

Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás?

Javier Fernández-Ruiz

Resumen. En los últimos años se han producido avances en el desarrollo de fármacos basados en la planta *Cannabis sativa* o en moléculas sintéticas con una acción similar. Alguno de estos fármacos, como el aerosol bucal Sativex®, ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la espasticidad en esclerosis múltiple, pero anteriormente lo fueron otros, como Marinol® o Cesamet® para el tratamiento del vómito y la náusea, y el síndrome de anorexia-caquexia. Este incipiente uso clínico de fármacos cannabinoides confirma algo que ya se conocía desde tiempos bastante más antiguos y hasta prácticamente el siglo pasado, que es el potencial de esta planta para uso medicinal, algo que se vio frenado por el abuso de preparados de la planta también para uso recreacional. En cualquier caso, este incipiente uso clínico de fármacos cannabinoides no tiene detrás la mera anécdota del uso medicinal del cannabis desde tiempos antiguos, sino el impulso de la investigación científica, que ha permitido identificar las dianas moleculares que son activadas o inhibidas por estas sustancias, dianas que forman parte de un nuevo sistema de comunicación intercelular especialmente activo en el sistema nervioso central, que se ha denominado 'sistema cannabinoide endógeno', y que, como muchos otros sistemas, es susceptible de manipulación farmacológica. Esta revisión pretende bucear en el conocimiento científico generado en torno a este sistema en los últimos años, como paso necesario para justificar el desarrollo de fármacos basados en su activación o inhibición y que puedan ser útiles en diferentes enfermedades neurológicas.

Palabras clave. Cannabinoides. Fármacos cannabinoides. Receptores CB₁. Receptores CB₂. Enfermedades neurológicas. Sistema cannabinoide endógeno.

Introducción: de la planta del cannabis al sistema cannabinoide endógeno

Hablar de la *Cannabis sativa*, de la marihuana, del hachís o de otras de sus formas de preparación es, lo primero de todo, y más en la actualidad, hablar de una droga utilizada con fines lúdicos. Sin embargo, hablar del cannabis también es hablar de una planta usada como medicina por civilizaciones mucho más antiguas que la nuestra, teniendo en cuenta que las plantas siempre fueron el principal arsenal terapéutico que los humanos usaron frente a la enfermedad antes de la llegada de la moderna farmacología [1]. Pero para los científicos, y especialmente para los neurocientíficos, hablar del cannabis es hablar del punto de partida de una interesante experiencia de investigación que ha llevado a conseguir uno de los avances más significativos de la neurociencia actual, la descripción de un nuevo sistema de comunicación intercelular y de su particular y novedoso papel en los procesos sinápticos [2]. Y es que, con la investigación sobre el cannabis y sobre los mecanismos de acción de sus principios activos, se inició en los años noventa algo similar a lo que ocurrió dos décadas antes con otra planta, también usada con fines recreativos y medicinales, la planta del opio o

Papaver somniferum, cuya investigación sobre los mecanismos de acción de sus principios activos llevó a la identificación de un nuevo sistema de neurotransmisión, el llamado sistema opioide endógeno [3]. Con el cannabis ha pasado algo similar, con la diferencia de que, bien por sus efectos menos tóxicos sobre el organismo que generan menor alarma social que los derivados del opio, bien por el carácter lipofílico de sus principios activos, que hace que estas moléculas tengan más dificultad para su estudio en el laboratorio, o probablemente por ambas causas, el caso es que hubo que esperar 20 años más para que los investigadores en el cannabis fuesen capaces de demostrar que los cannabinoides (CB) presentes en la planta producían sus efectos psicoactivos activando una serie de receptores presentes en las membranas de las células nerviosas, sobre todo en las neuronas, los llamados receptores CB, receptores que, de forma fisiológica, eran activados por una serie de sustancias señalizadoras de naturaleza lipídica, los llamados endocannabinoides (eCB), y que ambos elementos, junto con las enzimas responsables de la síntesis y degradación de estos eCB, formaban parte de un nuevo sistema de comunicación cerebral que se denominó 'sistema cannabinoide endógeno' (sCBe) [4]. Sin embargo, a diferencia

Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica; Departamento de Bioquímica y Biología Molecular; Facultad de Medicina; Universidad Complutense de Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Javier Fernández Ruiz. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Avda. Complutense, s/n. E-28040 Madrid.

Fax:

+34 913 941 691.

E-mail:

jjfr@med.ucm.es

Declaración de intereses:

Esta revisión está basada en parte en el trabajo experimental del grupo de J.F.R., que en la actualidad está siendo financiado por el Plan Nacional de Biomedicina del MICINN (SAF2009-11847), por el CIBERNED (CB06/05/0089) y por la compañía GW Pharmaceuticals. Ninguna de estas agencias o compañías ha participado en la decisión sobre los contenidos incluidos en esta revisión.

Agradecimientos:

El autor agradece a todos los miembros de su grupo de investigación la contribución realizada en aquellos experimentos citados a lo largo de la revisión.

Aceptado tras revisión externa:

12.03.12.

Cómo citar este artículo:

Fernández-Ruiz J. Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás? Rev Neurol 2012; 54: 613-28.

© 2012 Revista de Neurología

Tabla I. Resumen cronológico de los principales hitos en la investigación sobre el sistema endocannabinoide.

