

Endocanabinoides e inflamación

*Rodolfo Daniel Cervantes Villagrana, * Claudia González Espinosa, * Silvia L Cruz Martín del Campo **

Resumen. Este trabajo se centra en los efectos de los endocanabinoides en procesos inflamatorios. Presenta un panorama general de los canabinoides, su estructura, efectos y principales mecanismos de acción. Se revisan también las generalidades de los procesos inflamatorios y algunos de los principales mediadores involucrados, así como el papel modulador de los endocanabinoides en los procesos de inflamación y algunas posibilidades de intervención terapéutica. Los canabinoides actúan preferentemente sobre receptores específicos acoplados a proteínas G_i. Los endocanabinoides mejor caracterizados son la araquidonil etanolamida (AEA o anandamida) y el 2-araquidonil glicerol (2-AG). Estos compuestos se sintetizan en respuesta a elevaciones intracelulares de calcio y difunden de las neuronas postsinápticas a las presinápticas actuando como mensajeros retrógrados. Recientemente, los endocanabinoides han sido identificados como compuestos con potente actividad antiinflamatoria, capaces de inhibir distintas etapas de los procesos de control de las infecciones y el daño tisular. Todas estas características han abierto un panorama donde el uso adecuado de este tipo de compuestos podría mejorar la terapia para múltiples enfermedades crónico-degenerativas.

Palabras clave: Canabinoides, inflamación, enfermedades crónico-degenerativas.

Abstract. This paper focuses on the effects of endocannabinoids in inflammatory processes. It provides an overview of cannabinoids, their structure, main effects and mechanisms of action. General aspects of inflammatory processes, mediators involved, and the modulatory role of endocannabinoids in the inflammatory processes are reviewed along with possibilities for therapeutic intervention. Cannabinoids act on specific receptors coupled to G_i proteins. Arachidonoyl ethanolamide (AEA or anandamide) and 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) are the endocannabinoids better characterized. These compounds are synthesized in response to calcium intracellular increase and diffuse from postsynaptic neurons to presynaptic neurons acting as retrograde messengers. Recently, endocannabinoids have been identified as compounds with potent anti-inflammatory actions, capable of inhibiting various stages of the processes in which the immune system controls infection and tissue damage. All these features have opened a scenario where the proper use of these compounds could improve the therapy for many chronic degenerative diseases.

Key words: Cannabinoids, inflammation, chronic degenerative diseases.

Introducción

Los canabinoides se usan como antiinflamatorios en la medicina tradicional desde hace miles de años. En el siglo XIX, la marihuana era re-

comendada como analgésico, relajante muscular, estimulante del apetito y anticonvulsivante. En el siglo XX, se prescribía para el tratamiento del reumatismo y la epilepsia, tétanos y gonorrea;¹ sin embargo, poco a poco se descubrieron mejores fármacos para estos padecimientos y, al mismo tiempo, se describía el potencial adictivo de los canabinoides. A principios de los 40, la marihuana dejó de usarse como fármaco legal en los Estados Unidos y para 1980, la planta y sus compuestos activos eran vistos como curiosidades científicas y drogas con potencial de abuso. Recientemente, la caracterización de nuevos principios activos, la identificación de las moléculas endógenas o endocanabinoides, y la comprensión de su relevancia fisiológica han dado un nuevo

* Departamento de Farmacobiología, Cinvestav, Sede Sur.

Dirección para correspondencia:
Dra. Silvia L Cruz
Calzada de los Tenorios Núm 235, Col. Granjas Coapa, México, D.F. C.P. 14330, México. Tel. 5483-2853; Fax: 5483-2863
E-mail: slcruz@cinvestav.mx

Recibido: 2 de agosto del 2011

Aceptado con modificaciones: 15 de agosto del 2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/elresidente>

impulso al estudio del sistema canabinoide y al desarrollo de compuestos con utilidad clínica.²

El sistema canabinoide

Los cannabinoides son compuestos liposolubles presentes en las plantas *Cannabis sativa* y *Cannabis indica*. Se conocen aproximadamente 70 cannabinoides distintos en las plantas, dentro de los que destaca el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) como principal sustancia psicoactiva. A partir del reconocimiento de esta sustancia en 1964, se identificaron los receptores sobre los que actúa, los ligandos endógenos para estos receptores, y algunas de las funciones del sistema canabinoide.

