

Mini-revisión

Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide

Franjo Grotenhermen

nova-Institut, Goldenbergstraße 2, D-50354 Hürth, Germany

Resumen

El cuerpo humano posee sitios específicos de acople para los cannabinoides en la superficie de muchos tipos de células y nuestro organismo produce varios endocannabinoides, derivados de ácidos grasos, que se acoplan a estos receptores cannabinoides (CB) activándolos. Juntos, receptores CB y endocannabinoides, constituyen el sistema endocannabinoide. Algunos fitocannabinoides (cannabinoides de la planta de cannabis) y muchos cannabinoides sintéticos dan lugar, en el laboratorio, a efectos similares al de los endocannabinoides. El Δ^9 -THC (o dronabinol), el cannabinoide farmacológicamente más activo de la planta de cannabis, se acopla a ambos tipos de receptores cannabinoides identificados hasta la fecha, el CB₁ y el CB₂, los cuales se han localizado en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) así como en muchos tejidos y órganos periféricos. Dependiendo del tipo de célula, la dosis y la situación del cuerpo, la activación de los receptores CB da lugar a múltiples efectos entre los que se encuentra euforia, ansiedad, sequedad de boca, relajación muscular, hambre y reducción del dolor. Además de la activación de los receptores CB, se investiga otras formas de manipulación del sistema cannabinoide con fines terapéuticos, como es el bloqueo de los receptores CB (o antagonismo) y la modulación de la concentración de endocannabinoides mediante la inhibición de su degradación. Actualmente se están utilizando con fines médicos varios preparados que estimulan los receptores cannabinoides (el dronabinol, la nabilona y el cannabis) y un compuesto que bloquea el receptor CB₁ (el rimonabant).

Palabras claves. Cannabis, THC, cannabinoide, receptor cannabinoide, endocannabinoide, uso terapéutico.

Este artículo puede ser descargado, impreso y distribuido de forma gratuita con fines no lucrativos, siempre que el trabajo original sea correctamente citado (ver información sobre copyright más abajo). Disponible on-line en www.cannabis-med.org

Dirección del autor: Franjo Grotenhermen, franjo.grotenhermen@nova-institut.de

Introducción

Se cree que el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) es el cannabinoide farmacológicamente más activo de la planta de cannabis, tanto en su forma herbal (marihuana o cannabis en bruto) como en el hashish (resina de cannabis). La mayoría de los efectos del THC están mediados por sus acciones como agonista sobre los receptores cannabinoides del cuerpo, tanto en humanos como en animales. La acción agonista significa que los receptores se activan, en contraste con la antagonista que es cuando se produce el bloqueo de los efectos de los mismos.

Los receptores junto con los endocannabinoides, sustancias sintetizadas por el propio cuerpo y que se acoplan a los primeros, constituyen el sistema endocannabinoide. Es de gran importancia para la función normal del cuerpo y tiene millones de años de antigüedad,

habiéndose identificado en mamíferos, pájaros, anfibios, peces, erizos de mar, moluscos y sanguijuelas. El mecanismo de acción del THC y otros cannabinoides que se acoplan a los receptores cannabinoides conocidos ha sido bien investigado, mientras que el modo de actuación de otros cannabinoides con interés terapéutico, entre ellos el cannabidiol (CBD), está menos establecido.

Las referencias [2,4,5,7,9] son extensas revisiones sobre el tema utilizadas en la elaboración de éste corto artículo. Hay más información actualizada disponible en los Boletines de la IACM [8].