	Hallazgo	Interpretación o utilidad	Ref.
Década de los setenta y parte de los ochenta	Identificación de la relación estructura-actividad de los cannabinoides Cannabinoides con menor potencia psicoactiva podrían tener efectos antagonistas	Acción específica para este tipo de moléculas	[8,9]
Segunda parte de la década de los ochenta	Síntesis de los primeros cannabinoides con mejor solubilidad en medios acuosos (CP55,940) Paralelismo entre las propiedades psicoactivas de ciertos cannabinoides y su capacidad de reducir los niveles de AMPc Estudios de unión específica con [3H]CP55,940	Demostración farmacológica de la existencia del primer receptor cannabinoide (posteriormente denominado CB ₁) en la membrana de células del sistema nervioso central	[10,11]
1990	Identificación del gen que codifica para ese receptor cannabinoide	Caracterización molecular de la existencia del primer receptor cannabinoide (posteriormente denominado CB ₁)	[12]
1992	Aislamiento y caracterización de la anandamida	Identificación del primer ligando endógeno para ese receptor cannabinoide	[13]
Década de los noventa y posteriormente	Identificación del resto de receptores cannabinoides (CB ₂ , TRPV1, GPR55), otros ligandos (2-AG), y las enzimas de síntesis y degradación de los endocannabinoides	Identificación de los diferentes elementos del sistema endocannabinoide	[14,15]
2000 en adelante	Primeras evidencias sobre los efectos de los endocannabinoides a nivel sináptico	Identificación del papel del sistema endocannabinoide como mensajero retrógrado en la sinapsis	[5,16-18]

del sistema opioide, que funciona como un verdadero sistema de neurotransmisión, similar a como funcionan otros neurotransmisores de naturaleza peptídica, lo cierto es que el sCBe, por las razones que luego se detallarán, se ha asociado con otro tipo de función sináptica, más novedosa, la del control retrógrado de las sinapsis tanto excitatorias como inhibitorias [5], un fenómeno que, junto con otros avances significativos de la neurociencia en los últimos años, como la creciente importancia de los astrocitos en la llamada 'sinapsis tripartita' [6], está significando una verdadera revolución de las ideas clásicas acerca de cómo funciona la comunicación entre las neuronas.

Es en este contexto en el que, a partir de la simple búsqueda de las dianas cerebrales a través de las cuales los CB de la planta del cannabis eran capaces de producir sus efectos, se describe un nuevo sistema de comunicación en el cerebro, donde se halla la explicación al importante auge que han experimentado a lo largo de las dos últimas décadas los estudios sobre la farmacología, la fisiología y la bioquímica de los CB [7]. Valga para ello el siguiente ejemplo: la

productividad científica en forma de artículos de investigación publicados en revistas incluidas en PubMed se ha multiplicado por 10 a lo largo de estos 20 años. Esta revisión abordará, junto con aspectos más clásicos de la neurofarmacología de los CB, otros aspectos que son claves para una mejor comprensión del funcionamiento del sCBe en el sistema nervioso central (SNC). Hablaremos de los diferentes elementos que forman parte de este sistema, de su forma de actuar para facilitar la comunicación neuronal, de las funciones en las que participa en el organismo sano y de las alteraciones que experimenta en diversas patologías, algo fundamental para entender la razones por las que los CB están siendo propuestos como posibles fármacos en un número cada vez mayor de patologías cerebrales. Éste es un hecho importante, ya que explica el actual desarrollo farmacológico y terapéutico de este conjunto de sustancias, cuyo espectro de acciones está progresivamente siendo ampliado con nuevos compuestos sintéticos que mejoran las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de los CB clásicos, pero que, en esta revisión, se abordará sólo de forma superficial.

Mecanismo de acción de los cannabinoides: el descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno

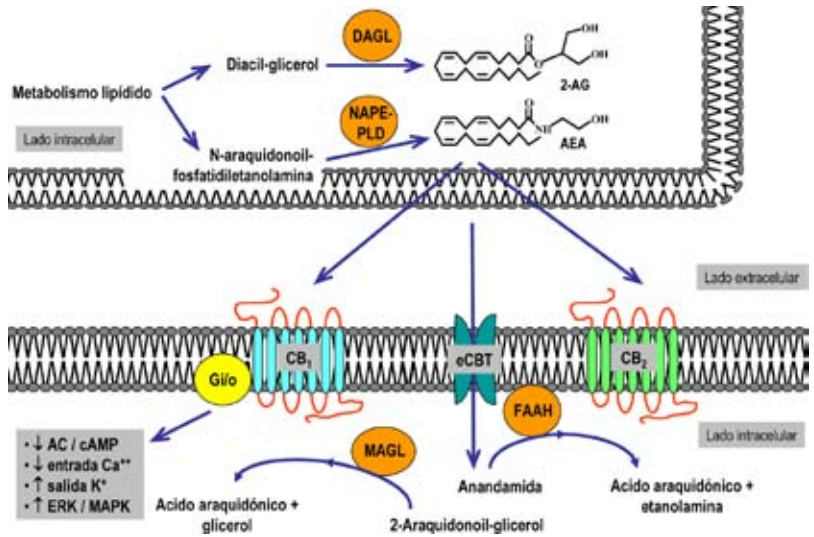
Como se ha descrito antes, el gran resultado derivado de la búsqueda del mecanismo de acción de los CB presentes en la *Cannabis sativa* fue el descubrimiento de que actuaban a través de mimetizar farmacológicamente la acción fisiológica de un nuevo sistema de comunicación intercelular, operativo principalmente en el cerebro, pero activo también en procesos periféricos, llamado sCBe [7]. Esto superó ideas anteriores, mantenidas desde el aislamiento de los CB vegetales en los años sesenta, que presuponían que estas sustancias actuaban a través de mecanismos de membrana de tipo inespecífico, una aseveración habitual en ausencia de conocimientos exactos sobre el mecanismo de acción de ciertas sustancias y que también ha sido utilizada, por ejemplo, en el caso de los opioides o las benzodiazepinas. Sin embargo, fue al final de los años ochenta cuando se obtuvieron las primeras evidencias de que su actividad cerebral se debía a la existencia de un mecanismo específico. La tabla I resume de forma cronológica los pasos más importantes que se dieron a este respecto.