Receptores cannabinoides

En 1990 se estableció la identidad del primer receptor para el Δ^9 -THC en tejido cerebral y fue nombrado CB₁.³ Tres años más tarde, un grupo de investigadores en Inglaterra identificó «un receptor periférico para cannabinoides», el CB₂.⁴ Los receptores CB₁ son muy abundantes en el cerebro y en neuronas periféricas y su activación es la responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos del Δ^9 -THC. También se han encontrado receptores CB₁ en linfocitos B, linfocitos T, monocitos y células cebadas, pero en mucho menor cantidad. El receptor CB₂ se expresa abundantemente en linfocitos B, células asesinas naturales o «natural killers» (NK), monocitos, neutrófilos, linfocitos T y células cebadas.⁵ En menor proporción, el receptor CB₂ también está presente en el sistema nervioso (SN).

Endocannabinoides

La identificación de receptores capaces de reconocer compuestos de una planta con alta afinidad llevó a la búsqueda de los ligandos endógenos para esos receptores. Esta investigación rindió frutos a partir de 1993 cuando el grupo de Mechoulam identificó un compuesto estructuralmente relacionado con el ácido araquidónico, la araquidonil-etanolamida (AEA), etanolamina

del ácido araquidónico o anandamida.⁶ Los efectos farmacológicos de la AEA son similares a los del Δ^9 -THC, pero se produce a demanda, bajo condiciones específicas y se elimina mucho más rápidamente que el Δ^9 -THC. La AEA pertenece al grupo de las N-acil-etanolamidas, que son ácidos grasos poliinsaturados capaces de inducir la señalización celular. A esta familia pertenecen también otros compuestos no cannabinoides como la palmitoil-etanolamida, un ácido graso de cadena larga que se conoce desde hace muchos años por sus efectos antiinflamatorios y anorexigénicos. El segundo ligando endógeno identificado de los receptores cannabinoides fue el 2-araquidonil glicerol o 2-AG (*Figura 1*). A diferencia de la AEA que tiene afinidad por los dos receptores cannabinoides, el 2-AG se une con mucho mayor

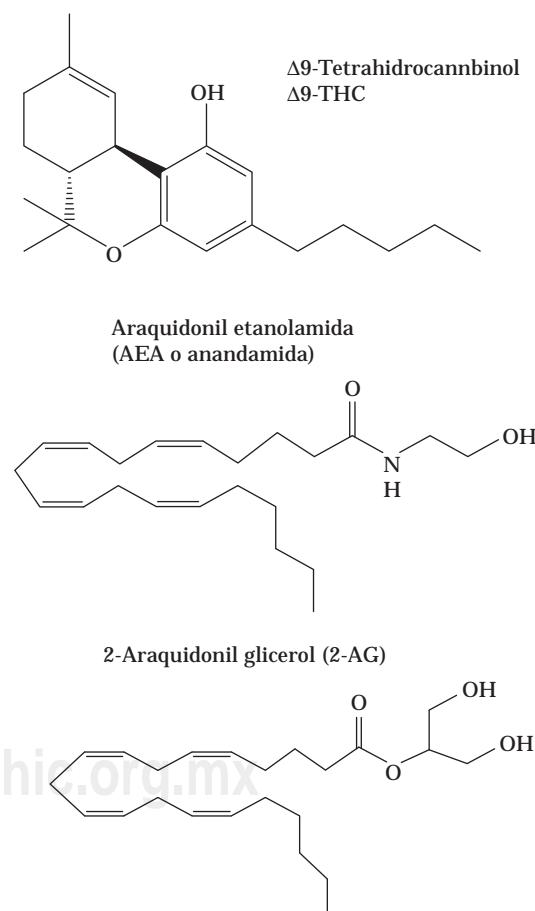


Figura 1. Estructura del principal componente psicoactivo de la planta de la marihuana, Δ^9 -THC y de los dos endocannabinoides mejor caracterizados.

afinidad al CB_1 que al CB_2 . Otros endocannabinoides son el éter de noladino, la virodamina, la oleamida y la N-araquidonil-dopamina.²