Los cannabinoides

Los cannabinoides fueron considerados al principio como uno más de los típicos compuestos del tipo C₂₁ presentes en el Cannabis sativa L.. La definición actual

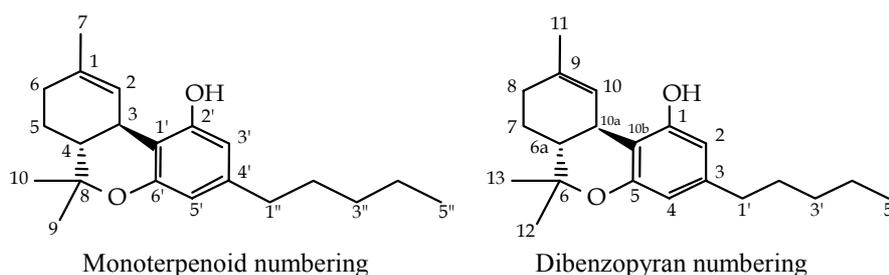


Figura 1. Estructura química del THC (dronabinol), principal cannabinoide de la planta de cannabis, según el sistema monoterpenoide (Δ^1 -THC) y el dibenzopirano (Δ^9 -THC).

empleada pone más énfasis en su estructura química y en la farmacología, y engloba otros compuestos con formas parecidas y cualquiera que actúe sobre los receptores cannabinoides. Esto ha dado lugar a varias subcategorías químicas, según sus distintas estructuras, de compuestos naturales y sintéticos.

Se ha propuesto utilizar el término fitocannabinoide para los componentes naturales de la planta y endocannabinoide para los sintetizados en el interior de los animales, que serían los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides. Los agonistas sintéticos de estos receptores se han clasificado según su grado de parentesco (p.e. "clásico" vs. "no-clásico") con los fitocannabinoides.

Los cannabinoides naturales de la planta contienen hidrocarburos aromáticos oxigenados. A diferencia de la mayoría de las demás drogas, incluyendo narcóticos, cocaína, nicotina y caféina, no contienen nitrógeno y por lo tanto no son alcaloides. Al principio se creía que los fitocannabinoides sólo estaban presentes en la planta de cannabis (*Cannabis sativa* L.), pero también se ha encontrado recientemente cierto tipo de cannabinoides bibencilos en la hierba hepática (*Radula perrottetii* y *Radula marginata*).

Se han identificado más de 60 cannabinoides en el cannabis, la mayoría pertenecen a una de las 10 subclases o tipos principales [3], de los cuales los más abundantes son los de los tipos cannabigerol (CBG), cannabícromeno (CBC), cannabidiol (CBD), Δ^9 -THC y cannabinol (CBN). La presencia de cannabinoides varía según la variedad del cannabis y por lo general se encuentran en una planta solamente tres o cuatro cannabinoides en concentraciones superiores al 0.1%. El Δ^9 -THC es el mayor responsable de los efectos farmacológicos del cannabis, incluyendo sus consecuencias psicoactivas, aunque otros compuestos de la planta también contribuyen a estos resultados, especialmente el CBD, un fitocannabinoide no-psicoactivo común en algunas variedades de cannabis y que tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas, ansiolíticas y antipsicóticas.

El 11-OH- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) es el metabolito psicotrópico más importante del Δ^9 -THC con similar espectro de acción y perfil cinético que su molécula madre. El 11 nor-9-carboxi-THC (THC-COOH) es el metabolito no-psicotrópico más importante del Δ^9 -THC.

Los receptores cannabinoides

Hasta la fecha se han identificado dos tipos de receptores cannabinoides, los CB₁ y los CB₂. Se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución en los diferentes tejidos. La activación de los receptores cannabinoides da lugar a una inhibición de la adenil ciclasa, lo que impide la conversión del ATP a AMP cíclico (AMPc). También se han observado otros, como por ejemplo la interacción con ciertos canales de iones.

Ambos, CB₁ y CB₂, pertenecen a la extensa familia de receptores acoplados a una proteína G (G-protein-coupled receptors, GPCR). Son los más comunes, existiendo de 1.000 a 2.000 en los vertebrados. Los receptores cannabinoides CB₁ son los GPCR más abundantes y extensamente distribuidos del cerebro.