Elementos que forman parte del sistema endocannabinoide

Como ya se ha dicho, el sCBe constituye un nuevo sistema de comunicación intercelular, con funciones principalmente de tipo modulador, que en el SNC servirían para facilitar los procesos sinápticos de señalización retrógrada; por tanto, tendría un papel crítico en el control de un exceso de transmisión excitatoria o inhibitoria [5,16]. Actuaría, por tanto, como un sistema de protección a nivel sináptico y, por extensión, como un regulador de la homeostasis neuronal y celular, en general. Estas características serían, en parte, extrapolables a procesos periféricos, donde el sCBe es también operativo, pero en esta revisión nos vamos a centrar exclusivamente en su función en el SNC. Como cualquier sistema de comunicación, el sCBe está formado, al menos, por cuatro tipos de elementos (Fig. 1):

- Los eCB, que serían las moléculas portadoras del mensaje intercelular; se trataría, por tanto, de lípidos con función señalizadora [19].
- La maquinaria molecular responsable de la síntesis de los eCB, que está formada, principalmente, por enzimas relacionadas con el metabolismo lipídico [20].
- Los receptores de membrana activados por los

Figura 1. Esquema representativo de los diferentes elementos moleculares que forman parte del sistema de señalización cannabinoide (adaptado de [54]).



eCB, que serían los encargados de disparar las respuestas celulares [21].

- El proceso de finalización de la señal biológica, que implicaría tanto un sistema de captación celular del eCB como las enzimas responsables de su degradación [22,23].

Cualquiera de estos elementos es susceptible de activación o inhibición y, por tanto, de servir como diana farmacológica, y es justo en ese contexto en el que habría que situar los efectos farmacológicos de los CB [24], incluyendo los presentes en la *Cannabis sativa*, ya que estas moléculas actuarían a través de algunos de estos elementos, principalmente los receptores de membrana y, en particular, el receptor CB₁, como ya se ha mencionado anteriormente. Repasaremos a continuación, con más detalle, las características bioquímicas y farmacológicas de estos elementos, empezando precisamente por los primeros elementos en ser descritos, que fueron los receptores CB.

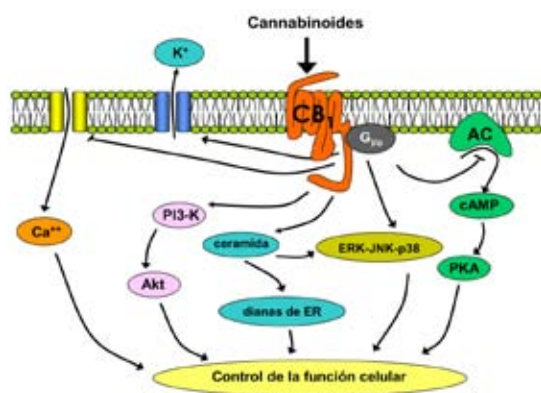
Receptores cannabinoides

Hasta ahora, se han descrito (clonado y aislado) al menos dos tipos de receptores, cuyas principales características a nivel molecular, farmacológico o anatómico se resumen en la tabla II. Estos receptores aparecen siempre acoplados a proteínas que unen GTP, por tanto, se trata de receptores me-

Tabla II. Principales características moleculares, anatómicas y farmacológicas de los receptores CB₁ y CB₂

	Receptores CB1	Receptores CB2
Localización	Sistema nervioso central Terminales nerviosos periféricos Testículos, endotelio, tejido adiposo, músculo, islotes pancreáticos, retina	Células del sistema inmune Retina Sistema nervioso central (algunas neuronas, astrocitos reactivos y microglía activada)
Ligandos endógenos	Araquidoniletanolamida Otras anandamidas 2-araquidonil-glicerol Noladin-éter	2-araquidonil-glicerol Viroadamina
Otros agonistas	Selectivos: ACEA y ACPA (eicosanoides) No selectivos: Δ9-THC, CBN, CP-55,940, desacetil-levonantradol (cannabinoides clásicos); WIN-55,212 (aminoalquilindoles)	Selectivos: HU-308, JWH-133, HU-910 No selectivos: similares al CB ₁ , pero con algunas diferencias en la relación estructura-actividad
Antagonistas	SR141716 o rimonabant AM251 LY320135 Taranabant Surinabant	SR144528 AM630
Mecanismo intracelular	Inhiben la adenilato ciclasa Inhiben canales de Ca ⁺⁺ tipo-N Facilitan la salida de K ⁺ vía GIRK Activan las vías de MAP cinasas y PI3-K	Inhiben la adenilato ciclasa Activan las vías de MAP cinasas y PI3-K

Figura 2. Mecanismos de señalización intracelular que serían activados como consecuencia de la activación de los receptores CB₁ (adaptado de [54]).



tabotrópicos, que se han llamado receptor CB₁, que fue el primero en ser descrito y es el responsable de la psicoactividad de algunos componentes de la *Cannabis sativa* [25], y receptor CB₂, que fue el segundo tipo de receptor CB descrito y al que inicial-

mente se relacionó casi exclusivamente con las células del sistema inmune, aunque posteriormente se le ha identificado también en algunos otros tejidos, incluyendo el propio SNC [26]. No obstante, se sospecha de la existencia de otros tipos de posibles receptores CB (GPR55, *abnormal CBD*), así como de la posible relación con este sistema de receptores identificados inicialmente para otros tipos de ligandos, como los receptores vanilloides del tipo TRPV₁, como luego se detallará.

