

Nuevas tendencias en la utilidad terapéutica de los cannabinoides

María Luz López-Rodríguez^a, Alma Viso^a, Silvia Ortega-Gutiérrez^a,
Javier Fernández-Ruiz^b y José A. Ramos^b

^aDepartamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas y

^bDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular III, Facultad de Medicina.

Universidad Complutense, E-28040 Madrid, España

1.- INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Desde la antigüedad,¹ la planta *Cannabis sativa* (Figura 1) ha sido utilizada con fines industriales, medicinales y/o recreativos, aunque la investigación sobre sus principios activos es relativamente reciente. Su uso se remonta a China hace unos cinco mil años, en donde su cultivo estuvo generalmente relacionado con la obtención de fibra así como del aceite de sus semillas. Existen diversos tratados médicos, procedentes de aquella época, en los que aparecen reflejadas las propiedades curativas de esta planta. Así, la primera referencia documentada sobre las aplicaciones médicas del cannabis aparece en un libro titulado "Nei Ching" (2.600 a. C.), algunas de cuyas recetas se han conservado hasta la actualidad. En cuanto a su presencia en la India, se sabe que el cannabis no sólo formaba parte de rituales religiosos sino que también se apreciaron sus propiedades medicinales en diversos tipos de enfermedades.

El uso del cannabis se extendió desde la India a Persia y Asiria en la octava centuria antes de Cristo, existiendo controversias, sin embargo, sobre si las civilizaciones judía y egipcia conocían y utilizaban dichas sustancias. Tampoco existen evidencias de que su uso, salvo con fines industriales, estuviera muy extendido entre los griegos y los romanos. Al principio



Alma Viso, Silvia Ortega-Gutiérrez y María Luz López Rodríguez.

de la era cristiana, Plinio "el viejo", Dioscórides y Galeno describieron las posibles aplicaciones médicas del cannabis como analgésico para el alivio del dolor y como antiinflamatorio,

aunque también se indicaba el efecto psicológico que su utilización podía producir y que fue descrito como "una conversación carente de sentido".

En la Edad Media, los árabes lo utilizaron tanto en medicina como a nivel recreativo. Sin embargo, su popularidad no fue la misma en cada uno de los países de la cultura islámica, llegando incluso a estar prohibido en situaciones históricas concretas.

Durante el siglo XIX, la presencia colonial inglesa en la India y la expedición de Napoleón a Egipto sirvió para la difusión de las aplicaciones médicas y lúdicas del cannabis por Europa, y posteriormente por Estados Unidos. Sin embargo, su uso en la práctica médica fue declinando a lo largo del siglo XX debido fundamentalmente a la controversia sobre sus



Figura 1.- Cannabis sativa

acciones alucinógenas y a la aparición de los opiáceos. Además, la llegada de otros fármacos con acción analgésica (aspirina, barbitúricos) llevó a un segundo plano el consumo de los cannabinoides. De nuevo, en estos últimos años, el interés por los cannabinoides ha resurgido debido al descubrimiento de la existencia de un sistema cannabinoide endógeno (SCE). Este descubrimiento ha abierto las puertas a la investigación científica sobre las propiedades biológicas y médicas de los cannabinoides y está sirviendo para el desarrollo de derivados sintéticos con capacidad terapéutica, en los que se tratan de separar las propiedades farmacológicas de los efectos psicoactivos, iniciándose así una nueva etapa en el conocimiento de los cannabinoides.

2.- SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO

En los últimos años, la investigación en el área de los cannabinoides ha experimentado un extraordinario desarrollo, favorecido por el enfoque multidisciplinar del que ha sido objeto. Este esfuerzo conjunto de la química, la bioquímica y la farmacología ha permitido profundizar en el conocimiento de sus mecanismos de actuación y ha culminado en el reciente descubrimiento y caracterización del sistema cannabinoide endógeno (Figura 2). El SCE, análogamente a otros sistemas cerebrales endógenos, está constituido por tres elementos fundamentales: i) ligandos endógenos -también denominados en este caso endocannabinoides-, ii) receptores específicos para estos ligandos y iii) un sistema de terminación de la respuesta biológica inducida por la activación que los ligandos en-