La activación de los receptores CB₁ da lugar a los típicos efectos sobre la circulación y la psique conocidos tras el consumo de cannabis, mientras que la de los CB₂ no los produce. Los CB₁ se encuentran principalmente en las neuronas del cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, aunque también están presentes en ciertos órganos y tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal. Hay muchos receptores CB₁ en las terminaciones de los nervios, tanto centrales como periféricos, e inhiben la liberación de otros neurotransmisores. De ésta manera, la activación de los receptores CB₁ protege al sistema nervioso contra la sobre-activación o la sobre-inhibición provocada por los neurotransmisores. Los receptores CB₁ se hallan en abundancia en las regiones del cerebro responsables del movimiento (ganglios basales, cere-

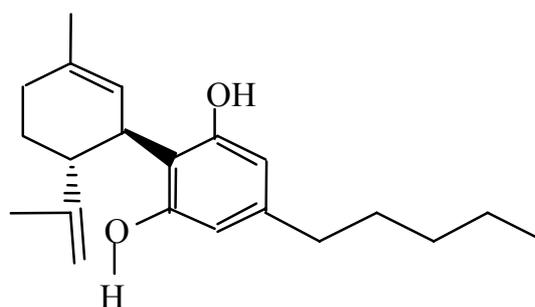


Figura 2. Cannabidiol

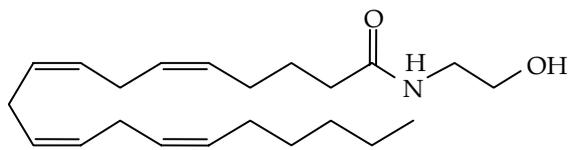


Figura 3. Araquidonil-etanolamida (AEA, anandamida)



Figura 4. 2-Araquidonil-glicerol (2-AG)

belo), del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal), mientras que su presencia en el tronco cerebral es baja, lo que puede explicar la falta de adversidades agudas relacionadas con el consumo de cannabis. El tronco cerebral, entre otras funciones, controla la respiración y la circulación.

Los receptores CB_2 se encuentran principalmente en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos, el bazo y las amígdalas. Una de las funciones de los receptores CB en el sistema inmunitario es la modulación de la liberación de las citoquinas, responsables de la inflamación y la regulación del sistema inmunológico. Puesto que los compuestos que activan selectivamente los receptores CB_2 (los agonistas de los receptores CB_2) no causan efectos psicológicos, se está convertido cada vez más en blanco de la investigación de las aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides, como por ejemplo como analgésico, antiinflamatorio y antineoplásico.

Aumenta la evidencia de la existencia de más subtipos de receptores cannabinoides en el cerebro y la periferia. Uno de estos puede ser el GPR55 [1], GPCR huérfano. Otros receptores pueden relacionarse sólo funcionalmente con los conocidos receptores cannabinoide, con una estructura similar a los CB_1 y CB_2 .

Los endocannabinoides

Tras la identificación de los receptores cannabinoides se descubrió los ligandos endógenos para los mismos, conocidos como endocannabinoides. En el cerebro actúan como neuromoduladores. Todos los endocannabinoides son derivados de ácidos grasos poli-insaturados, lo que los diferencia en estructura química de los fitocannabinoides de la planta de cannabis. Entre los endocannabinoides identificados hasta ahora se encuentran la anandamida (N-araquidonil-etanolamida, AEA), el 2-araquidonil-glicerol (2-AG), el éter del 2-araquidonil-glicerol (éter de noladín), el O-araquidonil-etanolamina (virodhamina), y la N-araquidonil-dopamina (NADA). La anandamida y la NADA no sólo se

acoplan a los receptores cannabinoides sino que también comparten la habilidad de la capsaicina, componente de los pimientos picantes de Chile, para activar los receptores vanilloides (TRPV1).

Los primeros dos endocannabinoides descubiertos, la anandamida y el 2-AG, han sido los más estudiados. A diferencia de otras señales químicas del cerebro, no se van sintetizando y almacenando en las células nerviosas sino que son generadas a partir de sus precursores y liberadas “a demanda” (solo cuando es necesario). Una vez ocurrida su liberación, los endocannabinoides son rápidamente desactivados mediante recaptación celular y metabolización. El metabolismo de la anandamida y del 2-AG ocurre principalmente por hidrólisis enzimática por parte de la amido-hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y de la monoacilglicerol-lipasa (sólo en el caso del 2-AG).