Receptores CB₁ y CB₂. Los receptores CB₁ y CB₂ pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G_{i/o}, caracterizados por poseer siete dominios transmembranales en su estructura [25, 26]. Como se ha mencionado antes, el receptor CB₁ fue el primer receptor identificado, inicialmente mediante procedimientos radiométricos, para ser posteriormente clonado. Se encuentra ampliamente distribuido en el SNC; de hecho, es el receptor metabotrópico que tiene una mayor presencia en el SNC. Se encuentra fundamentalmente en los ganglios basales, en el hipocampo y en el cerebelo, y, en menor densidad, en la corteza cerebral y en estructuras límbicas e hipotalámicas. Es interesante destacar que existe una buena correlación entre la presencia de este receptor en diferentes estructuras cerebrales y las acciones farmacológicas asociadas con el consumo de cannabis o con la activación del sCBe, como se puede ver en la tabla III, lo que apoya la idea de la importancia del receptor CB₁ en las funciones de este sistema en el cerebro [27]. También se ha identificado en diversos tejidos periféricos (corazón, hígado, bazo, órganos reproductores y sistema gastrointestinal) [25], aunque no nos vamos a referir a ello en esta revisión. Desde el punto de vista celular, el receptor CB₁ se localiza preferentemente en neuronas, aunque también se ha encontrado en células de glía (astrocitos y oligodendrocitos), siendo las neuronas de tipo gabérgico (inhibitorias) o glutamatérgico (excitatorias) donde se localizan de forma más habitual, aunque también aparecen en neuronas peptidérgicas (opioides), serotoninérgicas o colinérgicas [28].

Se trata de un receptor asociado a proteínas $G_{i/o}$, cuya activación va seguida de una inhibición reversible de la adenilato ciclasa, lo que se traduce en una inhibición de la producción de AMPc, aunque también se activan otras vías de señalización y otros sistemas efectores, que de forma esquemática se pueden ver en la figura 2 [29]. Por ejemplo, la activación del receptor CB_1 inhibe la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje, de forma que bloquea la entrada de este ion. También modifica la conductancia para el ion K^+ a través de los canales de tipo

Tabla III. Procesos cerebrales en los que se ha propuesto una función moduladora ejercida por el sistema endocannabinoide y de la que derivaría una posible aplicación terapéutica de este sistema en las patologías que afectan a esos procesos.

	Funciones atribuidas al sistema endocannabinoide	Localización de los receptores cannabinoides	Utilidad terapéutica de la activación o inhibición del sistema endocannabinoide
Actividad motora	Inhibición del movimiento, aunque en dosis bajas produce un efecto estimulador	Importante presencia de receptores CB ₁ en los ganglios basales y el cerebelo	Reducción de la corea en la enfermedad de Huntington Reducción de la bradicinesia en la enfermedad de Parkinson Tratamiento de las discinesias Reducción de los tics en el síndrome de Tourette
Nocicepción	Analgesia espinal y supraespinal	Presencia de receptores CB ₁ en las regiones cerebrales implicadas en la antinocicepción espinal o supraespinal	Tratamiento de diferentes formas de dolor, sobre todo, dolor crónico, neuropático e inflamatorio
Memoria y aprendizaje	Modulación de la extinción de la memoria y de la potenciación a largo plazo	Importante presencia de receptores CB ₁ en el hipocampo	Extinción de memoria en estrés postraumático Alivio de ciertos déficits de memoria en la enfermedad de Alzheimer
Procesos cognitivos	Alteraciones de la motivación, emocionalidad, ansiedad y recompensa cerebral	Presencia de receptores CB ₁ en estructuras corticales y subcorticales	Tratamiento de varios tipos de adicciones (alcoholismo, tabaquismo, recaída a cocaína o heroína)
Regulación neuroendocrina	Cambios en la secreción de varias hormonas adenohipofisarias	Leve presencia de receptores CB ₁ en el hipotálamo	Desconocida
Emesis	Modulación de los circuitos neuroquímicos implicados en la regulación de la náusea y el vómito	Presencia de receptores CB ₁ en el área postrema	Reducción de la náusea y el vómito provocado por diferentes causas (pacientes de cáncer con terapia antitumoral)
Regulación de la temperatura corporal	Modulación de los circuitos neuroquímicos implicados en la regulación de la temperatura corporal	Presencia de receptores CB ₁ en diversos núcleos del hipotálamo anterior	Desconocida
Ingesta y apetito	Modulación de los circuitos neuroquímicos implicados en la regulación del apetito, la ingesta y el equilibrio energético	Presencia de receptores CB ₁ en las estructuras límbicas (núcleo <i>accumbens</i>) y diversos núcleos del hipotálamo anterior	Obesidad Tratamiento de la anorexia-caquexia de diferentes orígenes (pacientes con sida tratados con terapia antirretroviral)
Supervivencia neuronal	Control de la homeostasis en relación con el glutamato, estrés oxidativo y activación glial	Presencia de receptores CB ₁ en determinadas poblaciones neuronales y en astrocitos Presencia de receptores CB ₂ en astrocitos y microglía activada	Efectos neuroprotectores en enfermedades neurodegenerativas tanto agudas (isquemia, traumatismo) como crónicas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple)

GIRK, facilitando la salida de K⁺, de forma que sus efectos a nivel de la conductancia de iones son siempre compatibles con una reducción de la actividad neuronal, algo esperado a la vista de las funciones atribuidas a este receptor y, en general, al sCBe. La activación de los receptores CB₁ también dispara otro tipo de señales intracelulares, como la vía de las cinasas activadas por mitógenos (ERK, JNK y p38) y la vía de la PI3K-Akt, vías que están íntimamente relacionadas con los procesos de proliferación y supervivencia celular, en los que el sCBe tiene una im-

portante función [30], así como vías que implican la generación de ceramida y de señales relacionadas con estrés de retículo. Además, es importante destacar que, en algunas estructuras cerebrales, los receptores CB₁ se colocan con otros receptores que también están acoplados a proteínas G_{i/o} y que utilizan similares sistemas efectores, como los receptores GABA_B, adenosina A_{2a} y dopaminérgicos D₂, de forma que se ha propuesto que estos receptores pueden interactuar entre ellos a través de la formación de heterodímeros y heterooligómeros [31].

