

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Aplicaciones terapéuticas actuales de compuestos derivados de la marihuana

Cristina Sánchez

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular I de la Universidad Complutense de Madrid

Biografía

Licenciada (1994) y Doctora (2000) en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid, es Profesora Titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I de esta misma Universidad desde el año 2009. Realizó su Tesis Doctoral, centrada en el efecto de los cannabinoides sobre el metabolismo energético y la proliferación celular, en el grupo del Dr. Manuel Guzmán (Facultad de Biología, UCM). Posteriormente realizó una estancia postdoctoral de tres años en la Universidad de California, Irvine (EEUU), donde estudió la posible implicación de lípidos bioactivos en los procesos de iniciación del dolor. En 2004 regresó a España con un contrato "Ramón y Cajal" y abrió su propia línea de investigación cuyo objetivo general es comprender en términos moleculares la acción antitumoral de los cannabinoides en cáncer de mama y analizar el papel del sistema endocannabinoide en los procesos de generación y progresión tumorales.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:
http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

Resumen

El uso terapéutico de la marihuana y de los compuestos que ésta sintetiza está extraordinariamente restringido en la medicina moderna. El impulso de la investigación preclínica en este campo ha permitido entender cómo actúa la marihuana en nuestro organismo y confirmar el enorme potencial terapéutico de los cannabinoides.

Summary

The therapeutic use of marijuana and the compounds it synthesises is greatly restricted in modern medicine. The contributions of basic science to this field allowed us to understand how marijuana acts on our organism and to confirm the vast therapeutic potential of cannabinoids.

El potencial terapéutico de la marihuana se conoce desde hace milenios. Sin embargo, debido a sus efectos psicotrópicos y a la prohibición de su consumo, su utilización médica está enormemente restringida. Las aportaciones de la investigación básica en este campo podrían cambiar dramáticamente este escenario en los próximos años. Tres hitos fundamentales permitieron comenzar a entender cómo produce la marihuana sus efectos característicos y, por tanto, cuáles podrían ser sus aplicaciones terapéuticas: el primero fue la caracterización estructural del principal responsable de los efectos psicotrópicos de la planta: el Δ^9 -tetrahidrocannabinol o THC.

Posteriormente se caracterizaron los interruptores moleculares de este compuesto en las membranas de las células (los receptores de cannabinoides CB1 y CB2) y se encontraron los compuestos endógenos que se unen a ellos [los endocannabinoides (anandamida y 2-araquidonoilglicerol)]. Con todas estas piezas del puzle se pudo comenzar a entender cuál es el papel fisiológico del sistema endocannabinoide (SEC: receptores de cannabinoides + ligandos endógenos + enzimas encargadas de sintetizarlos y degradarlos). Tras décadas de estudio, la conclusión general es que se trata de un sistema de protección, de control, de mantenimiento de la homeostasis del organismo, y de hecho, esta función de "defensa" es la que subyace al potencial terapéutico de la marihuana.

Una de las funciones mejor caracterizadas del SEC es la de modular la liberación de neurotransmisores. Los endocannabinoides activan sus receptores específicos situados en la membrana plasmática de las neuronas, lo que produce el cierre de canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje y la apertura de canales rectificadores de K^+ . Esto se traduce en una hiperpolarización de la membrana de las neuronas, es decir en una inhibición de su excitabilidad. Existe una densidad elevada de receptores de cannabinoides en multitud de áreas del sistema nervioso central, entre ellas las que regulan la coordinación motora (corteza, ganglios basales y cerebelo). La activación de estos