Afinidad por los receptores cannabinoides

Los cannabinoides muestran distinto grado de afinidad por los receptores CB_1 y CB_2 . Se han desarrollado cannabinoides sintéticos que actúan como agonistas o antagonistas selectivos a uno u otro receptor. El Δ^9 -THC tiene aproximadamente igual afinidad tanto para el receptor CB_1 como para el CB_2 , mientras que la anandamida tiene muy poca selectividad para los CB_1 . Sin embargo, la eficacia del THC y de la anandamida es menor en los receptores CB_2 que en los CB_1 .

Actividad tónica del sistema endocannabinoide

Cuando son administrados, los antagonistas por sí mismo pueden comportarse como agonistas inversos sobre los receptores cannabinoides en estudios con tejidos vivos. Esto significa que no sólo bloquean los efectos de los endocannabinoides sino que producen los opuestos a los producidos por los agonistas de los receptor cannabinoides, por ejemplo aumento de la sensibilidad al dolor y náusea, lo que sugiere que el sistema cannabinoide está tónicamente activo. Esta actividad tónica puede ser debida a una liberación constante de endocannabinoides o a que una parte de los receptores cannabinoides se encuentran de manera natural en un estado activado.

La actividad tónica del sistema cannabinoide se ha demostrado de varias maneras. Se ha evidenciado que los niveles de endocannabinoides son mayores en las zonas del cerebro relacionadas con el dolor (sustancia gris periacueductal). El control tónico de la espasticidad por parte del sistema endocannabinoide se ha observado en la encefalomiелitis autoinmune experimental crónica recidivante de los ratones, un modelo animal de la esclerosis múltiple. Se demostró que se produce un aumento de receptores cannabinoides en un modelo de neuralgia crónica provocado por daño neuronal en ratas y en un modelo de inflamación intestinal en ratones. Esto puede que haga que aumente la potencia de los agonistas cannabinoides usados para el tratamiento de

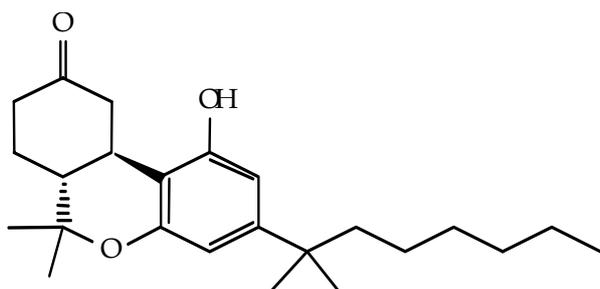


Figura 5. Nabilona

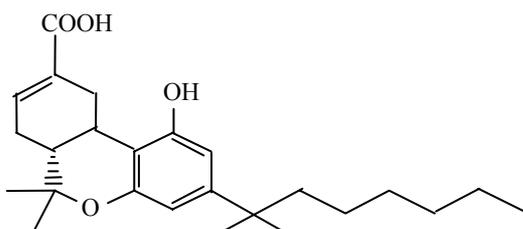


Figura 6. CT3 (ácido ajulémico, IP751)

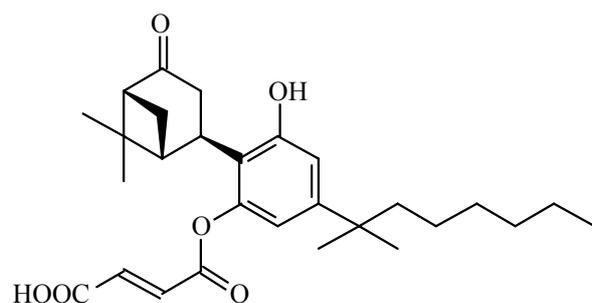


Figura 7. Cannabinor

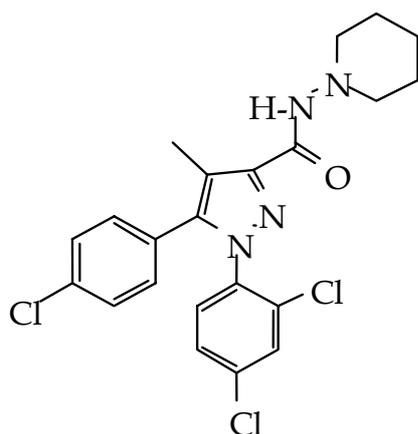


Figura 8. Rimonabant (SR 141716A), Aclompia®

dichas situaciones. La actividad tónica también se ha demostrado con respecto al control del apetito y los vómitos en los circuitos eméticos del cerebro.