La síntesis de AEA y 2-AG se lleva a cabo a partir de la ruptura de precursores de fosfolípidos presentes en las membranas de neuronas, glía y otras células, en respuesta a un aumento de los niveles de calcio intracelular. Este aumento puede estar dado por diferentes procesos entre los que se incluyen la estimulación neuronal por procesos sinápticos y la activación directa de receptores glutamatérgicos y nicotínicos, entre otros. El 2-AG se sintetiza a partir del diacilglicerol. La hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH, por sus siglas en inglés) es la enzima encargada de la degradación de diversas etanolamidas, incluyendo la AEA. El 2-AG se metaboliza principalmente por otra enzima, la monoacil glicerol lipasa. Una vía alterna de metabolismo es a través de las enzimas que degradan derivados del ácido araquidónico, es decir, la lipooxigenasa y la ciclooxygenasa.⁷

Los endocannabinoides están involucrados en la modulación de muchas funciones incluyendo la respuesta inmunológica, la ingesta de alimen-

tos, el sueño, el aprendizaje y la memoria, por mencionar sólo algunas.

Sistemas de transducción de receptores CB

La señalización principal de los cannabinoides exógenos y endógenos se produce por la activación de los receptores clásicos CB_1 y CB_2 . Ambos pertenecen a la superfamilia de receptores de 7 dominios transmembranales acoplados a distintos subtipos de proteínas G_{i/o}. Sus mecanismos transduccionales mejor descritos comprenden la inhibición de la enzima adenilato ciclase, la modulación de algunos canales iónicos (aumentan la conductancia del potasio y disminuyen la entrada de calcio) y cambios en la síntesis de algunas proteínas. Ambos receptores CB regulan también la fosforilación y activación de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPKs) ERK1/2, JNK y p38 (*Figura 2*). Bajo ciertas circunstancias los receptores cannabinoides pueden señalizar a través de una proteína G estimulante Gs y Gq. Además, se ha reportado que los receptores CB

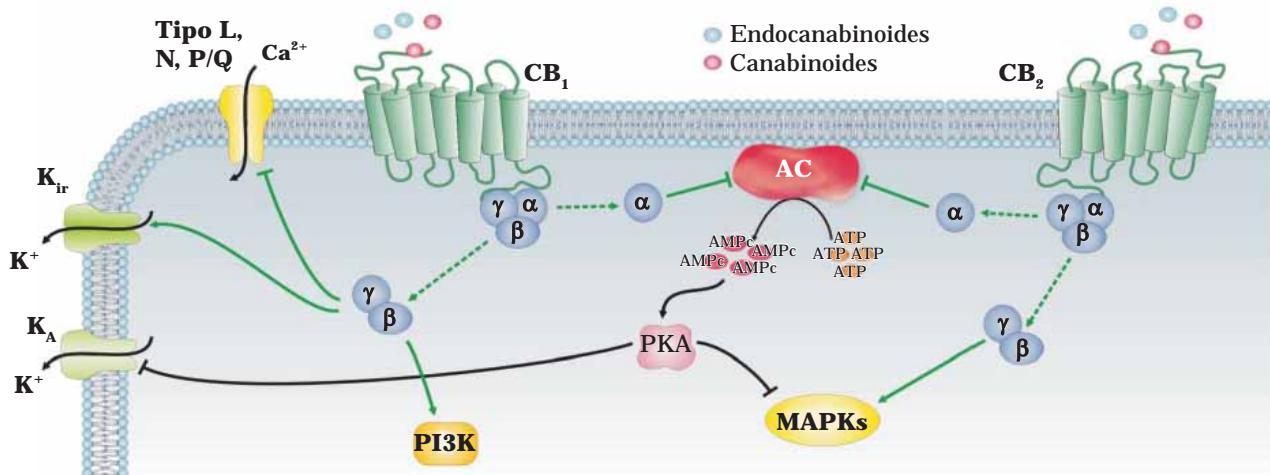


Figura 2. Señalización clásica de los receptores a cannabinoides CB_1 y CB_2 . La unión del ligando al receptor produce la activación de proteínas G inhibidoras que entonces se disocian en la subunidad α y el complejo $\beta\gamma$. La subunidad α inhibe a la enzima adenilato ciclase (AC). Esto se traduce en menor producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y por lo tanto, en menor actividad de la proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA), lo cual produce, en última instancia, una disminución de la síntesis de algunas proteínas. Por su parte, el complejo formado por las subunidades $\beta\gamma$ activa la vía de las cinasas activadas por mitógeno (MAPKs) y de la cinasa de fosfatidilinositol (PI3K). Otros efectos mediados por el receptor CB_1 son una disminución de la actividad de los canales de calcio dependientes de voltaje y un aumento de la conductancia de los canales rectificadores de potasio, lo cual produce hiperpolarización de la célula.⁹

forman dímeros con otros receptores como los dopaminérgicos D₂ y los de orexina OX1, lo que otorga gran flexibilidad a la señalización producida por estos compuestos.⁸⁻¹⁰

