteros, tales como euforia o alivio de situaciones aflitivas. Su uso continuado induce cambios de adaptación en el sistema nervioso central, que llevan a la tolerancia, la dependencia física, la sensibilización, el deseo vehementemente y la reincidencia(1).

En términos generales todas las sustancias de abuso, entre ellas los opiodes, los cannabinoides, el etanol, la cocaína, las anfetaminas y la nicotina, interactúan con el así llamado sistema cerebral de recompensa, que consiste en un circuito de neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y del núcleo accumbens, así como de la porción del haz del cerebro medio que une estas dos áreas(9).

Las drogas que activan los circuitos de recompensa en el cerebro, y que tienen en consecuencia potenciales acciones adictivas, aumentan el tono y la descarga de las neuronas dopaminérgicas, son auto-administradas por animales de experimentación y provocan la recaída en la búsqueda de droga cuando se interrumpe su administración.

Los cannabinoides habían sido considerados distintos de otras drogas que activan al circuito de recompensa, pero hoy se sabe que actúan a nivel dopaminérgico en forma análoga a la de otras sustancias de abuso. En relación con ello, uno de los mayores avances conceptuales en el campo de la investigación de adicciones ha sido considerarlas como un desorden en la formación de hábitos que dependen de la dopamina(24), en el que los endocannabinoides parecerían estar implicados. La estimulación de receptores dopaminérgicos del tipo D2 estimula la liberación del endocanabinoide anandamida en el estriado dorsal de ratas, lo que sugiere una interacción funcional entre los sistemas endocanabinoide y dopaminérgico(12).

Los circuitos del hedonismo

Si el placer es el fin supremo de la vida, puede ser de inestimable valor conocer las bases moleculares del hedonismo. La recompensa y la motivación han sido extensamente estudiadas en el contexto del abuso de drogas. Estudios recientes han sugerido que la adicción a la comida y a las drogas pueden basarse en caminos neuronales que se superponen(4).

Las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, que surgen en el área tegmental ventral y se proyectan hacia el núcleo accumbens, son parte del circuito cerebral que parece jugar un papel central en la mediación de los efectos de refuerzo o de recompensa de las drogas de abuso y de la comida y en el que estarían también implicados sistemas no dopaminérgicos, tales como los serotoninérgicos, opioides y cannabinoides. De hecho el sistema serotoninérgico ha sido el blanco de numerosas drogas para tratar la depresión y la obesidad(21).

Opioides y cannabinoides

Se ha encontrado que la distribución de receptores cannabinoides y opiodes, así como de sus ligandos endógenos, tiene un patrón similar dentro de las áreas del cerebro relacionadas con el circuito de recompensa.

Un ejemplo prototípico de interacción entre opiodes y cannabinoides surge de estudios experimentales sobre la adicción al alcohol. Resultados obtenidos en ratas indican que los agonistas de receptores cannabinoides CB1 estimulan el consumo de alcohol y que este efecto es suprimido tanto por bloqueantes de receptores cannabinoides como por bloqueantes de receptores opiodes. La evidencia opuesta, es decir que bloqueantes cannabinoides interfieren con el aumento del consumo de alcohol provocado por la morfina, apoya la existencia de una unión funcional entre los sistemas opiodes y cannabinoides en el control de la ingesta de alcohol y abren el camino para una estrategia terapéutica efectiva para el alcoholismo, que consistiría en la combinación de antagonistas de receptores opiodes y cannabinoides(2).

Los cannabinoides y los aspectos hedónicos de la comida

La sobrealimentación puede ser considerada como una adicción causada por la desregulación del sistema cerebral de recompensa(4). A la luz del conocimiento de la participación del sistema endocanabinoide en ese circuito de recompensa(12), es entonces concebible que los endocannabinoides participen en las conductas frente al alimento.

La habilidad de la *Cannabis sativa* para aumentar el apetito se conoce desde hace siglos, aunque la investigación intensiva de sus mecanismos moleculares de acción haya comenzado recién en la década de 1960, cuando se caracterizó al THC como su principal componente activo. Una serie de estudios sistemáticos conducidos en humanos confirmaron que el consumo de cannabinoides estimulaba el apetito, con un efecto concomitante en la selección de comidas sabrosas(3) y llevaron a proponer un papel central del sistema endocanabinoide en la obesidad. De la relación entre endocannabinoides y aumento en el consumo de alimentos, surgió la idea de que el bloqueo de receptores CB1 podría ser empleado en la terapéutica de la obesidad(6).

Paradójicamente, los niveles plasmáticos del endocanabinoide anandamida están significativamente aumentados tanto en mujeres afectadas por anorexia nerviosa con reducción de su peso corporal, como en aquellas pacientes con episodios de atracones y aumento del peso corporal(16). Se ha propuesto que el aumento en los niveles plasmáticos de anandamida es un fenómeno inespecífico, que refleja adaptaciones compensatorias al estado de alteración de las conductas alimenticias (16). Aumentos de similar magnitud en los niveles plasmáticos de anandamida también han sido descriptos para condiciones psiquiátricas tales como la esquizofrenia(5, 11).