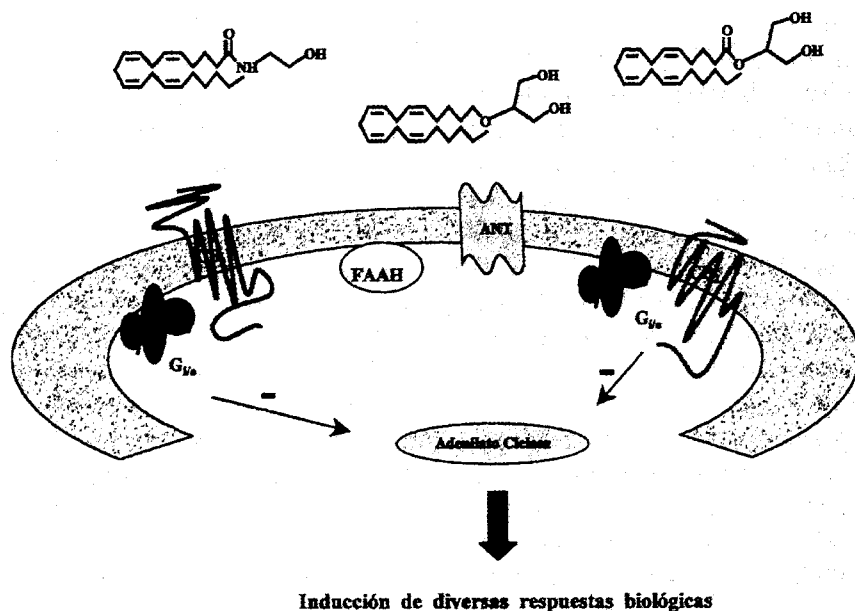


Figura 2.- Sistema Cannabinoide Endógeno

dógenos producen sobre sus receptores. Así, como constituyentes fundamentales del SCE, se encuentran los receptores para cannabinoides CB₁² y CB₂,³ los ligandos endógenos comúnmente conocidos como anandamida,⁴ 2-araquidonilglicerol⁵ y el recientemente caracterizado araquidil 2-gliceril éter⁶ y, por último, el sistema de terminación, compuesto a su vez por dos elementos cuyo funcionamiento coordinado es el responsable de la inactivación fisiológica de los endocannabinoides. Este sistema consta en primer lugar de un mecanismo de recaptación mediado por un transportador (ANT) específico y selectivo⁷ localizado tanto en neuronas como en glía el cual se encarga de capturar los endocannabinoides liberados al medio extracelular y transportarlos al interior citoplasmático, seguido posteriormente de un proceso de hidrólisis enzimática intracelular catalizado por la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos o FAAH.⁸

2.1.-Implicaciones Fisiológicas

La participación de los endocannabinoides en diversas funciones fisiológicas,⁹ tales como antinocicepción, control del movimiento, memoria, aprendizaje y desarrollo cerebral, podría llegar a explicar alguno de los efectos beneficiosos atribuidos a los cannabinoides en el tratamiento de diversas enfermedades que afectan a estos procesos. De especial relevancia resultan dos de los últimos hallazgos que ponen de manifiesto de manera inequívoca el papel fisiológico fundamental que el SCE juega tanto en la modulación de la actividad neuronal como su función en la regulación del apetito. En relación a la modulación de la actividad neuronal, se ha demostrado que el SCE está implicado en la señalización retrógrada en diversas áreas cerebrales. Así, se ha comprobado que el SCE interviene en el mecanismo mediante el cual las neuronas pueden comunicarse de for-

El uso del cannabis se extendió desde la India a Persia y Asiria en la octava centuria antes de Cristo, existiendo controversias, sin embargo, sobre si las civilizaciones judía y egipcia conocían y utilizaban dichas sustancias.

ma retrógrada a través de sus sinapsis y modular de este modo las señales (*inputs*) que reciben.¹⁰ En particular, se habla de la implicación de los endocannabinoides en esta señalización retrógrada en ciertas sinapsis inhibitorias y excitatorias hipocampales así como en algunas sinapsis excitatorias en el cerebelo y, en concreto, se atribuye a los endocannabinoides el papel de mediadores en el proceso de DSI (*depolarization-induced suppression of inhibition*), proceso crucial que posibilita y favorece los mecanismos de aprendizaje y memoria. Este mecanismo de DSI consiste en que los endocannabinoides son sintetizados y liberados por una neurona

postsináptica hipocampal en respuesta a un estímulo fisiológico de despolarización, promovido por un aumento del Ca²⁺ intracelular. Estos endocannabinoides, una vez liberados al espacio extracelular, actúan sobre los receptores CB₁ situados en la neurona presináptica provocando que ésta deje de liberar el neurotransmisor -GABA, en este caso- que desde el principio y antes de que se sintetizaran los endocannabinoides, estaba a su vez ejerciendo un efecto sobre la neurona postsináptica. De esta forma, al disminuir la concentración de GABA en el espacio sináptico -neurotransmisor con función inhibitoria sobre la neurona postsináptica-, el

efecto inhibitorio que el GABA estaba produciendo desde el principio sobre la neurona postsináptica disminuye, siendo el efecto final la supresión de la inhibición que la neurona presináptica estaba ejerciendo sobre la postsináptica. Estos experimentos, además, refuerzan el papel del ANT en la regulación del funcionamiento del SCE, ya que la síntesis tónica de endocannabinoides debe estar equilibrada por el proceso de recaptación, que mantiene la concentración extracelular de endocannabinoides en los niveles fisiológicos adecuados en cada momento.