Perspectivas terapéuticas

El mecanismo de acción de los cannabinoides es complejo, no sólo está implicando su activación e

interacción sobre los receptores cannabinoides sino también la activación de los vanilloides, el aumento de la concentración de endocannabinoides, su actividad antioxidante y su interacción metabólica con otros compuestos, entre otros. Los antagonistas de los receptor CB (bloqueadores) ya se usan en medicina para el tratamiento de la obesidad y bajo investigación para la adicción a distintas sustancias, entre ellas la nicotina. En investigación clínica, además de los fitocannabinoides y de las preparaciones de cannabis, hay interés por los análogos cannabinoides que no se acoplen, o que lo hagan débilmente, a los receptores CB₁. Así mismo, los intentos de separar los efectos terapéuticos buscados de la acción psicoactiva abarcan desde la administración conjunta de THC y CBD, el diseño de agonistas de los receptores CB₁ que no cruzan la barrera hemato-encefálica, hasta el desarrollo de compuestos que aumentan los niveles de endocannabinoides mediante el bloqueo de su transporte a través de la membrana (los conocidos como inhibidores del transporte) o de la hidrólisis (p.e. los inhibidores de la FAAH). Por ejemplo, en pruebas animales los bloqueadores de la hidrólisis de la anandamida han demostrado reducir, entre otros, la ansiedad, el dolor, el crecimiento del cáncer y la colitis. Los fármacos que aumentan la respuesta de los receptores CB₁ a los endocannabinoides acoplándose a los conocidos como sitios alostéricos de dichos receptores parecen ser también más selectivos que los que activan este receptor directamente [10].

Moduladores del sistema cannabinoide en uso clínico o bajo investigación

Actualmente están en uso médico dos agonistas de los receptores cannabinoides (el dronabinol y la nabilona), un extracto de cannabis (el Sativex®) y un antagonista de los receptores cannabinoides (el rimonabant). Además, en los Países Bajos está disponible cannabis en bruto en las farmacias, producido siguiendo los estándares farmacéuticos oportunos y supervisado por la Oficina para el Cannabis Medicinal dependiente del Ministerio de Sanidad Holandés [4]. En algunos países la posesión de pequeñas cantidades de cannabis para uso recreativo o medicinal está permitido o tolerado, como por ejemplo en los Países Bajos, España, Bélgica y algunas regiones de Suiza. Once estados de los EE.UU. (Alaska, California, Colorado, Hawaii, Maine, Montana, Nevada, Oregon, Rhode Island, Vermont, Washington) han legalizado el uso médico del cannabis según sus leyes estatales, mientras que continúa siendo ilegal bajo las federales. En Canadá es posible solicitar un certificado de exención para consumir cannabis por motivos médicos, lo que de otra forma resultaría ilegal, y el ministerio de sanidad (Health Canada) vende cannabis en forma vegetal a estos pacientes si no quieren cultivarlo ellos mismos.

Dronabinol es el nombre genérico internacional del Δ^9 -THC, el principal componente psicoactivo del cannabis. En 1985 la agencia norteamericana encargada de la

supervisión de los medicamentos y la comida (la Food and Drug Administration, FDA) aprobó las cápsulas de Marinol®, que contienen dronabinol sintético (2.5 mg, 5 mg y 10 mg), para las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia del cáncer en los pacientes sin respuesta a los tratamientos antieméticos convencionales. El Marinol® está fabricado por Unimed Pharmaceuticals, dependiente de Solvay Pharmaceuticals, y se encuentra disponible en el mercado norteamericano desde 1987. En 1992 la FDA aprobó las cápsulas de Marinol® para el tratamiento de la anorexia asociada a la pérdida de peso en pacientes con SIDA. También está disponible bajo prescripción en otros países, incluyendo Canadá y varios europeos. En Alemania y Austria el dronabinol, que está fabricado por dos compañías alemanas (THC Pharm y Delta 9 Pharma), puede ser adquirido por las farmacias para la elaboración de cápsulas o soluciones con dicho principio.