En estudios realizados en pacientes esquizofrénicos se encontró que durante la fase aguda de la enfermedad estaba elevado el tenor de endocannabinoides en la sangre(5) y en el líquido cefalorraquídeo(11) y se propuso que ello podría reflejar una adaptación compensatoria al estado patológico.

En cuanto al significado fisiopatológico de los niveles aumentados de anandamida tanto en la anorexia nerviosa como en los pacientes con episodios de atracones de comida, no es un hecho fácil de explicar. Dado que la anandamida tiene un efecto estimulante sobre la ingesta de alimento existe la posibilidad de que en los anoréxicos restrictivos los aumentos en los niveles del endocanabinoide representen una respuesta de adaptación para contrarrestar la conducta restrictiva, aumentando el impulso para comer.

Sin embargo, este intento no sería aparentemente exitoso en los pacientes con anorexia, dado que estarían presentes mecanismos psicológicos que sobrepasan a los mecanismos biológicos en la regulación de la ingesta(16). En los pacientes con atracones de comida, por el contrario, la potenciación inducida por los endocannabinoides en la inclinación para comer, podría ser una de las causas que conllevan al consecuente aumento del peso corporal. Precisamente ese concepto es el que ha llevado a introducir a un antagonista de receptores CB1, el rimonabant, para el manejo terapéutico de la obesidad mórbida.

Sistema endocanabinoide, obesidad y depresión

El rimonabant es el primer bloqueante de los receptores CB1 que ha sido desarrollado para el tratamiento de la obesidad, el tabaquismo y los factores de riesgo cardiometabólico. Después de un año de tratamiento, el rimonabant lleva a mayor pérdida de peso que la producida por un placebo y también tiene efectos significativos en la interrupción del hábito de fumar. Sin embargo, la ansiedad y la depresión se encuentran entre sus efectos colaterales primarios(10).

Aunque algunos autores han propuesto que los antagonistas de receptores CB1 tendrían un papel terapéutico en el trastorno depresivo mayor (25), estudios experimentales acerca de la neurobiología de la depresión han mostrado que el bloqueo ya sea genético o farmacológico de los receptores cannabinoides CB1, induce un estado que es análogo a la depresión melancólica(13).

Si bien los casos de depresión atípica, que presentan aumentos en la ingesta de comida y concomitante ganancia de peso, serían más compatibles con un estado hipercanabinoide que con la deficiencia endocanabinoidea propuesta para la depresión melancólica(13), la administración de antagonistas de receptores CB1 para el manejo terapéutico de la depresión debería ser encarada con cautela.

Uno de los síntomas centrales de la depresión, especialmente la depresión melancólica, es la anhedonia, caracterizada por una respuesta alterada a los estímulos de recompensa(23). Dado que los endocannabinoides parecen jugar un papel crítico en el circuito cerebral que se activa ante las experiencias gratificantes o de recompensa(12), el empleo de antagonistas de sus receptores no parecería ser tampoco el primer abordaje terapéutico para el manejo de la obesidad y debería estar restringido a pacientes con obesidad mórbida, en los que la ecuación riesgo-beneficio está a favor de su empleo, porque los factores de riesgo cardiometabólico asociados con la obesidad son atemperados con éxito por el bloqueante CB1.

sa(12), el empleo de antagonistas de sus receptores no parecería ser tampoco el primer abordaje terapéutico para el manejo de la obesidad y debería estar restringido a pacientes con obesidad mórbida, en los que la ecuación riesgo-beneficio está a favor de su empleo, porque los factores de riesgo cardiometabólico asociados con la obesidad son atemperados con éxito por el bloqueante CB1.

Conclusiones

En los últimos años ha habido un progreso significativo en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la acción de los cannabinoides, que ha llevado a considerarlos como posibles agentes terapéuticos para varias patologías. La investigación del potencial uso terapéutico de los cannabinoides comenzó en 1970, casi al mismo tiempo que la tintura de cannabis era retirada del mercado en el Reino Unido, fundamentalmente porque la mayor preocupación de las autoridades reguladoras era, en ese momento, la difusión del uso recreativo del cannabis(19).

En respuesta al creciente número de trabajos sobre los efectos analgésicos del cannabis y del THC en varios modelos experimentales, se comienzan a desarrollar análogos sintéticos del THC como potenciales analgésicos. Surgió también el interés por sus propiedades antieméticas y estimulantes del apetito y alrededor de 1980 se aprobó en el Reino Unido el uso del THC (dronabinol, Marinol) y de su análogo sintético (nabilone, Cesa-met), como fármacos para suprimir las náuseas y vómitos producidas por la quimioterapia y como estimulantes del apetito en enfermos con SIDA(19).

Más recientemente, se renovó el interés por usar los cannabinoides como analgésicos. En ese sentido el Sativex, que contiene dos productos aislados del cáñamo, el THC y el canabidiol, ha sido recientemente patentado en Canadá como un tratamiento adyuvante en el alivio del dolor neuropático y de la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple(19).