Otros receptores con afinidad por cannabinoides

Investigaciones recientes han demostrado que los cannabinoides pueden actuar sobre otros receptores diferentes a los CB₁ y CB₂. Por ejemplo, la AEA inhibe canales de calcio tipo-T (Ca_v3). Además, se ha observado que la AEA tiene efectos sobre varios receptores, entre los que vale la pena mencionar los TRPV1 y los PPAR. Los receptores de potencial transitorio (TRP, por sus siglas en inglés) forman parte de la superfamilia de canales activados por ligandos. El TRPV1 pertenece a la familia de receptores vanilloideos involucrados en procesos de dolor, sobre el que actúa la capsaicina, que es el compuesto que le da el carácter picante a ciertos alimentos. La AEA actúa sobre TRPV₁ produciendo un efecto analgésico. Los PPAR o receptores activados por la proliferación y activación de peroxisoma (peroxisome proliferator-activated receptors)

son receptores nucleares que controlan procesos tales como la proliferación y diferenciación celular, el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. El *cuadro I* presenta las afinidades de varios compuestos cannabinoides sobre sus receptores.¹⁰

Los endocannabinoides como mensajeros retrógrados

Una característica particular de la transmisión cannabinérgica es que es retrógrada, es decir, se produce en sentido inverso, de la neurona postsináptica a la presináptica. La estimulación repetida de la neurona postsináptica da como resultado una elevación en los niveles de calcio intracelular que es la señal para la síntesis de endocannabinoides, los cuales difunden al espacio sináptico y actúan sobre los receptores CB presentes en las neuronas presinápticas disminuyendo su activación. En este sentido, los endocannabinoides son neuromoduladores con características particulares porque actúan sobre receptores específicos. Al parecer existen transportadores específicos para su recaptura, pero no se almacenan en vesículas como otros neurotransmisores.⁷

Cuadro I. Valores de afinidad, evaluados mediante la constante de disociación química Ki, de algunos cannabinoides y endocannabinoides sobre los receptores CB₁ y CB₂.¹⁰

Clasificación	Ligando	Ki (nM)	
		CB ₁	CB ₂
Agonistas no selectivos	Δ ⁹ -THC	5-80	3-75
	CP55940	0.5-5	0.7-3
	WIN55212	2-120	0.3-16
	Anandamida (AEA)	60-550	300-2000
	2-AG	60-500	140, 1400
Agonistas CB ₁	R-(+)-metaanandamida	18-28	800-900
	Éter de noladino	21	> 3000
Agonistas CB ₂	JWH-133	700	3
	HU-308	> 10,000	23
	AM1241	280	3
Antagonista CB ₁	Rimonabant (SR141716A)	2-12	500-13,200
Antagonistas CB ₂	SR144528	50-> 10,000	0.3-6
	AM630	5150	30

El proceso inflamatorio

La inflamación es un proceso fisiológico complejo que tiene como función combatir agentes patógenos externos y/o remodelar los tejidos dañados mediante la secreción de diversas moléculas y el reclutamiento de células inmunes.¹¹ Es una respuesta iniciada por la inmunidad innata desencadenada en respuesta a un daño tisular por infección, desgaste, ruptura o daño químico. La inflamación se caracteriza por la extravasación de líquido al sitio donde se ubica el daño, produciendo edema (tumor), aumento del flujo sanguíneo en la zona dañada (rubor), aumento en la temperatura local (calor) y activación de terminales nerviosas aferentes (dolor), así como, ocasionalmente, la pérdida de la función local.^{12,13}

Por su duración, la inflamación puede clasificarse en aguda y crónica. La aguda inicia muy poco tiempo después del daño; se caracteriza por la alteración del calibre vascular, el incremento de la permeabilidad para proteínas plasmáticas, así como la activación y migración de leucocitos hacia el sitio lesionado. Es un proceso de corta duración y la reparación del tejido ocurre rápidamente. Cuando el estímulo dañino persiste, o no existe resolución satisfactoria de la inflamación, se convierte en inflamación crónica. Este proceso es deletéreo para el huésped y la remodelación tisular lleva normalmente a la pérdida de la función del tejido afectado.¹¹

Principales eventos en la reacción inflamatoria

El daño tisular desencadena tres procesos importantes que, en condiciones normales, inician, mantienen y resuelven la reacción inflamatoria.