En 1985 la FDA también aprobó las cápsulas de Cesamet® para el tratamiento de las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia. El Cesamet®, elaborado por Eli Lilly and Company, contiene un derivado sintético del dronabinol conocido como nabilona. Sin embargo no llegó a comercializarse en los EE.UU. y Lilly dejó de fabricarlo en 1989. El Cesamet® está también disponible en el Reino Unido y en varios otros países europeos elaborado por Cambridge Laboratories. En 2006 la nabilona (el Cesamet®) consiguió de nuevo su aprobación por la FDA para poder ser recetado para el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia. Lo fabrica Valeant Pharmaceuticals International, que compró el fármaco a Eli Lilly en 2004, y también lo distribuye en Canadá. En 2005 el Sativex® recibió la aprobación en Canadá para el tratamiento sintomático del dolor neurológico en la esclerosis múltiple. Elaborado por GW Pharmaceuticals y comercializado en Canadá por Bayer Health Care, el Sativex® es un extracto de cannabis que se aplica en la mucosa de la boca y que contiene cantidades aproximadamente iguales de dronabinol (THC) y cannabidiol (CBD). Hay también un acceso limitado al Sativex® en el Reino Unido y España. El Sativex está actualmente en estudio para su aprobación como medicamento bajo prescripción para el tratamiento de la espasticidad de la esclerosis múltiple en el Reino Unido, España, Dinamarca y los Países Bajos.

En 2006 el rimonabant, antagonista de los receptores cannabinoides, recibió el visto bueno para su aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento. Está disponible en el Reino Unido bajo el nombre comercial de Acomplia® para el tratamiento de la obesidad. Las tabletas de Acomplia® contienen 20 mg de rimonabant, y está elaborado por Sanofi Aventis.

Actualmente se llevan a cabo estudios clínicos en Fase II y III con otros muchos preparados, entre ellos el

extracto de cannabis en cápsulas Cannador® con dronabinol y otros cannabinoides en un ratio de 2/1 e investigado por el Instituto para la Investigación Clínica de Berlín e la compañía farmacéutica Weleda, el derivado sintético del THC-COOH ácido ajulémico (también conocido como CT3 o IP751) estudiado por Indevus Pharmaceuticals, y el cannabinoide sintético cannabimor que se acopla selectivamente a los receptores CB₂ bajo investigación por Pharmos Corporation.

Referencias

1. Baker D, Pryce G, Davies WL, Hiley CR. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27(1):1-4.
2. Di Marzo V, De Petrocellis L. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 2006;57:553-74.
3. ElSohly M. Chemical constituents of cannabis. In: Grotenhermen F, Russo E, editors. *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential*. Binghamton/New York: Haworth Press, 2002. p. 27-36.
4. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4(5):507-530.
5. Grotenhermen F. Clinical pharmacodynamics of cannabinoids. In: Russo E, Grotenhermen F, editors. *The Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside*. Binghamton/New York: Haworth Press, 2006. p. 117-170.
6. Hazekamp A. An evaluation of the quality of medicinal grade cannabis in the Netherlands. *Cannabinoids* 2006;1(1):1-9.
7. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54(2):161-202.
8. IACM-Bulletin. Bulletin of the International Association for Cannabis as Medicine. Available from: <http://www.cannabis-med.org/english/bulletin/iacm.php>.
9. Pertwee R. Receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabinoids and endocannabinoids. In: Guy GW, Whittle B, Robson P, editors. *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2004. p. 103-139.
10. Price MR, Baillie GL, Thomas A, Stevenson LA, Easson M, Goodwin R, McLean A, McIntosh L, Goodwin G, Walker G, Westwood P, Marrs J, Thomson F, Cowley P, Christopoulos A, Pertwee RG, Ross RA. Allosteric modulation of the cannabinoid CB₁ receptor. *Mol Pharmacol* 2005;68(5):1484-95.