El receptor CB₂ presenta un 44% de homología global con el receptor CB₁, aunque la homología es superior (~68%) cuando sólo se considera la secuencia de aminoácidos de los segmentos transmembrana [26]. Su distribución es diferente y más restrictiva si se compara con la de los receptores CB₁. Por ejemplo, se ha encontrado principalmente en el sistema inmune, especialmente en el bazo, en la amígdala y en diferentes células del sistema linfóide (linfocitos B y T y monocitos). Esto llevó durante mucho tiempo a considerarlo un receptor típico del sistema inmune [32], pero posteriormente se ha encontrado en otros tejidos periféricos y, más recientemente, también en el cerebro, donde se expresa de forma muy restringida en algunas pocas subpoblaciones neuronales, preferentemente en el tallo cerebral y en el cerebelo, y también en células de glía, sobre todo en células de microglía cuando éstas cambian su fenotipo durante procesos de activación causados por daño cerebral de origen inflamatorio, infeccioso, traumático o tóxico [26]. Parece ser que, en estas condiciones, los receptores CB₂ actuarían como freno en los procesos de proliferación y migración microglial, así como reducirían la toxicidad de estas células (por ejemplo, disminuirían la generación de citocinas), desempeñando de esta forma un papel protector de la homeostasis neuronal. No obstante, es importante mencionar que la distribución en los tejidos de este receptor ha sido siempre una fuente de controversia derivada de la existencia aún de malas herramientas para su identificación celular (anticuerpos poco específicos, ligandos poco selectivos, etc).

Los mecanismos de transducción acoplados al estímulo de este receptor son bastante similares a los del receptor CB₁, exceptuando los efectos en la conductancia para calcio y potasio, que no han sido vistos en el caso del receptor CB₂, algo esperable pensando que este receptor no desarrolla *a priori* un papel sobre la actividad sináptica tan evidente como el del receptor CB₁. Por tanto, la activación del receptor CB₂ conlleva efectos inhibitorios a nivel del sistema de la adenilato ciclasa/AMPC, así como estimulación de la vía de las cinasas activadas por mitógenos (ERK, JNK y p38) y la vía de la PI3K-Akt [29], vías que, como ya se ha comentado anteriormente, están íntimamente relacionadas con los procesos de proliferación y supervivencia celular en los que este tipo de receptor CB tiene un papel importante [30].

Otros posibles receptores cannabinoides. Estudios farmacológicos realizados en ratones deficientes en receptores CB₁ y/o CB₂ no eliminan completamente los efectos de diferentes tipos de agonistas

CB, por lo que, como se ha mencionado antes, existen fundadas sospechas de que los CB pueden actuar también a través de otros posibles tipos de receptores CB o relacionados con este sistema [21]. Algunas de las posibilidades que se han sugerido incluirían un posible tipo de receptor CB, para algunos ya denominado receptor CB₃, que sería específico del sistema cardiovascular, también el receptor *abnormal CBD*, identificado inicialmente en el endotelio, o los receptores huérfanos GPR55 y GPR119. El receptor GPR55 tiene, de hecho, una amplia distribución en el SNC, ya que se ha encontrado en los ganglios basales, en el hipocampo, en el tálamo y en el cerebelo. También se ha encontrado en órganos periféricos (hígado, bazo e intestino). Este receptor presenta una baja homología en relación con los receptores CB₁ y CB₂ [33].

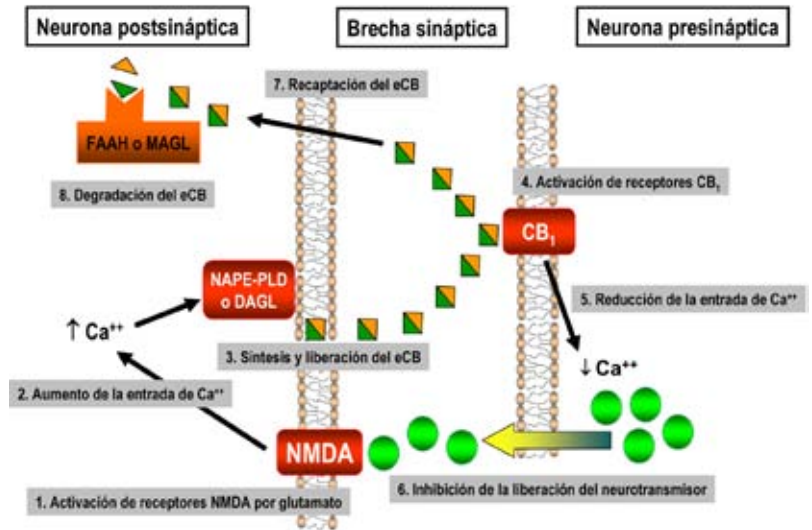
Por otro lado, también habría que mencionar la relación cada vez más evidente del llamado receptor vanilloide TRPV₁ con la actividad de algunos eCB (anandamida y N-araquidonoil-dopamina) y de sus análogos (AM404) [34]. Los receptores TRPV₁ pertenecen a una familia de canales iónicos no selectivos para distintos tipos de cationes (Na⁺, Ca⁺⁺ y H⁺) que son activados por potencial transitorio. Los TRPV₁ se han relacionado inicialmente con estímulos de tipo nociceptivo, pero, desde hace unos años, se les ha relacionado también con la acción de ciertos eCB del tipo de la anandamida o de la N-araquidonoil-dopamina, y los procesos en los que estos eCB están implicados. De hecho, algunos autores han sugerido que los receptores TRPV₁ podrían ser los receptores de tipo ionotrópico del sCBe, en contraste con los receptores CB₁, CB₂ y GPR55, que, debido a su acoplamiento a proteínas G, serían los receptores de tipo metabotrópico [35]. Sin embargo, esta división entre receptores ionotrópicos y metabotrópicos para los eCB ha sido puesta en cuestión todavía más con la demostración de que ciertos CB pueden ser capaces de unirse y activar los receptores nucleares de la familia de los PPAR (*peroxisome-proliferator activated receptor*) [36]. Concretamente, el Δ⁹-THC y la anandamida activarían los receptores PPARγ, mientras que los PPARα serían activados por dos N-aciletanolaminas, la palmitoiletanolamida y la oleoiletanolamida, de las que luego comentaremos su relación con el sCBe. Esta observación supone un punto de inflexión muy importante en el estudio de los receptores a través de los que los CB realizan sus efectos, al introducir la idea de que estas sustancias pueden actuar al margen de receptores de membrana sobre receptores localizados directamente en el núcleo celular, lo que les capacita para influir de