- Activación de receptores específicos para moléculas indicadoras de daño tisular y moléculas de patógenos

Cuando existe ruptura de tejido, el contenido intracelular se vierte al medio extracelular local. Si la estructura tisular se afecta por la presencia

de un patógeno es porque en el medio extracelular existen, además, moléculas ajenas al huésped. Varias proteínas (asociadas a cromatina o las de choque térmico, por ejemplo), el ATP y otros componentes intracelulares se conocen en conjunto como patrones moleculares asociados a daño tisular (DAMPs, por sus siglas en inglés). Por otro lado, los diversos constituyentes de las membranas bacterianas y el DNA de microorganismos y péptidos que contienen el aminoácido N-formil-metionina, se denominan patrones moleculares asociados a patógenos o PAMPs.¹¹ Tanto los DAMPs como los PAMPs son reconocidos por receptores específicos de células inmunes residentes en los tejidos, como las células cebadas y los macrófagos y esto ocasiona la liberación de mediadores inflamatorios.¹⁴

- Liberación de mediadores proinflamatorios

Algunos de los mediadores proinflamatorios están preformados y almacenados en las células del sistema inmune; otros, se sintetizan en respuesta a la activación de receptores específicos a DAMPs y los PAMPs. Entre ellos se encuentran los derivados del ácido araquidónico, entre los que se incluyen los endocannabinoides. Los mediadores inflamatorios se secretan en una secuencia específica, a tiempos diferentes, provocando cambios en las células cercanas al sitio de la lesión. En particular, activan a las células del endotelio, alterando la permeabilidad de los capilares y permitiendo la migración de otros grupos de células inmunes. Por otro lado, las terminales nerviosas aferentes poseen receptores para los mediadores inflamatorios que están acoplados a diversos sistemas que permiten la transmisión del estímulo doloroso hacia núcleos superiores. La activación de estos nociceptores produce, en otras ramas de la misma neurona, la liberación de prostaglandinas (PGs), sustancia P (SP), péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), por un fenómeno llamado reflejo axonal. Estos mediadores aumentan, aún más, la permeabilidad vascular facilitando la liberación de bradicina y se-

rotonina desde las plaquetas y la desgranulación de las células cebadas, lo que activa nuevamente a los nociceptores formando una regulación positiva en la sensibilidad dolorosa.¹⁵ De esta manera, la estimulación continua de las terminales aferentes tiene un efecto proinflamatorio de largo plazo, que se conoce como inflamación neurogénica. Algunos de los mediadores proinflamatorios se presentan en el *cuadro II*.

- Resolución de la inflamación

El regreso a las condiciones normales en un tejido inflamado requiere detener la maduración y proliferación de células inmunes, inducir la apoptosis y fagocitosis de leucocitos activos, inhibir la secreción de mediadores inflamatorios y depurarlos. Estos procesos son diversos y escapan al enfoque de esta revisión; sin embargo, cabe mencionar que la producción de derivados de lípidos con actividad antiinflamatoria, entre los que se incluyen los endocanabinoides, desempeña un papel muy importante.¹⁴

Diversos estudios indican que los procesos inflamatorios, especialmente los crónicos, es-

tán asociados con la aparición de enfermedades crónico-degenerativas. Por lo tanto, estudiar las vías de control negativo de la secreción de mediadores inflamatorios y el papel específico de los endocanabinoides es un campo de interés para generar mejores estrategias para el tratamiento de enfermedades como el asma, la obesidad y el cáncer, entre otras.