Por otro lado, los efectos orexígenos (de aumento de la sensación de

ALTERACIONES EN EL SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO

PATOLOGÍAS

- *Demencia
- *Catalepsia
- *Disfunciones en la memoria
- *Disfunciones motoras
- *Disfunciones del apetito

ABORDAJE TERAPÉUTICO EN CASO DE:

HIPOFUNCIONALIDAD:

Objetivos:

Mimetizar los efectos de los endocannabinoides.

Estrategias:

- *Utilización de agonistas CB₁ y/o CB₂
- *Utilización de inhibidores de la enzima FAAH
- *Utilización de inhibidores del transportador de anandamida

HIPERFUNCIONALIDAD:

Objetivos:

Bloquear los efectos de los endocannabinoides

Estrategias:

- *Utilización de antagonistas CB₁ y/o CB₂

De especial relevancia resultan dos de los últimos hallazgos que ponen de manifiesto de manera inequívoca el papel fisiológico fundamental que el SCE juega tanto en la modulación de la actividad neuronal como su función en la regulación del apetito.

apetito) tradicionalmente atribuidos a los cannabinoides tienen una base bioquímica recientemente descubierta. Así, este efecto está mediado por los endocannabinoides que, activando los receptores CB₁ hipotalámicos, estimulan el apetito y forman parte del circuito neuronal regulado por la leptina.¹¹ De esta forma, los resultados obtenidos apuntan a que la leptina, hormona que reduce la ingesta de alimento, está implicada también en la regulación de forma negativa de la liberación de endocannabinoides hipotalámicos.

Sin embargo, y a pesar de la relevancia del SCE en los diversos procesos fisiológicos comentados y del creciente conocimiento que se ha ido obteniendo progresivamente, son aún numerosos los procesos que no han sido clarificados de forma completamente satisfactoria, sobre todo en lo concerniente a los mecanismos exactos de la liberación celular de endocannabinoides así como qué estímulos fisiológicos, además del aumento de Ca²⁺, son capaces de inducir dicha liberación. Estos aspectos están siendo objeto en la actualidad de amplios estudios con objeto de completar las lagunas que aún persisten en toda la secuencia de activación y transducción mediada por el SCE.

2.2.-Implicaciones Terapéuticas

De acuerdo con estas consideraciones, los efectos producidos por los cannabinoides podrían también estar relacionados con alguna disfunción patológica ya sea por hipo o hiperfunción del sistema cannabinoide endógeno. Así, una producción anormal de cannabinoides o una alteración de su actuación en el cerebro podría originar distintas patologías entre las que se encuentran demencia, catalep-

sia o diversas alteraciones en la memoria, en las funciones motoras o del apetito. Por tanto, dentro de las diferentes posibles dianas terapéuticas a considerar ante un caso de disfunción del SCE existen dos posibles abordajes en función de que la alteración esté ocasionada por una hipo o una hiperfuncionalidad de éste (Esquema 1). Así, el desarrollo de compuestos antagonistas constituye el objetivo

fundamental para el tratamiento de patologías ocasionadas por hiperfunción del SCE mientras que la obtención de nuevos agentes farmacológicos capaces de inhibir selectivamente tanto la enzima FAAH como el transportador de anandamida resulta de especial importancia en el caso de la existencia de una hipofuncionalidad en dicho sistema. En particular, con respecto al transportador de anandamida, resulta crucial la obtención de compuestos capaces de impedir el proceso de recaptación y degradación de la anandamida. Así, la utilización de inhibidores sintéticos del transportador permitiría aumentar los niveles endógenos de anandamida, obteniendo de esta forma una respuesta más favorable y con un menor número de efectos secundarios indeseables asociados a la activación directa de los receptores mediante la administración de fármacos agonistas,¹² lo que justifica el creciente interés de diversos grupos de investigación en la elucidación de los requerimientos estructurales que gobiernan el reconocimiento y translocación de sustratos por el transportador de anandamida.

3.-LIGANDOS

Genéricamente, el término cannabinoide designa un grupo de compuestos de origen biosintético mixto que presentan una estructura carbocíclica de 21 átomos entre los que se incluyen los constituyentes activos de la planta *Cannabis sativa L.* así como sus análogos y productos de transformación. Entre los diversos componentes de dicha planta se encuentran más de sesenta cannabinoides distintos, siendo el más representativo de todos ellos y el de mayor potencia psicoactiva el Δ^9 -tetrahidrocannabinol o Δ^9 -THC (Figura 3).

