



LA MARIHUANA Y EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE: DE UNA DROGA DE RECREO A UNA NUEVA ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA

La Marihuana
Nueva alternativa
Farmacológica
Marcela Sánchez
Arturo Ortega
Claudia Juárez

Marcela De Jesús Sánchez*
Arturo Ortega Soto**
Claudia Juárez Portilla***

UNIVERSITA CIENCIA

Revista electrónica de investigación de la
Universidad de Xalapa
Año 6, núm. 19, junio-agosto 2018
ISSN 2007-3917

*Estudiante del Doctorado en Ciencias Biomédicas. UV
fayahdread@gmail.com
**Investigador Cinvestav-Zacatenco. IPN
***Investigadora Centro de Investigaciones Biomédicas. UV



SUMARIO: 1. Resumen/Abstract; 2. Las plantas como recurso medicinal; 3. Marihuana ¿medicinal? ; 4. Sistema endocannabinoide y marihuana: de una droga recreativa a todo un sistema molecular; 5. El receptor endocannabinoide CB2: Un protagonista de la marihuana medicinal; 6. El sistema endocannabinoide y el cáncer; 7. Respuesta bifásica de los endocannabinoides; 8. Conclusión; 9. Fuentes de consulta.

1. RESUMEN

Las plantas han sido un valioso recurso nutricional, terapéutico y medicinal a lo largo de la historia del hombre. La marihuana ha sido utilizada durante milenios para aliviar el dolor. En la actualidad es la droga ilegal más popular del mundo, y ha sido propuesta como un nuevo blanco farmacológico que permite tratar padecimientos que van desde el dolor crónico hasta el cáncer, todo esto respaldado por el resultado del trabajo de investigadores alrededor del mundo.

PALABRAS CLAVES: Planta medicinal, marihuana, tetrahidrocannabinol cannabidiol, receptores endocannabinoides, sistema endocannabinoide, anandamida, 2- araquidonoglicerol, dolor crónico, cáncer.

ABSTRACT

Plants have been a valuable nutritional, therapeutic and medicinal resource throughout the history of man. Marihuana has been used for millennia to relieve pain. Currently, it is the most popular illegal drug in the world, and has been proposed as a new pharmacological target that can treat conditions ranging from chronic pain to cancer, all backed by the work of researchers around the world.

KEYWORDS: Medicinal plant, marihuana, tetrahydrocannabinol cannabidiol, endocannabinoid receptors, endocannabinoid system, anandamide, 2-araquidonoglycerol, chronic pain, cancer.

2. LAS PLANTAS COMO RECURSO MEDICINAL

Las plantas han sido, durante milenios, un elemento clave para el desarrollo de diversos grupos culturales, debido a que han sido utilizadas como recursos nutricionales, artesanales, medicinales y también recreativos. Un ejemplo del conocimiento en torno a las propiedades medicinales de las plantas es el código de la Cruz Badiano, redactado por la orden de los Franciscanos aproximadamente en el año de 1555 en la nueva España. En este código se describe una gran variedad de plantas y sus beneficios en el tratamiento de diversas enfermedades de la época (Capriotti et al, 2016).



Si bien, los usos terapéuticos y nutricionales han sido los más estudiados, el uso recreativo de algunas plantas también ha sido ampliamente explorado. Por mencionar un par de ejemplos la *Salvia divinorum* y la *Cannabis sativa* (comúnmente conocida como marihuana) son consideradas como plantas con efectos psicotrópicos debido a la sensación de placer y bienestar que obtienen sus consumidores al utilizarlas.

3. MARIHUANA ¿MEDICINAL?

La marihuana (*Cannabis sativa*) es una planta que ha sido utilizada desde hace milenios en el continente asiático con fines terapéuticos, espirituales y recreativos. En las últimas décadas su uso recreativo y medicinal se ha expandido, convirtiéndose en la droga ilegal más popular de todo el mundo.

A lo largo de la historia de esta planta de uso tradicional, las maneras más comunes de consumirla han sido a través de la inhalación (fumándola), y de la ingestión por medio de infusiones o tisanas. El primer caso refiere el uso casi exclusivo de la planta con fines recreativos; mientras que las infusiones o tisanas se han utilizado para aprovechar las “propiedades medicinales” que, por lo general, han estado asociadas con un efecto analgésico (Pinkas et al, 2016, Somolinos, 1990).

Desde la década de los 90 hasta la fecha se conocen más de 200 compuestos químicos derivados de la marihuana. No obstante, el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) son responsables de sus efectos psicotrópicos. A partir del aislamiento de estos compuestos, los investigadores ya no se enfocaron únicamente en los compuestos que podían obtenerse de esta planta, sino en los mecanismos a través de los cuales funcionaban (Pertwee, 2004).

4. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y MARIHUANA: DE UNA DROGA RECREATIVA A TODO UN SISTEMA DE SEÑALIZACIÓN MOLECULAR

Con el paso de los años, en la comunidad científica hubo un incremento significativo en el conocimiento de los compuestos psicotrópicos derivados de esta planta, así como de sus efectos sobre los consumidores. Sin embargo, poco se sabía sobre cuáles eran los efectos medicinales por los que el consumo de la marihuana se había popularizado durante milenios. A través de una gran cantidad de estudios, pronto, pudo establecerse que los compuestos derivados de la marihuana eran capaces de interactuar con un tipo de proteínas que estaban localizadas en las membranas de las células, proteínas denominadas como receptores endocannabinoides.

Los receptores endocannabinoides están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, periférico y en otros órganos como el hígado, además de estar presentes en el sistema inmunológico. Los primeros receptores en ser identificados fueron los receptores CB1 y CB2, proteínas que una vez que se unen a la molécula por la cual tienen afinidad, por ejemplo THC o CBD, desencadenan diversas vías de señalización a través de las cuales pueden activar o inactivar la expresión de determinados genes y proteínas. Además pudo establecerse que había una interacción entre el receptor CB1 y los compuestos como el THC y el CBD, obteniéndose como resultado de esta interacción la sensación placentera que obtienen los consumidores de la planta.





Entonces ¿tiene sentido que exista todo un sistema molecular dedicado a interactuar exclusivamente con derivados de la marihuana? ¿Por qué la marihuana se usa con fines medicinales, si es considerada una droga de recreo?

Para poder responder estas preguntas resulta importante adentrarse en una gran diversidad de trabajos científicos, que desde hace varios años han buscado comprender cómo es que interactúan los derivados de la marihuana y el cerebro.

Ahora se sabe que los receptores CB1 y CB2 no son los únicos elementos que juegan un papel crucial en la interacción marihuana-cerebro. Posteriormente pudo determinarse la existencia de otro tipo de moléculas producidas por el organismo a las que se les denominó como moléculas endocannabinoides, donde se incluyen la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoglicerol (2-AG). Se les nombró de esta manera debido a que tienen la capacidad de interactuar con los receptores antes mencionados. Adicionalmente, se detectó la presencia de proteínas que se dedicaban a descomponer a estos endocannabinoides (Pertwee, 2004). Con base en esto se acuñó y popularizó el término de “sistema endocannabinoide”, el cual se encuentra constituido por:

- Receptores endocannabinoides (CB1 y CB2)
- Endocannabinoides (moléculas sintetizadas por el cuerpo)
- Enzimas que degradan a los endocannabinoides

5. EL RECEPTOR ENDOCANNABINOIDE CB2: UN PROTAGONISTA DE LA MARIHUANA MEDICINAL

Como se mencionó previamente, una de las primeras interacciones estudiadas fue la interacción entre compuestos de la marihuana como el THC y el CBD con el receptor CB1. Debido a esta interacción, se consideró que este receptor era el encargado de regular los efectos psicotrópicos de la marihuana; sin embargo, había en escena un actor que si hasta ese momento no era tan importante, no pasó mucho tiempo antes de volverse otro protagonista: el receptor CB2.

El receptor CB2 se encuentra distribuido de manera abundante en células del sistema inmunológico, aunque también está presente en el sistema nervioso central. Pudo determinarse que en colaboración con otros elementos moleculares como los receptores TRPV1 (*transient receptor potential cation channel*; por sus siglas en inglés) participaban en la modulación del dolor. Esto representó la primera aproximación real que sustentaba una de las propiedades farmacológicas por las que la marihuana ha sido utilizada como medicina durante milenios (Jung- Hu, 2004).

Debido a la relación que pudo probarse entre el receptor CB2 y la modulación del dolor, en países como Estados Unidos se aprobó su uso en dosis controladas en pacientes con enfermedades caracterizadas por un dolor crónico. Además, se descubrió que existía una relación entre los niveles de CB2 presentes en diversos órganos del cuerpo y el estado de salud de estos órganos. Así el Dr. Di Marzo (Investigador de la Universidad de Pozzuoli en Nápoles, Italia) descubrió que en hígados con padecimientos como cirrosis o hígado graso, los niveles del receptor CB2 eran mucho más altos



en comparación con los niveles presentes en un hígado sano (Pisanti, 2015, Di Marzo, 2010). Este ejemplo muestra que el receptor CB2 modula su expresión de acuerdo al estado de salud del órgano. También se observó que los niveles de anandamida o 2-AG (2-araquidonoglicerol) cambian dependiendo del estado de salud del órgano o incluso a través de las fases del ciclo celular.

6. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y EL CÁNCER

Actualmente, existe una gran cantidad de información derivada de las investigaciones, desarrolladas por científicos en todo el mundo, que respaldan el uso de la marihuana como un elemento importante para tratar los problemas de dolor crónico, en pacientes con diversas enfermedades. Cabe mencionar, que todas estas investigaciones sustentan a la marihuana como un potente analgésico, y al mismo tiempo abren la oportunidad de estudiar y profundizar en los mecanismos de acción mediante los cuales podrían actuar otras propiedades farmacológicas. En este sentido, se propuso que el sistema endocannabinoide es un sistema que potencialmente podría ser utilizado para tratar diversas enfermedades que se caractericen por su capacidad de reproducirse con mucha facilidad y rapidez, por ejemplo el cáncer.

Este tipo de propuestas se vieron respaldadas con trabajos en los cuales se evaluaron los efectos del THC y el CBD en diversos tipos de células cancerígenas. Por ejemplo, en aquellas células derivadas de neuroblastoma, un tipo de cáncer infantil originado a partir de tejido nervioso, con una alta facilidad de propagación hacia otras regiones del cuerpo, y uno de los cánceres más difíciles de erradicar. Según un estudio reciente realizado por el Dr. Fisher, del Centro Médico Sheba, tanto el THC como el CBD disminuyen la capacidad proliferativa del neuroblastoma, es decir, que inhiben su capacidad de reproducirse (Fisher, 2016).

Si bien estos han sido algunos de los estudios más importantes que se han llevado a cabo sobre el sistema endocannabinoide, también se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios que evalúan la relación entre el sistema endocannabinoide y la conducta animal.

7. RESPUESTA BIFÁSICA DE LOS ENDOCANNABINOIDES

Independientemente de los efectos relajantes que produce el THC en humanos, se ha visto que endocannabinoides como la anandamida (sintetizados por el cuerpo) tienen efectos conductuales de tipo bifásico en ratas. Es decir, en ciertas concentraciones producen efectos depresivos en el animal y que en concentraciones opuestas el animal se vuelve mucho más sociable. Asimismo, se han estudiado los efectos de estos compuestos en conductas sexuales, observando un resultado similar: en determinadas concentraciones de endocannabinoides se inhibe la conducta sexual, mientras que en altas concentraciones se promueve (Canseco *et al*, 2013). Aunque todos estos estudios se encuentran en etapas prematuras, se llevan a cabo con la intención de comprender la dinámica y los efectos de estas moléculas, pues de comprenderse podrían ser utilizados para tratar padecimientos como la depresión.



8. CONCLUSIÓN

Podemos darnos cuenta que el sistema endocannabinoide es un sistema complejo. En un principio fue estudiado por su relación con drogas de uso recreativo, pero, a juzgar por los resultados obtenidos hasta ahora, podría jugar un papel clave en el tratamiento farmacológico de diversas enfermedades que van desde el cáncer hasta la depresión. Esto expone una nueva perspectiva a la discusión sobre la legalización de la marihuana y sus verdaderas implicaciones farmacológicas y sociales.

9. FUENTES DE CONSULTA

Buffo, A. R. (2013). Origin, lineage and function of cerebellar glia. *Progress in neurobiology* .

Bruijnzeel W Adriaan, Q. X. (2016). Behavioral Characterization of the Effects of Cannabis Smoke and Anandamide in Rats. *Plos One* .

Gordon D Ko, S. L. (30 de Septiembre de 2016). Medical cannabis – the Canadian perspective. *Journal of pain reserach* .

Hu, J. (2004). *Endocannabinoids. Handbook of experimental pharmacology* . (R. Pertwee, Ed.) United Kingdom: Springer.

Hawei X., Y. Y. (2012). Bergmann Glia function in granule cell migration during cerebellum development. *Molecular Neurobiology* .

Lannotti Arturo Fabio, D. M. (2015). Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Progress in lipid reseach* .

Pinkas J, J. P. (2016). Use of marijuana for medical purposes . *Agricultural and enviromental medicine* .

Rodríguez Fonseca Fernando, D. a. (1998). Role of the Endogenous Cannabinoid System in the Regulation of Motor Activity. *Neurobiology of disease* .

Simona Pisanti, P. P. (2015). Anandamide Drives Cell Cycle Progression Through CBI Receptors in a Rat Model of Synchronized Liver Regeneration. *Cellular physiology* .

Somolinos Palencia, J. (1990). El código de la Cruz Badiano . *Salud pública de México* .

T, C. (2016). Medical Marijuana. *Healthcare* .

T. Fisher pa H. Golan, A. G.-Y. (2016). In vitro and in vivo efficacy of non-psychoactive cannabidiol in neuroblastoma