Papel modulador de los endocanabinoides en los procesos de inflamación y posibilidades de intervención terapéutica

En esta sección hablaremos de algunos compuestos capaces de mimetizar las acciones de los endocanabinoides y su uso para la investigación sobre los procesos inflamatorios y el control de diversos padecimientos. Después de los estudios de estructura-función del Δ^9 -THC, diversos fármacos relacionados estructuralmente con los cannabinoides han sido sintetizados y utilizados en la terapéutica, ya que modifican la actividad de receptores CB específicos (*Cuadro I*). Por ejemplo, algunos compuestos (que todavía se

Cuadro II. Algunos de los mediadores de la inflamación.^{11,12}

Mediadores proinflamatorios	Origen	Funciones principales
IL-1,2,3,4,5,6,8,9,10,13,16		
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Linfocitos, macrófagos y células cebadas	Activación de leucocitos Proliferación del endotelio
Factores de crecimiento		
• Derivado de fibroblastos		Angiogénesis
• Del endotelio vascular		Migración de leucocitos
Quimiocinas		
Interferón gamma (IFN γ)	Linfocitos T y células asesinas naturales (NK)	Defensa contra virus
Proteasas	Células cebadas	Desgranulación
Aminas biogénicas (histamina, serotonina), heparina	Células cebadas, basófilos, plaquetas	↑ Permeabilidad vascular Coagulación
Derivados del ácido araquidónico		
• Prostaglandinas I ₂ y E ₂	Células cebadas	↑ Permeabilidad vascular
• Factor de adhesión plaquetaria	Leucocitos y linfocitos	Coagulación
• Leucotrienos B ₄ , C ₄ , D ₄		Contracción de músculo bronquial
Endocanabinoides		Desgranulación de cel. cebadas

identifican con sus claves de desarrollo), como el CP55940 y el WIN55212, son ligandos de alta afinidad con potente actividad biológica cuyos efectos están mediados por ambos receptores CB. En contraste, el JWH-133 se une selectivamente al CB₂. Este último compuesto puede tener un alto valor terapéutico porque los efectos psicoactivos del Δ⁹-THC están mediados por el receptor CB₁ y no por el CB₂. Por otro lado, un derivado del Δ⁹-THC, llamado ácido ayulémico, tiene baja afinidad por el CB₂, pero tiene actividad antiinflamatoria que puede estar mediada por la inhibición de la cascada del ácido araquídónico o a través de la activación del receptor PPAR-γ.⁸ Finalmente, se han sintetizado antagonistas como el SR141716A (Rimonabant ©) y el SR144528, que inhiben o revierten los efectos biológicos de los agonistas porque bloquean los receptores CB₁ y CB₂, respectivamente. El Rimonabant es capaz de suprimir el apetito, por lo que se está trabajando en el desarrollo de compuestos similares para tratamientos contra la obesidad.

Los endocanabinoides y la inflamación

Diversos estudios *in vitro* han mostrado que la estimulación de las células inmunes (como los macrófagos, los monocitos de sangre periférica y las células dendríticas) con lipopolisacárido (LPS), un componente de la membrana de bacterias Gram-negativas, incrementa la producción y liberación de AEA y de 2-AG. Así, la producción de endocanabinoides contribuye a limitar el daño tisular producido por la activación de las células del sistema inmune. De manera general, se puede afirmar que los canabinoides son agentes con una elevada actividad antiinflamatoria que ejercen sus efectos a través de tres grandes grupos de acciones: a) la inducción de la apoptosis e inhibición de la proliferación celular; b) la inhibición de la síntesis de citocinas; y c) la modulación de la actividad de las células T.¹⁶

- Inducción de la apoptosis e inhibición de la proliferación celular

En condiciones normales, la apoptosis de células del sistema inmune es necesaria para resolver los fenómenos inflamatorios. Este proceso puede ser fácilmente identificado por cambios morfológicos en las células que lo sufren, tales como disminución de tamaño, fragmentación del núcleo celular y ruptura de la membrana plasmática. A nivel molecular, la apoptosis está regulada por la activación de proteasas específicas llamadas caspasas, que inician una cascada de señalización conducente a la muerte de la célula. Desde 1998 se sabe que el Δ⁹-THC induce la apoptosis de células del sistema inmune involucradas en la inflamación aguda y crónica, como los macrófagos y las células T, a través de la activación de caspasas.¹⁷ También se ha visto en estudios preclínicos que el Δ⁹-THC disminuye la capacidad proliferativa de las células B y T,¹⁸ y baja la cantidad de células dendríticas,¹⁹ así como su capacidad de presentar抗ígenos. Otros canabinoides naturales y sintéticos (cannabinol, anandamida, JWH-015 y ácido ayulémico) también inducen la apoptosis de células T incrementando la producción de especies reactivas de oxígeno.²⁰