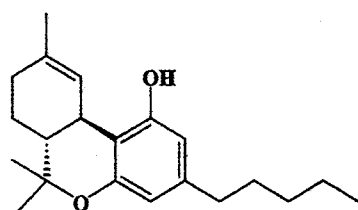
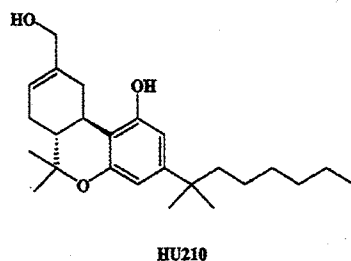
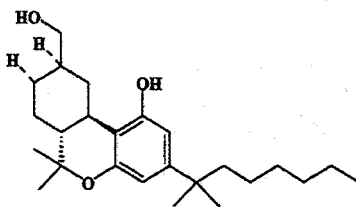


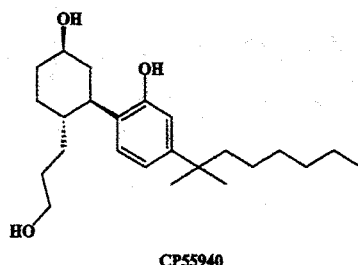
Figura 3.- Δ^9 -Tetrahidrocannabinol



HU210



HU243



CP55940

Figura 4.- Ligandos agonistas del receptor CB₁

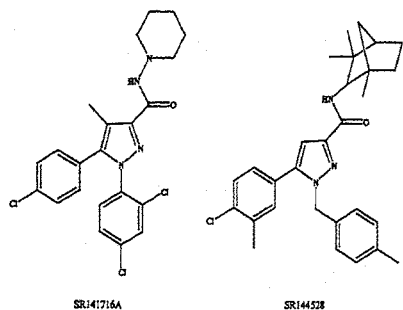


Figura 5.- Antagonistas de los receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂

Debido a la enorme importancia fisiológica de estos receptores y ligandos endógenos, en esta última década se ha llevado a cabo el diseño, síntesis y desarrollo de ligandos de los distintos constituyentes del SCE con objeto de obtener nuevos compuestos sintéticos con afinidad, selectividad y potencia predeterminada, permitiendo así optimizar su amplia aplicabilidad terapéutica y, al mismo tiempo, evitar los efectos secundarios indeseables asociados al consumo de este tipo de compuestos, fundamentalmente los psicotrópicos.

Dentro de esta línea de ligandos sintéticos podríamos destacar entre los más representativos, basándonos no en una clasificación estructural sino en la proteína diana sobre la que actúan, los siguientes compuestos:

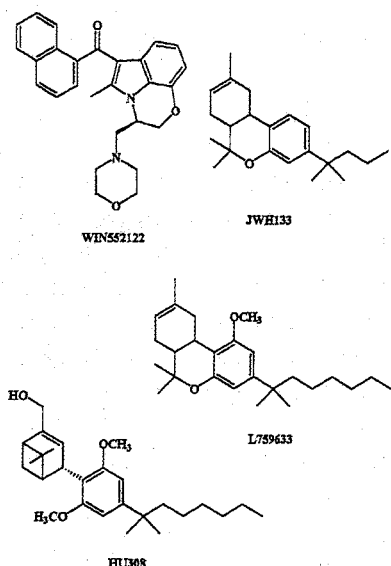


Figura 6.- Agonistas selectivos del receptor de cannabinoides CB₂

3.1.- Ligandos del Receptor de Cannabinoides CB₁

Entre los agonistas de este receptor cabe citar, como los más importantes el HU210, el HU243 y el CP55940 (Figura 4). Los dos primeros presentan la estructura tricíclica característica de los cannabinoides (análoga a la del Δ⁹-THC), de ahí que se enclaven en la categoría denominada de cannabinoides clásicos. El HU210 ha sido descrito como uno de los cannabinoides sintéticos más potentes (K_i (CB₁) = 0,73 nM; K_i (CB₂) = 0,22 nM), al igual que el HU243 (K_i (CB₁) = 0,045 nM; K_i (CB₂) = 0,061 nM)¹³ siendo el valor añadido de éste su disponibilidad como radioligando tritiado. A diferencia de ambos, el CP55940 –desarrollado por los laboratorios Pfizer– presenta una estructura bicíclica. Este ligando ha sido ampliamente utilizado como radioligando tritiado y también se caracteriza por unirse con una afinidad equipotente a ambos receptores (K_i (CB₁) = 0,58 nM; K_i (CB₂) = 0,69 nM).¹³ Como ligando selectivo de CB₁ destaca, entre otros recientemente descritos, el antagonista desarrollado por los laboratorios Sanofi SR141716A (Figura 5), que con una estructura de diarilpirazol exhibe una elevada selectividad por este receptor (K_i (CB₁) = 5,6 nM; K_i (CB₂) > 1000 nM).¹³