forma directa sobre la expresión de ciertos genes. En este sentido, los receptores PPAR desempeñan un papel muy importante en el control inhibitorio del factor de transcripción NFκB, que controla la expresión de enzimas proinflamatorias del tipo de la COX-2 y de la NOS inducible, enzimas cuya expresión es atenuada por diferentes tipos de CB [37].

Ligandos endocannabinoides

Al igual que había ocurrido anteriormente con el caso de los receptores opioides y el descubrimiento de los opioides endógenos, tras el descubrimiento de los receptores CB se comenzó la búsqueda de posibles sustancias endógenas que actuarían de forma fisiológica a través de estos receptores. Como ya se ha dicho, también en este caso se pudo demostrar la existencia de distintos CB endógenos o 'eCB', con la particularidad, en contraste con el sistema opioide, de que en este caso se trataba de lípidos, en general todos ellos derivados del ácido araquidónico y, en menor medida, de otros ácidos grasos poliinsaturados, que estaban unidos a una molécula polar pequeña por un enlace de tipo amida, éster o éter. El primero de ellos fue aislado y caracterizado en 1992 [13]. Se trata de la araquidonoiletanolamida (AEA), a la que sus descubridores denominaron anandamida, que procede de la unión de las palabras 'ananda' (placer, en sánscrito) y 'amida' (por su estructura química). La AEA demostró ser un ligando tanto de los receptores CB₁ como de los receptores CB₂, aunque se une con más selectividad a los CB₁. Otro eCB importante, el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), fue descubierto en 1995 [38], y se sabe que se encuentra en el cerebro en concentraciones significativamente superiores a las de la AEA, lo que ha llevado a pensar a algunos investigadores que se trata del ligando de mayor relevancia fisiológica, aunque la mayor parte de los estudios hasta ahora se han centrado en la AEA. Posteriormente, se han identificado otros ligandos, como se detallará más adelante, pero existe bastante consenso entre los investigadores acerca de que estos dos, AEA y 2-AG, son, sin ninguna duda, los dos eCB fisiológica y también fisiopatológicamente más relevantes. A esto contribuyen los numerosos datos que se están obteniendo en los últimos años sobre cómo se sintetizan, liberan, recaptan y degradan los eCB en las células nerviosas (Fig. 3) [2,5], lo que confirma su posible función como neuromoduladores y específicamente como mensajeros retrógrados en la sinapsis, como se detallará más adelante. Se ha descartado, en general, que los eCB, como la AEA y el 2-AG, puedan actuar como verdaderos neurotransmisores, ya que, aunque poseen algunas carac-

Figura 3. Esquema representativo de los diferentes procesos que formarían parte de la función del sistema cannabinoide como sistema de comunicación retrógrada en la sinapsis glutamatérgica (los cuadros representan endocannabinoides, y los círculos, glutamato).



terísticas similares a ellos, presentan también algunas diferencias notables. Por ejemplo, los niveles cerebrales de los dos eCB, especialmente de la AEA, son bastante bajos, y ello tiene seguramente que ver con el hecho de que no son almacenados, sino sintetizados a demanda, a partir de glicerofosfolípidos de la membrana, e inmediatamente liberados. La síntesis de AEA depende de una serie de estímulos que aumentan el calcio intracelular, y se produce principalmente mediante la hidrólisis provocada por una enzima denominada NAPE-PLD de un precursor lipídico de la membrana, la *N*-araquidonoilfosfatidiletanolamina. Una vez se sintetiza, la AEA se libera al medio extracelular [15]. Existen algunas otras rutas de síntesis alternativas para la AEA que se recogen de forma esquemática en la figura 4 [20].

La ruta de síntesis de 2-AG tiene lugar de forma independiente a la de la AEA. El 2-AG se sintetiza a partir del diacilglicerol, que es un importante precursor o producto del metabolismo de los fosfo, di y triacilglicéridos, así como también del ácido araquidónico, por acción de una diacilglicerol lipasa, de las que se han descrito dos isoformas denominadas α y β , ambas localizadas en la membrana plasmática [39]. Recientemente, se han propuesto algunas otras vías alternativas que podrían igualmente

generar 2-AG, aunque sólo actuarían en determinadas circunstancias. Todas ellas se recogen de forma esquemática en la figura 5 [20].

