

Marihuana, endocannabinoides y sus receptores

Dra. Ana Franchi*

Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CONICET). Facultad de Medicina,
Universidad de Buenos Aires.

afranchi@fmed.uba.ar

Recibido: 9/11/2005

Aceptado: 6/12/2005

Ese yuyo verde

“adonde el callejón se pierde
brotó ese yuyo verde...”

Homero Expósito



La marihuana es una mezcla verde o gris de flores secas cortadas en trocitos de la planta *Cannabis sativa*. Existen más de 200 palabras comunes para la marihuana incluyendo “faso”, “hierba”, “porro” y “Maria Juana”.

La marihuana (*Cannabis sativa*), famosa por contener alcaloides con efecto psicoactivo y también por producir una fibra muy resistente: el cáñamo usado en la manufactura de cuerdas y tejidos, es originaria de Asia central. Las primeras referencias de la marihuana datan de 2737 a.C. donde es mencionada en un tratado atribuido al emperador Shen-nung (China), del 2000 a.C. en la India al Atarva Veda y a tabletas cuneiformes de la época de Asurbanipal, 650 a.C. Herodoto describió el efecto euforizante de los baños de vapor de los escitas que la usaban para aliviar el dolor familiar en los ritos funerarios. Los relatos de Marco Polo y las Mil y una noches cuentan que era cultivada por el cáñamo y los efectos psicoactivos en Asia y Oriente.

En EE.UU, la marihuana se difundió hace no demasiado tiempo. Durante la segunda mitad del siglo XIX y principios del XX se vendía libremente como prescripción para un gran número de males incluyendo la migraña y las úlceras. Inmigrantes de Méjico la introdujeron en Nueva Orleans y otras grandes ciudades como droga recreativa, donde cobró popularidad. A partir del año 1930 comenzó a cuestionarse y hubo intensas campañas en su contra. En 1937 el Congreso de los Estados Unidos, en contra del consejo de la Asociación Médica Americana, aprobó la Ley Impositiva de la Marihuana, prohibiendo efectivamente el uso de la droga al hacerla cara y difícil de obtener.

Créalo o no, usted consume marihuana. Y no sólo eso: también la produce.

Luego de muchos años de investigaciones fue recién en 1964 que Rafael Mechoulam, de la Universidad Hebrea de Jerusalem, identificó al delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), como el componente al que se atribuyen prácticamente todos los efectos medicinales de la marihuana.

Ahora bien cómo es posible que una molécula de origen vegetal tenga efectos sobre el sistema nervioso central del hombre. La respuesta la proporcionó un laboratorio en EEUU, el cual demostró que el delta-9-THC se acopla a una proteína localizada en la membrana de las células. Este es un receptor que se denominó posteriormente como CB (canabinoides) y la nomenclatura de los receptores se amplió cuando se caracterizaron receptores en el SNC, los cuales fueron llamados CB1; mientras que aquellos que presentaban una distribución periférica en el sistema inmune eran referidos como CB2.

Entonces los investigadores se preguntaron por qué una molécula producida por una planta tenía receptores en el cerebro. Nuevamente el Dr. Mechoulam vino en nuestra ayuda descubriendo un pequeño ácido graso que era producido por el cerebro y que imitaba todas las actividades de la marihuana. La llamó anandamida, del sánscrito *ananda*, "el que trae bendición y tranquilidad interna".

En el año 1997 Daniele Piomelli y Nephi Stella, de la Universidad de California, descubrieron otro lípido, el 2-araquidonoil glicerol, (2-AG), aún más abundante que la anandamida, en ciertas regiones del cerebro. Ambos compuestos se consideran los principales canabinoides endógenos, o endocannabinoides.

Todos conocíamos a la marihuana, pero no todos sabíamos que nuestro cuerpo era capaz de fabricar su "propia marihuana".

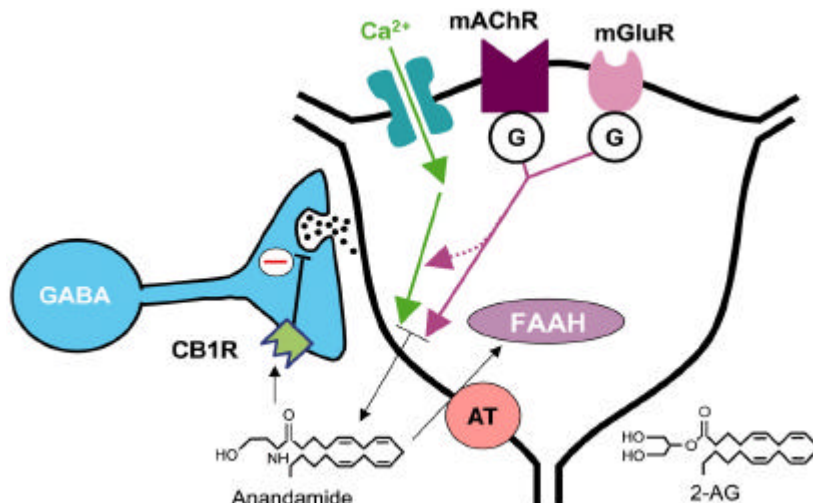
¿Neurotransmisores a pedido?

La mayoría de los neurotransmisores hasta ahora conocidos son solubles en agua y se almacenan en vesículas, a la espera de una señal para ser liberados por la neurona. Cuando una neurona "dispara", enviando una señal eléctrica por su axón hacia las terminales "presinápticas", los neurotransmisores liberados de sus vesículas cruzan la abertura sináptica y ejercen su efecto a través de sus receptores de la neurona "post-sináptica".