3.2.- Ligandos del Receptor de Cannabinoides CB₂

Respecto a los ligandos del receptor CB₂ con una actividad agonista (Figura 6) cabe mencionar el compuesto WIN552122 (K_i (CB₂) = 4,1 nM; K_i (CB₁) = 123 nM),¹³ el cual presenta una relativa selectividad por este receptor de aproximadamente unas doce veces y se trata de un compuesto que pertenece al grupo de los aminoalquilindoles desarrollados por la compañía Sterling-Winthrop. Además, dentro de los agonistas CB₂ selectivos, podemos destacar los recientemente descritos¹³ HU308 (K_i (CB₂) = 22,7 nM; K_i (CB₁) > 10000 nM), JWH133 (K_i (CB₂) = 3,4 nM; K_i (CB₁) = 677 nM) y L759633 (K_i (CB₂) = 6,4 nM; K_i (CB₁) > 1000 nM), que constituyen una de las últimas aportaciones a este área. En relación a los antagonistas (Figura 5), cabe mencionar como antagonista selectivo el compuesto SR144528 (K_i (CB₂) = 5,6 nM; K_i (CB₁) > 10000 nM)¹³ –también desarrollado por los laboratorios Sanofi y derivado de diarilpirazol–. La existencia de antagonistas selectivos para los dos receptores de cannabinoides supone una herramienta de incalculable valor para poder discriminar experimentalmente entre los efectos asociados a uno u otro receptor.

3.3.-Inhibidores de la Enzima Amidohidrolasa de Ácidos Grasos (FAAH)

Dentro de los inhibidores de la enzima FAAH, cabe destacar los comúnmente conocidos como fluoruros de estearilsulfonilo (AM381), de palmitilsulfonilo (AM374) y de fenilmetansulfonilo (PMSF). Todos ellos se comportan como inhibidores irreversibles¹³ ya que interaccionan covalentemente con la enzima, inactivando de una forma más o menos directa la serina 241, que es el residuo catalítico responsable de la hidrólisis de los sustratos y se sitúa en el centro activo de la enzima. El PMSF es un inhibidor general de serin proteasas debido a la reactividad de su fragmento de fluo-

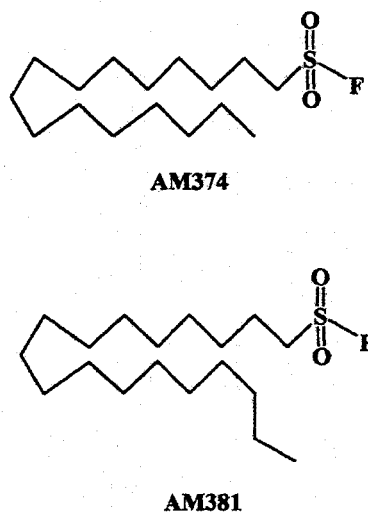


Figura 7.- Inhibidores de la enzima FAAH

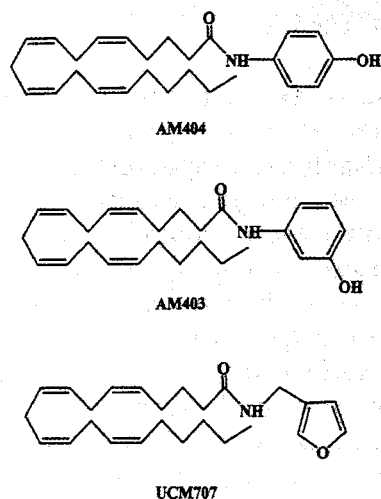


Figura 8.- Inhibidores del transportador de anandamida

ruro de sulfonilo y, por tanto, también de la FAAH. Esta capacidad para inhibir la FAAH, descubierta inicialmente al azar, sirvió como punto de partida para la obtención de compuestos más potentes y específicos de dicha enzima en concreto. Así, se procedió a sintetizar compuestos formados por un resto de fluoruro de sulfonilo al que se le unió una cadena lateral de ácido graso de longitud variable.⁸ De este modo se obtuvieron los compuestos AM374 y AM381 (Figura 7), derivados de los ácidos palmítico y esteárico respectivamente, que suponen una mejora en la potencia inhibitoria de entre 20 y 1000 veces, dependiendo del modelo de estudio, respecto al PMSF. Esta elevada capacidad como inhibidores de la enzima ($CI_{50} = 7 \text{ nM}$ y 4 nM , respectivamente) está además acompañada de selectividad frente a los receptores de cannabinoides,¹³ por los que muestran una baja afinidad dentro del rango micromolar.