- Inhibición de la síntesis de citocinas

A mediados de la década de los ochenta se demostró que las células de ratón tratadas con Δ⁹-THC dejaban de producir interferones α y β en respuesta al LPS.²¹ Estos experimentos arrojaron la primera evidencia de que los canabinoides podrían modular la producción de citocinas; este dato fue corroborado y ampliado a otros ligandos en muchos estudios subsecuentes de respuestas inmunes innatas y adaptativas, en modelos animales y en cultivos de células humanas. Ahora se sabe que algunos canabinoides inhiben la producción de factor de necrosis tumoral (TNF) y de interleucina-12 en respuesta a bacterias, a la vez que favorecen la síntesis de la citocina antiinflamatoria IL-10.²²

En otro ejemplo, en estudios con humanos, se ha descrito que los macrófagos alveolares tomados de individuos fumadores de marihuana no producen cantidades normales de TNF, interleu-

cina 6 o el factor estimulante GM-CSF en respuesta a la estimulación con LPS.²³

- Modulación de la actividad de las células T

Estudios recientes muestran que los cannabinoides tienen la capacidad de aumentar la activación de diferentes grupos de células T y aumentar la síntesis de las citocinas antiinflamatorias IL-10 y TGF β , lo que lleva a la proliferación de células T reguladoras y a una disminución de la inflamación.^{24,25}

Los cannabinoides y el tratamiento de enfermedades asociadas a la inflamación

El efecto de los cannabinoides ha sido analizado en diversos modelos experimentales de enfermedades crónico-degenerativas. De manera general, han mostrado tener un efecto benéfico, disminuyendo los síntomas y previniendo la degeneración tisular.

En un modelo animal de encefalomielitis alérgica experimental que mimetiza, en muchas de sus manifestaciones, a la esclerosis múltiple, se ha encontrado que los cannabinoides suprimen la progresión de la enfermedad y las reacciones inflamatorias asociadas con el padecimiento. En uno de los estudios, se les indujo encefalomielitis alérgica a ratones y se les administró el WIN55212 cada cuatro días. Después de varias semanas, se evaluó la progresión de la enfermedad, junto con las interacciones leucocitos-células endoteliales y se encontró que el tratamiento con WIN55212 suprimió la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales y mejoró la función neurológica de los ratones. Este efecto supresor se atenuó cuando se administró el WIN con un antagonista CB₂, pero no con un CB, lo que indicó que es el receptor CB₂ el que está involucrado en este efecto supresor.²⁶

Uno de los efectos tardíos de la neurodegeneración en diversos padecimientos es el dolor neuropático, que resulta de la formación de placas escleróticas que afectan las vías del dolor en el SN. Esas lesiones y el dolor central se observan en varias condiciones, como el traumatis-

mo, la diabetes tipo 2 y la esclerosis múltiple. Aunque los cannabinoides tienen efectos analgésicos que están mediados por los receptores CB₁, los compuestos que unen selectivamente a los receptores CB₂ y actúan en la periferia (como el AM1241), pueden inhibir el dolor central²⁷ por un mecanismo de acción indirecto, con el fármaco actuando en las células cebadas y otras células inmunes, y la consecuente inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios (como histamina y TNF), que pueden sensibilizar las neuronas aferentes primarias. Este mecanismo antiinflamatorio tiene que analizarse con más profundidad; sin embargo, es interesante que en un estudio clínico reciente, el fármaco dronabiol (Marinol ©) tuvo un efecto relevante en el dolor central de pacientes con esclerosis múltiple, a través de un mecanismo asociado con la supresión de la liberación de mediadores sensibilizadores a través de un mecanismo dependiente de CB₂.²⁸ De éstos y otros datos se desprende que los cannabinoides tienen varios mecanismos de acción para atenuar los síntomas de la esclerosis múltiple y otras enfermedades neurodegenerativas.