Como ya se ha mencionado antes, tanto la AEA como el 2-AG son los eCB más estudiados y de los que mejor se conocen sus diferentes características bioquímicas y fisiológicas. Éste no es el caso de los otros eCB descritos hasta la fecha, de los que se dispone de bastante menos información. No obstante, se piensa que, para las otras anandamidas, como la homo- γ -linolenil etanolamina y la 7,10,13,16-docosatetraeniletanolamida, y probablemente también para los eCB que han sido aislados y caracterizados de forma más reciente, como el 2-araquidonoil-gliceril-éter (noladin-éter), la O-araquidonoil-etanolamina (virodamina) y algunos otros potenciales ligandos como el *N*-araquidonoil-dopamina, operarían mecanismos similares de síntesis, liberación y también inactivación, como luego se detallará [40,41].

Finalmente, es importante destacar el caso de una serie de lípidos bioactivos derivados de ácidos grasos, como la *N*-oleiletanolamina, la *N*-palmitoiletanolamina, la *N*-linoleiletanolamina y la *N*-estearoiletanolamina, cuya estructura está muy relacionada con la de la AEA. Se ha pensado que estas moléculas podrían tener una actividad biológica similar a la de los eCB, pero no se unen a ninguno de los receptores CB descritos hasta el momento, salvo lo mencionado acerca de su actividad sobre los PPAR α . Quizás su mayor interés radica en el hecho de que son capaces de ejercer un efecto denominado *entourage*, que modifica la acción de los eCB más clásicos, sobre todo del tipo de la AEA, de forma que incrementan la acción biológica de estos ligandos. Parece ser que esta capacidad es consecuencia de que comparten con la AEA vías de síntesis y, sobre todo, de degradación, siendo sustratos de la enzima FAAH, como luego se detallará, como la AEA, de forma que, al ocupar la actividad de esta enzima, retrasan la degradación de la AEA, haciendo así más duraderos sus efectos [42].

Proceso de finalización de la señal biológica

Como ya se ha anticipado en apartados anteriores y se resume de forma esquemática en la figura 3, los eCB, una vez liberados, actúan sobre una serie de receptores de membrana, especialmente los receptores CB $_1$, que se encuentran habitualmente localizados de forma presináptica en los terminales gabérgicos y glutamatérgicos, para de este modo participar en el control de la liberación de ambos neurotransmisores. Aunque para los eCB no hablamos de acción neurotransmisora, sino de acción como

mensajeros retrógrados, sí es verdad que también en este caso operan mecanismos similares a los de los neurotransmisores clásicos a la hora de que finalice su acción sobre los receptores de membrana, proceso que es consecuencia de una acción cooperativa entre un proceso de captación del eCB por parte de neuronas y células gliales, y su posterior hidrólisis por enzimas específicas [22,23]. Nos referiremos, a continuación, a ambos procesos.

Como se ha dicho, para que finalice la activación de los receptores CB por sus ligandos endógenos, éstos tienen, en primer lugar, que ser recaptados por un sistema transportador en la membrana plasmática. Hasta el presente, se han propuesto procesos de recaptación específica tanto en neuronas como en células gliales, así como en multitud de células periféricas, aunque el transportador no ha podido ser aislado ni clonado, hasta el punto de que ello ha llevado a considerar que podría no existir, siendo el transporte de los eCB un mero proceso de difusión simple. El hecho de que los eCB sean compuestos lipofílicos anima esta idea. Sin embargo, algunos autores han demostrado que dicho transporte es un proceso saturable y que tiene todas las características de un transporte facilitado. De hecho, como se ha mencionado antes, se ha detectado actividad de captación específica *in vitro*, tanto en líneas celulares como en cultivos primarios de neuronas y células gliales [43]. Además, se han desarrollado inhibidores de este proceso, como el AM404, el UCM707 o el OMDM2, entre otros, lo que, para muchos autores, es una prueba indirecta de la existencia y operatividad de este transportador. Se piensa, además, que el mismo transportador podría mediar la recaptación celular de todos los eCB, sobre todo AEA y 2-AG.

Una vez dentro de la célula, la AEA es degradada por la acción de una hidrolasa específica para amidas de ácidos grasos, llamada FAAH, que, como ya se ha mencionado, también actúa sobre otras *N*-aciletanolaminas e incluso sobre el 2-AG [22,23]. La AEA es inactivada por hidrólisis en poco más de cinco minutos por la acción de esta amidohidrolasa. La FAAH es una serinhidrolasa anclada a la membrana de amplia distribución tisular. Está presente en el cerebro, hígado, riñón, tracto gastrointestinal y, en menor medida, en el testículo, pulmón y bazo. En el cerebro presenta un patrón de distribución que es bastante paralelo al de la AEA, y también al del receptor CB $_1$, aunque la enzima está localizada de manera postsináptica. De forma reciente, se ha visto que la AEA puede ser degradada por otras amidasas distintas de la FAAH, como se recoge de forma esquemática en la figura 4 [44].

El 2-AG también puede ser hidrolizado por la FAAH, aunque éste parece ser un mecanismo menos frecuente, siendo una monoacilglicerol lipasa la enzima realmente responsable de la degradación del 2-AG [45]. Esta enzima degrada el 2-AG a ácido araquidónico y glicerol. La monoacilglicerol lipasa es una serinlipasa que originalmente se aisló en el tejido adiposo, pero que se ha visto que es muy abundante en el tejido nervioso y que se expresa de forma similar al receptor CB₁ en terminales presinápticos, al contrario de lo que ocurre con la FAAH. También se han descrito otras enzimas que degradan el 2-AG a ácido araquidónico y glicerol, como el caso de las hidrolasas ABHD6 y ABHD12, como se recoge de forma esquemática en la figura 5 [46].