3.4.- Inhibidores del Transportador de Anandamida (ANT)

A pesar de la enorme importancia del transportador comentada anteriormente y del enorme esfuerzo realizado en esta dirección, el transportador no ha sido aún caracterizado a nivel molecular, solamente se conocen unos pocos ligandos capaces de inhibirlo de forma potente y selectiva y muy pocos estudios de relación estructura-afinidad (SAFIR) se han llevado a cabo.¹⁴⁻¹⁶ De entre los ligandos existentes, sólo el AM404 (Figura 8) ha sido, hasta la fecha, objeto de un amplio estudio dada su elevada capacidad ($CI_{50} = 2,2 \pm 0,2 \mu\text{M}$)¹⁴ para inhibir el transportador. Esto, junto con la enorme sensibilidad que el transportador muestra ante pequeñas modificaciones estructurales como pone de manifiesto la pérdida de efectividad de diez veces que conlleva la variación del grupo hidroxilo de la posición *para* en el AM404 a la posición *orto* en el compuesto AM403 (Figura 8) ($CI_{50} = 21,3 \pm 3,4 \mu\text{M}$)¹⁴ justifica la importancia de profundizar en los factores que intervienen de forma tan crítica en la modulación de esta afinidad.

Dentro de este contexto, con objeto de avanzar en el conocimiento de este transportador e inferir las pautas estructurales que determinan el reconocimiento y translocación de sustratos para poder llegar al desarrollo de nuevos inhibidores del sistema de recaptación de anandamida más potentes y selectivos con una prometedora utilidad terapéutica, en nuestro grupo de trabajo estamos llevando a cabo el diseño y síntesis de nuevos compuestos derivados del ácido araquidónico con objeto de evaluar parale-

lamente tanto su capacidad para inhibir la acción del transportador como su afinidad por los receptores de cannabinoides CB_1 y CB_2 .¹⁷ En concreto, de entre todos los compuestos sintetizados, se puede destacar el compuesto UCM707 (Figura 8) que con una $CI_{50} = 0,8 \pm 0,4 \mu\text{M}$ representa el inhibidor del transportador más potente descrito hasta la fecha.

4.- APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Las propiedades medicinales del cannabis han sido descritas y utilizadas desde la antigüedad. Sin embargo, los efectos secundarios, fundamentalmente los psicotrópicos, han sido los principales argumentos aducidos en contra de su utilización con fines terapéuticos y los responsables del progresivo decaimiento de su uso. Este inconveniente, que en principio parecía insalvable, debe ser sin embargo nuevamente analizado sobre todo tomando en consideración todos los descubrimientos realizados en esta última década. Así, el problema fundamental tradicionalmente asociado al tratamiento con cannabinoides radica en la imposibilidad de separar los efectos deseables de aquellos que no lo son y que están mediados por la activación de los receptores CB_1 localizados en el sistema nervioso central (SNC). No obstante, este aspecto es susceptible de ser solventado mediante el diseño de compuestos selectivos capaces de actuar en los otros componentes del SCE -como el receptor CB_2 - o bien con agentes incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica, es decir, incapaces de actuar en el SNC y que sólo activen los receptores CB_1 periféricos o, que,

A pesar de la enorme importancia del transportador comentada anteriormente y del enorme esfuerzo realizado en esta dirección, el transportador no ha sido aún caracterizado a nivel molecular, solamente se conocen unos pocos ligandos capaces de inhibirlo de forma potente y selectiva y muy pocos estudios de relación estructura-afinidad (SAFIR) se han llevado a cabo.

en general, minimicen los efectos psicotrópicos. Análogamente, estrategias similares serían la administración de inhibidores del transportador o de la enzima FAAH; de este modo se lograría actuar directamente sobre la desregulación fisiológica del SCE que provoca la patología consiguiendo una vuelta a los niveles normales de endocannabinoides sin necesidad de recurrir a la activación directa del receptor CB₁ responsable de esos efectos indeseables.