Trabajos recientes han llevado a considerar otros padecimientos. Por ejemplo, el Rimobabant, antagonista CB₁, mostró ser un auxiliar eficaz en tratamientos para dejar de fumar o perder peso.²⁹ Aunque este fármaco ha presentado efectos adversos que limitan su utilidad clínica, se piensa que otros antagonistas CB₁ serán útiles para estos trastornos. Los cannabinoides han mostrado también tener efectos neuroprotectores en modelos de inflamación que llevan a enfermedades neurodegenerativas, posiblemente porque algunos derivados funcionan como inhibidores de receptores NMDA o como antioxidantes.²⁰ Estos fármacos han sido propuestos para el tratamiento de tumores, porque tienen efectos antiproliferativos y proapoptóticos.³⁰ Dado que los cannabinoides pueden modular respuestas tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa, su potencial terapéutico se estudia, cada vez con mayores perspectivas de éxito, a la luz de estos conocimientos.

Referencias

1. Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A. Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 708-713.
2. Onaivi ES, Sugiura T, Di Marzo. Endocannabinoids. The brain and body's marijuana and beyond. Boca Raton FL, CRC Taylor and Francis Group 2006.
3. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-564.
4. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-65.
5. Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carriere D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Le Fur G, Casellas P. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem.* 1995; 232: 54-61.
6. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Madelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
7. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev* 2009; 89: 309-380.
8. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Daedwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacol* 2004; 47: 345-358.
9. Bosier B, Muccioli GG, Hermans E, Lambert DM. Functionally selective cannabinoid receptor signalling: therapeutic implications and opportunities. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1-12.
10. Pertwee FG, Holette AC, Abood ME, Alexander SPH, Di Marzo V, Elphick MR, Greasley PJ, Hansen HS, Kunos G, Mackie K, Mechoulam R, Ross RA. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptor and their ligands: Beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 588-631.
11. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 826-837.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology, 6th Edition, Philadelphia, PA, USA, Saunders Elsevier, 2010.
13. Serhan CN. Novel lipid mediators an resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? *Am J Pathol* 2010; 177: 1576-1591.
14. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002; 420: 846-852.
15. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203-210.
16. Nagarkatti P, Pandey R, Reider SA, Hedge VL, Nagarkatti M. Cannabinoids as a novel anti-inflammatory drugs. *Fut Med Chem* 2009; 1: 1333-1349.
17. Zhu W, Friedman H, Klein TW. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in macrophages and lymphocytes: involvement of Bcl-2 and caspase 1. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 1103-1109.
18. McKallip RJ, Lombard C, Martin BR, Nagarkatti M, Nagarkatti, PS. Delta 9 tetrahydrocannabinol-induced apoptosis in the thymus and spleen as a mechanism of immunosuppression in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 451-465.
19. Do Y, McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Activation through cannabinoid receptors 1 and 2 on dendritic cell triggers NFκB dependent apoptosis: novel role for endogenous and exogenous cannabinoids in immunoregulation. *J Immunol* 2004; 173: 2373-2382.
20. Mechoulam R, Panikashvili D, Shohami E. Cannabinoids and brain injury: Therapeutic implications. *Trends Mol Med* 2002; 8: 58-61.
21. Blanchard KD, Newton C, Klein TW, Stewart WE, Friedman H. In vitro and in vivo suppressive effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on interferon production by murine spleen cells. *Int J Immunopharmacol* 1986; 8: 819-824.
22. Smith SR, Terminelli C, Denhardt G. Effects of cannabinoid receptor agonist and antagonist ligands on production of inflammatory cytokines and anti-inflammatory interleukin 10 in endotoxemic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 136-150.
23. Baldwin GC. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1606-1613.
24. Pacifici R. Modulation of the immune system in cannabis users. *JAMA* 2003; 289: 1929-1931.
25. Klein TW. Cannabinoid receptors and T helper biasing. *J Neuroimmunol* 2003; 147: 91-94.
26. Ni X. WIN 55212-2, a cannabinoid receptor agonist, attenuates leukocyte/endothelial interactions in an experimental autoimmune encephalomyelitis model. *Mult Scler* 2004; 10: 158-164.
27. Ibrahim MM. Activation of CB₂ cannabinoid receptor by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 10529-10533.
28. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004; 329: 253.
29. Foulds J, Bruke M, Steinberg M, Williams JM, Ziedonis DM. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Exp Op Emerg Drugs* 2004; 9: 39-53.
30. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Rev Cancer* 2003; 3: 745-755.