Sin embargo los endocannabinoides, son lípidos y no están almacenados en vesículas ni se encuentran pre-formados, sino que son rápidamente sintetizados a partir de sus precursores en la membrana celular, cuando los niveles de calcio dentro de la neurona se elevan o cuando se activan ciertas proteínas G.

Además, se había observado que los impulsos nerviosos se transmitían siempre en un sólo sentido, desde la célula presináptica hacia la postsináptica.

Alger y sus colegas de la Universidad de Maryland y Marty de la Universidad de Paris observaron que tanto en las neuronas del hipocampo como del cerebelo las células receptoras parecían capaces de enviar a su vez señales "de vuelta" a las células emisoras. Esta señalización retrógrada es característica de los endocannabinoides. Tanto la AEA como el 2-AG, son sintetizados en las células postsinápticas como las células piramidales del hipocampo. La síntesis se inicia por un influjo de calcio a través de canales dependientes de voltaje, o por la activación de una proteína G acoplada al receptor del neurotransmisor. Los endocannabinoides llegan al espacio extracelular y activan los receptores CB1 que se encuentran en ciertas terminales nerviosas. La activación de los receptores CB1 conduce a la inhibición presináptica del GABA o a la liberación de glutamato al inhibir los canales de calcio y activar los canales de potasio. Los endocannabinoides pueden entrar a las células presinápticas o postsinápticas por el transportador de anandamida (AT). Además en las células postsinápticas está presente la FAAH (hidrolasa de amidas de ácidos grasos), enzima que degrada la anandamida y en las presinápticas la monoglicérido lipasa, que degrada el 2-AG.



Alger, Bradley E. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 8512-8513

"Ananda" te busco y no te encuentro...

**"La cucaracha, La cucaracha
Ya no puede caminar, porque
le falta porque no tiene,
marihuana pa' fumar"**

(Popular corrido de la revolución mexicana)

Ahora sabemos que los receptores CB1 parecen estar presentes en todos los vertebrados y que **no afectan el desarrollo del miedo pero sí el olvido del miedo**; no alteran la habilidad de comer pero sí el deseo de comer. Y tanto la baja cantidad de receptores en las neuronas presinápticas como la falta de emisión de los endocannabinoides tienen relación con los síndromes de **stress postraumático, fobias y algunas formas de dolor crónico**. Esta sugestión encaja bien con el hecho que cierta gente fuma marihuana para disminuir su ansiedad.

¿Liberad a María?

“Un, dos, tres un pasito pa'delante,
María...”

Ricky Martin

La marihuana natural es consumida en medicina de múltiples maneras: inhalada o fumada (contra el asma, para mejorar la visión nocturna, la opresión, la sofocación, el insomnio, la ronquera, la extinción de la voz), en infusiones de té (para combatir las náuseas y otras molestias causada por los efectos secundarios de la quimioterapia en pacientes con cáncer), aplicada localmente (para combatir el dolor). Terapéuticamente se aconsejó para tratamientos de insomnio y como sedante para el dolor (en artritis, reuma, lesiones de médula, paraplejia y tetraplejia). También se prescribió para terapias de trastornos nerviosos, temblores en parálisis compulsivas, espasmos de vejiga e impotencia sexual que no provenga de enfermedad orgánica.

Los adelantos en los estudios de los efectos del THC y los endocannabinoides ha permitido avanzar en el diseño de nuevos tratamientos para la ansiedad, el dolor, las náuseas, la obesidad y el daño cerebral.

Actualmente se pueden conseguir comercialmente varios THC sintéticos, como el nabilone o el dronabinol que sirven para combatir las náuseas producidas por la quimioterapia y que estimulan el apetito en pacientes con Sida.

Por su parte el savitex, un extracto de la planta con porcentajes iguales de THC y CBD, está por ser autorizado por las autoridades médicas canadienses, para aliviar los dolores neuropáticos, los espasmos de la esclerosis múltiple y la artritis.

Por otro lado se ha desarrollado un antagonista de los receptores CB1, el Rimonabant, obteniéndose resultados positivos en estudios relacionados con la reducción de peso, abandono del tabaco e incluso el control de peso en los que dejan de fumar.

Haz recorrido un largo camino...

Hace más de 4000 años que la humanidad utiliza esta planta con fines recreativos y terapéuticos. Desde hace mucho menos tiempo hemos avanzado en las causas y los mecanismos involucrados en su acción. Actualmente se abre un vasto campo para la utilización tanto de agonistas como antagonistas de los cannabinoides en diversas patologías.

Bibliografía

1. Mechoulam R, Gaoni Y. A total synthesis of dl-delta-1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of Hashish. J Am Chem Soc. 1965. 87:3273-3275.
2. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. Nature. 1997. 388:773-778.
3. 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.
4. Alger BE. Endocannabinoids: getting the message across. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. 101:8512-8513.
5. Zias J, Stark H, Sellgman J, Levy R, Werker E, Breuer A, Mechoulam R. Early medical use of cannabis. Nature. 1993. 363:215.
6. Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol Pharmacol. 1988. 34:605-613.

* Investigadora Principal del CONICET.

Directora del Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CONICET). Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.



Revista **QuímicaViva**
Número 3, año 4, diciembre 2005
quimicaviva@qb.fcen.uba.ar