Todas estas consideraciones han reabierto el actual debate acerca de la idoneidad y eficacia de nuevos agentes cannabinoides sintéticos para el tratamiento de numerosas enfermedades y han puesto de manifiesto la necesidad de obtener nuevos compuestos capaces de interferir de forma potente y selectiva con los distintos constituyentes del SCE. Entre los numerosos aspectos en que la administración de cannabinoides parece haber demostrado una eficacia terapéutica destaca el glaucoma, el asma bronquial, ciertos trastornos del movimiento y diversas enfermedades neurodegenerativas.¹³ Asimismo, es notable su capacidad para inhibir la emesis -asociada a terapias antitumorales- y aumentar el apetito,¹³ como agentes analgésicos y antinociceptivos¹² e incluso su potencial utilidad para frenar el crecimiento neoplásico de distintos tumores¹⁸ tales como los gliomas malignos,¹⁹ entre otros. Por otro lado, la regulación que el SCE ejerce sobre otros sistemas de neurotransmisores tales como el glutamatergico y el dopaminérgico justifica su capacidad como prometedores agentes neuroprotectores frente a procesos de isquemia cerebral en el primer caso, así como su aplicabilidad en el tratamiento de los desórdenes motores asociados a la enfermedad de Parkinson o el síndrome de Tourette.¹²

En concreto, en la actualidad está siendo objeto de amplios estudios encaminados a profundizar en los aspectos anteriormente descritos, la posible utilidad de los inhibidores del sistema de recaptación de anandamida en el tratamiento de la esclerosis

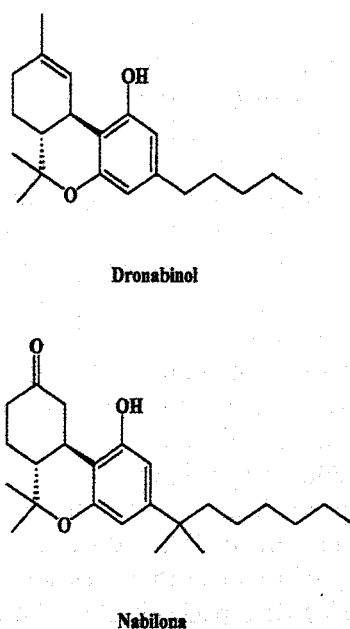


Figura 9.- Estructura de los fármacos dronabinol y nabilona.

múltiple y el corea de Huntington;²⁰ de agonistas CB₂ como inhibidores del crecimiento de gliomas malignos;¹⁹ de agonistas CB₁ -en administración local y periférica- para tratar el glaucoma y como antinociceptivos así como de antagonistas CB₁ con objeto de reducir la disquinesia provocada por la administración de L-dopa en pacientes con la enfermedad de Parkinson y obtener una mejora de las disfunciones cognitivas producidas por la enfermedad de Alzheimer.¹³

La consideración conjunta de todos los puntos anteriormente descritos subraya la enorme importancia del SCE como diana terapéutica para el tratamiento de una amplia variedad de patologías constituyendo en muchos casos una novedosa estrategia a través de la cual, tras la identificación de las disfunciones que pueden ser aliviadas mediante la administración de compuestos sintéticos capaces de mimetizar, antagonizar o regular la biosíntesis e inactivación de los endocannabinoides, abordar estas enfermedades de elevada incidencia y que suponen una de las principales causas de muerte e invalidez en la sociedad actual occidental.

5.-PERSPECTIVAS FUTURAS

Las perspectivas futuras dentro del área de los cannabinoides se centran de forma fundamental en su aplicabilidad terapéutica. Sin embargo, la importancia de los efectos colaterales asociados a su administración y que no han podido ser aún solventados de forma totalmente satisfactoria, es lo que ha provocado que hasta la fecha sólo se haya autorizado la prescripción médica de dos cannabinoides, ambos indicados en el tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia. Estos dos fármacos comercializados en EEUU y Reino Unido como Marinol® y Cesamet® respectivamente son el dronabinol y la nabilona (Figura 9), siendo el primero Δ⁹-THC en aceite de sésamo y el segundo un análogo sintético de éste que contiene un grupo carbonilo en el carbono 9, lo que le confiere su importante efecto antiemético.

Si bien hasta la fecha el uso medicinal de este tipo de compuestos ha estado restringido a los compuestos comercializados anteriormente mencionados, la creciente investigación desarrollada en este área ha llevado a proponer una utilización más amplia para los cannabinoides, con objeto de optimizar todas sus posibles aplicaciones terapéuticas. Por todo ello es preciso potenciar la investigación en este campo, tanto desde un punto de vista básico como aplicado; en el primer caso con objeto de profundizar nuestra comprensión de los mecanismos de regulación centrales y periféricos en que este sistema endógeno está implicado y en el segundo con el fin de posibilitar el desarrollo de nuevos fármacos agonistas, antagonistas e inhibidores selectivos con una funcionalidad predeterminada y "a medida" con vistas a su uso terapéutico racional y desprovistos de los efectos adversos que poseen, siendo el objetivo último proveer de nuevas y fiables estrategias terapéuticas para el tratamiento y curación de un amplio rango de patologías algunas de las cuales no poseen, en la actualidad, ningún tipo de terapia y para las que los cannabinoides podrían representar el desarrollo de un prometedor tratamiento en un futuro no demasiado lejano.