receptores tanto por endocannabinoides como por THC produce una inhibición general del tono motor. Existe evidencia preclínica que sugiere que los cannabinoides podrían mejorar la sintomatología motora de varias patologías que cursan con alteración del movimiento (Parkinson, Huntington, etc). Sin embargo, sólo los pacientes con esclerosis múltiple tienen acceso legal a un medicamento cannabinoide (Sativex®) para el tratamiento de la espasticidad asociada a su enfermedad. Se trata de un spray de aplicación en la mucosa oral que contiene como principales ingredientes una mezcla de THC y otro cannabinoide de la planta – cannabidiol- en proporción 1:1. El SEC participa también en el control del dolor. Existe un elevado número de receptores de cannabinoides en las principales vías de transmisión de la señal dolorosa (terminaciones nerviosas periféricas, ganglios dorsales, etc.). Cuando el organismo recibe un estímulo doloroso, se liberan endocannabinoides que activan estos receptores, lo que desencadena una inhibición de la transmisión de la señal de dolor. Una de las escasísimas aplicaciones médicas legales de compuestos derivados de la marihuana es la utilización de Sativex® para el tratamiento del dolor neuropático asociado a esclerosis múltiple y del dolor oncológico. A día de hoy, este tratamiento sólo está aprobado en Canadá. El SEC también modula el reflejo de la náusea y el vómito. Este último se controla en una región del bulbo raquídeo denominada centro del vómito, que recibe información

fundamentalmente de las fibras nerviosas que inervan el tubo digestivo. En este caso, existen receptores de cannabinoides en determinados núcleos de este centro como el tracto solitario o el área postrema, y en el núcleo motor dorsal del nervio vago. La activación de estos receptores tanto por endocannabinoides como por THC produce una inhibición del reflejo del vómito. Esta propiedad ha permitido que dos medicamentos, Marinol® y Cesamet® (cápsulas orales de THC y su derivado sintético nabilona, respectivamente), puedan ser prescritos en ciertos países para prevenir las náuseas y vómitos asociadas a las quimioterapias que reciben los pacientes con cáncer y a los retrovirales con que se trata a pacientes con SIDA. Estos últimos pueden además hacer uso de estos dos medicamentos para combatir la pérdida de peso que suele desembocar en una desnutrición extrema o caquexia. La capacidad orexigénica (de estimulación del apetito) de estos fármacos radica en el hecho de que el SEC modula la ingesta alimentaria. En concreto, en situaciones de ayuno se produce un aumento de los niveles de endocannabinoides en los centros que regulan la sensación de hambre. La activación de los receptores de cannabinoides presentes en estos centros produce la liberación de señales orexigénicas y la inhibición de señales anorexigénicas, lo que impulsa al individuo a ingerir alimentos. Los cuatro usos mencionados (antiespástico, analgésico, antiemético – anti vómito - y orexigénico) son los únicos autorizados a día de hoy para los medicamentos basados en

cannabinoides. Pero su potencial es enorme tal y como demuestra la evidencia preclínica creciente. Sólo por citar algunos ejemplos, estos compuestos han demostrado tener efecto neuroprotector en modelos de daño hipóxico-isquémico, de enfermedad de Huntington, de epilepsia o de Alzheimer, efecto antitumoral en modelos de cáncer, de disminución de la presión ocular en glaucoma, efecto ansiolítico en personas que sufren estrés postraumático, etc. No es descabellado pensar por tanto que en un futuro no lejano nuestras farmacias dispensen medicamentos cannabinoides para el tratamiento de un espectro amplio de patologías.

Referencias

1. Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides. Ed. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. ISBN: 978-84-692-0828-1 (disponible en <http://www.ucm.es/info/seic-web/documentos/actualizacioncannab.pdf>)
2. Sección de divulgación de la página web de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (<http://www.ucm.es/info/seic-web/divulgacion3.htm>)
3. Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro (http://www.sebbm.es/archivos_tinymce/noviembre2010_manuelguzman.pdf)
4. Pertwee (2009) Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. Br J Pharmacol 156(3):397-411
5. Fernández-Ruiz et al (2011) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21545415> Prospects for cannabinoid therapies in basal ganglia disorders. Br J Pharmacol 163(7):1365-78
6. Velasco et al (2012) Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. Nat Rev Cancer. 12(6):436-44



SATIVEX



MARINOL

CESAMET

Figura. Medicamentos basados en cannabinoides aprobados en la actualidad para los usos que se indican en el texto principal.