Como en el caso de la historia del uso terapéutico de los opioides, la investigación sobre el cannabis es materia de controversias legales y morales. El futuro de su empleo terapéutico depende del desarrollo de estrategias que permitan prevenir sus efectos tóxicos.

En ese sentido, y dado que la anandamida tiene un efecto hipotensor a través de mecanismos compensatorios de la homeostasis vascular(8, 15), constituye un promisorio enfoque la posibilidad alternativa de manipular los niveles de cannabinoides endógenos ya sea para aumentarlos, como en el caso de la hipertensión arterial, o para disminuirlos, como en el caso de la hipotensión provocada por el shock séptico(17). Finalmente, el hallazgo de que los efectos vasorelajantes de la anandamida dependen críticamente de la presencia de estrógenos, valida la participación del sistema endocanabinoide no sólo en mecanismos fisiológicos centrales, como los involucrados en el circuito cerebral vinculado con la recompensa, sino también en procesos periféricos, como los que afectan la regulación cardiovascular, que estarían afectados durante la menopausia y que podrían reinstaurarse por la terapéutica de reemplazo hormonal(18).

Se concluye que hay un promisorio, aunque controvertido futuro, en el campo de la investigación de los cannabinoides, que no debería estar limitado por prejuicios relacionados con el uso de la marihuana como sustan-

cia de abuso. El uso terapéutico de la morfina para el tratamiento del dolor es, por analogía, un ejemplo de la importancia de separar ambos conceptos en favor del bienestar del paciente ■

Referencias bibliográficas

1. Camí J, Farré M. Drug addiction. *The New England J Med* 2003; 349: 975-986.
2. Colombo G, Serra S, Vacca G, Carai MA, Gessa GL. Endocannabinoid system and alcohol addiction: pharmacological studies. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81: 369-380.
3. Cota D, Marsicano G, Lutz B, Vicennati V, Stalla GK, Pasqualli R, Pagotto U. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 289-301.
4. Cota D, Tschöp MH, Horvath TL, Levine AS: Cannabinoids, opioids and eating behavior: The molecular face of hedonism?. *Brain Res Reviews* 2006; 51: 85-107.
5. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signaling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis* 2003; 19:2-5.
6. De Vries TJ, Schoffelmeer AN. Cannabinoid CB1 receptors control conditioned drug seeking. *TRENDS Pharmacol Sci* 2005; 26:420-426.
7. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258:1946-1949.
8. García MC, Adler-Graschinsky E, Celuch SM. Role of CGRP and GABA in the hypotensive effect of intrathecally administered anandamide to anesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 532: 88-98.
9. Gardner EL. Endocannabinoid signaling system and brain reward: Emphasis on dopamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81:263-284.
10. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15:307-315.
11. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkötter J, Piomelli D. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:2108-2114.
12. Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Piomelli D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nature Neurosci* 1999;2: 358-363.
13. Hill MN, Gorzalka BB. Is there a role for the endocannabinoid system in the etiology and treatment of melancholic depression? *Behav Pharmacol* 2005; 16:333-352.
14. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *TRENDS Neurosci* 2006; 29: 225-232.
15. Mendizábal VE, Orliac ML, Adler-Graschinsky E. Long-term inhibition of nitric oxide synthase potentiates effects of anandamide in the rat mesenteric bed. *Eur J Pharmacol* 2001 ; 427: 251-262.
16. Monteleone P, Matias I, Martiadis V, De Petrocellis L, Maj M, Di Marzo V. Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:1216-1221.
17. Orliac ML, Peroni R, Celuch SM, Adler-Graschinsky E. Potentiation of anandamide effects in mesenteric beds isolated from endotoxemic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 179-184.
18. Peroni RN, Orliac ML, Becú-Villalobos D, Huidobro-Toro JP, Adler-Graschinsky E, Celuch SM. Sex-linked differences in the vasorelaxant effects of anandamide in vascular mesenteric beds: role of oestrogens. *Eur J Pharmacol* 2004, 493: 151-160.
19. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* 2006 ; 147:S163-S171.
20. Roberts JD, Gennings C, Shih M. Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine. *Eur J Pharmacol* 2006 ;530: 54-58.
21. Simansky KJ. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav Brain Res* 1996; 73: 37-42.
22. Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, Roskopf L, Dietrich A. Exercise activates the endocannabinoid system, *Neuroreport* 2003; 14: 2209-2211.
23. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology* 1997;134:319-329.
24. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neurosci* 2004; 5: 483-494.
25. Witkin JM, Tzavara ET, Davis RJ, Xia L, Nomitos GG. A therapeutic role for cannabinoid CB1 receptor antagonists in major depressive disorders. *TRENDS Pharmacol Sci* 2005; 26:609-617.

Agradecimiento

Los trabajos sobre este tópico realizados en el Instituto de Investigaciones Farmacológicas fueron apoyados por los subsidios PICT 05-14107 del FONCYT y PIP 5695 del CONICET.