REFERENCIAS

- 1.- Ramos, J. A.; Fernández-Ruiz, J. J. *Adicciones* **2000**, *12*, 19-30.
- 2.- Matsuda, L. A.; Lolait, S. J.; Brownstein, M. J.; Young, A. C.; Bonner, T. I. *Nature* **1990**, *346*, 561-564.
- 3.- Munro, S.; Thomas, K. L.; Abu-Shaar, M. *Nature* **1993**, *365*, 61-65.
- 4.- Devane, W. A.; Hanus, L.; Breuer, A.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Griffin, G.; Gibson, D.; Mandelbaum, A.; Etinger, A.; Mechoulam, R. *Science* **1992**, *258*, 1946-1949.
- 5.- Sugiura, T.; Kondo, S.; Sukagawa, A.; Nakane, S.; Shinoda, A.; Itoh, K.; Yamashita, A.; Waku, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *215*, 89-97.
- 6.- Hanus, L.; Abu-Lafi, S.; Frider, E.; Breuer, A.; Vogel, Z.; Shalev, D. E.; Kustanovich, I.; Mechoulam, R. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 3662-3665.
- 7.- Beltramo, M.; Stella, N.; Calignano, A.; Lin, S. Y.; Makriyannis, A.; Piomelli, D. *Science* **1997**, *277*, 1094-1097.
- 8.- Ueda, N.; Puffenbarger, R. A.; Yamamoto, S.; Deutsch, D. *G. Chem. Phys. Lipids* **2000**, *108*, 107-121.
- 9.- (a) Calignano, A.; La Rana, G.; Giuffrida, A.; Piomelli, D. *Nature* **1998**, *394*, 277-281. (b) Fernández-Ruiz, J.; Berrendero, F.; Hernández, M. L.; Ramos, J. A. *Trends Neurosci.* **2000**, *23*, 14-20. (c) Giuffrida, A.; Piomelli, D. *Chem. Phys. Lipids* **2000**, *108*, 151-158.
- 10.- Wilson, R. I.; Nicoll, R. A. *Nature* **2001**, *410*, 588-592.
- 11.- Di Marzo, V.; Goparaju, S. K.; Wang, L.; Liu, J.; Bátkai, S.; Járjai, Z.; Fezza, F.; Miura, G. I.; Palmiter, R. D.; Sugiura, T.; Kunos, G. *Nature* **2001**, *410*, 822-825.
- 12.- Piomelli, D.; Giuffrida, A.; Calignano, A.; Rodríguez de Fonseca, F. *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, *21*, 218-224.
- 13.- Pertwee, R. G. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**, *9*, 1-19.
- 14.- Piomelli, D.; Beltramo, M.; Glasnapp, S.; Lin, S. Y.; Goutopoulos, A.; Xie, X.-Q.; Makriyannis, A. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 5802-5807.
- 15.- Jarrahian, A.; Manna, S.; Edgmond, W. S.; Campbell, W. B.; Hillard, C. J. *J. Neurochem.* **2000**, *74*, 2597-2606.
- 16.- (a) Bisogno, T.; Melck, D.; Bobrov, M. Y.; Gretskeya, N. M.; Bezuglov, V. V.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V. *Biochem. J.* **2000**, *351*, 817-824. (b) De Petrocellis, L.; Bisogno, T.; Davis, J. B.; Pertwee, R. G.; Di Marzo, V. *FEBS Lett.* **2000**, *483*, 52-56.
- 17.- López-Rodríguez, M. L.; Viso, A.; Ortega-Gutiérrez, S.; Lastres-Becker, I.; González, S.; Fernández-Ruiz, J. J.; Ramos, J. A. Patent P200001920, **2000**.
- 18.- De Petrocellis, L.; Melck, D.; Bisogno, T.; Di Marzo, V. *Chem. Phys. Lipids* **2000**, *108*, 191-209.
- 19.- Galve-Roperh, I.; Sánchez, C.; Cortés, M. L.; Gómez del Pulgar, T.; Izquierdo, M.; Guzmán, M. *Nat. Med.* **2000**, *6*, 313-319.
- 20.- (a) Lastres-Becker, I.; Hansen, H. H.; Berrendero, F.; de Miguel, R.; Pérez-Rosado, A.; Manzanares, J.; Ramos, J. A.; Fernández-Ruiz, J. J. *Neurosci.* **2001**, in press. (b) Baker, D.; Pryce, G.; Croxford, J. L.; Brown, P.; Pertwee, R. G.; Makriyannis, A.; Khanolkar, A.; Layward, L.; Fezza, F.; Bisogno, T.; Di Marzo, V. **2001**, *FASEB J. Express* 10.1096/fj.00-0399fje.