Por último, es importante señalar que tanto la AEA como el 2-AG pueden ser metabolizados por otras enzimas que participan en el metabolismo general de eicosanoides, como, por ejemplo, ciclooxigenasas, lipooxigenasas y oxidasas del complejo P450 [23]. Es importante que se entienda que, en este caso, no se trata estrictamente de reacciones de degradación de los eCB, ya que, aunque conducen a la inactivación parcial o total de estos ligandos, también generan diferentes moléculas bioactivas. Un caso particular es de los metabolitos generados por la actividad de la COX-2 sobre la AEA y, especialmente, sobre el 2-AG (Figs. 4 y 5). El 2-AG puede ser oxigenado por dicha enzima, dando lugar a prostaglandin-gliceril-ésteres, mientras que la AEA daría lugar a prostaglandin-etanolamidas o prostamidas. En el caso de los prostaglandin-gliceril-ésteres se ha podido demostrar que estas moléculas podrían ser las responsables de ciertos efectos proinflamatorios y tóxicos asociados con el 2-AG en circunstancias especiales, como, por ejemplo, daño excitotóxico.

Funciones del sistema cannabinoide endógeno en el sistema nervioso central

Puede decirse, de forma general, que el sCBe desempeña un papel modulador en diferentes procesos fisiológicos, principalmente en el cerebro, aunque también en los sistemas inmune y cardiovascular, y de forma menos clara, en el metabolismo energético y en el sistema endocrino. En el cerebro, los eCB participan en la regulación de la actividad motora [47], en procesos de aprendizaje y memoria y en otros procesos de tipo cognitivo [48], en el control de la ingesta y del apetito [49], en la regulación de la temperatura corporal [50], en la emesis [51], en el control de la nocicepción [52], en la regulación neuroendocrina [53] y en el control de la

Figura 4. Esquema representativo de las diferentes rutas de síntesis y degradación de la anandamida.

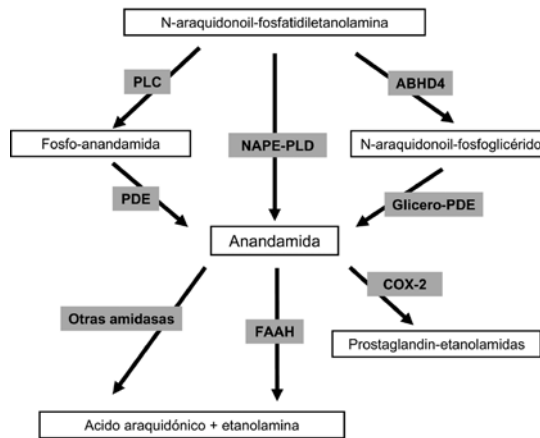
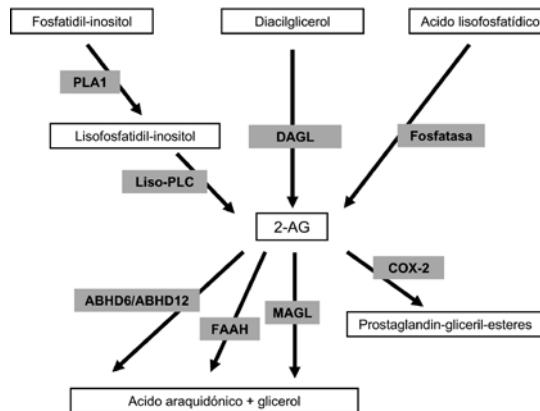


Figura 5. Esquema representativo de las diferentes rutas de síntesis y degradación del 2-araquidonoil-glicerol (2-AG).



supervivencia neuronal [54], tal y como puede verse de forma resumida en la tabla III. También parecen desempeñar un papel notable durante el desarrollo cerebral [55], aunque este proceso no será abordado en esta revisión. Todas estas funciones se han podido identificar a partir de datos sobre la distribución de los receptores CB₁ y de sus ligandos endógenos en el cerebro, y sobre los efectos producidos por el cannabis en humanos y reproducidos en animales de experimentación con algunos fitocannabinoides y, sobre todo, con CB sintéticos y

con los propios eCB. Otra fuente de información importante para completar el cuadro de los procesos neurobiológicos en los que participa el sCBe ha sido la obtenida en ratones carentes de algunos de los genes que codifican para proteínas importantes de este sistema, como los receptores CB₁ o CB₂, la enzima FAAH y, más recientemente, la enzima NAPE-PLD. En la tabla III puede encontrarse un resumen de las funciones atribuidas en el SNC al sCBe, con una descripción en esquema de los efectos que produciría la activación de sus receptores, especialmente el tipo CB₁, típico de las neuronas, por sus ligandos endógenos, así como la posible trascendencia terapéutica que cada una de estas funciones podría tener [56].

Regulación de la actividad sináptica excitatoria o inhibitoria: papel como mensajeros retrógrados de los endocannabinoides

Como se ha mencionado numerosas veces a lo largo de esta revisión, los eCB son moléculas sinápticas peculiares, ya que, en parte, cumplen los requisitos de cualquier neurotransmisor, esto es, son sintetizados y liberados por neuronas, son capaces de unirse y activar receptores de membrana y, finalmente, son inactivados por recaptación y degradación enzimática en el interior de la célula. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el caso de los neurotransmisores clásicos, y dada la naturaleza lipofílica de estos compuestos, los eCB no son almacenados en vesículas sinápticas y liberados por exocitosis, sino producidos a demanda, es decir, tras la estimulación celular a partir de precursores lipídicos localizados en la membrana plasmática. Debido a esta característica, son más parecidos a otros moduladores ya descritos, por ejemplo, prostaglandinas, que a los neurotransmisores clásicos. Además, este hecho, junto con la distribución principalmente presináptica de los receptores CB₁ en las neuronas, llevó a reconsiderar el posible papel de los eCB como neurotransmisores, para definirlos mejor como moduladores de la actividad sináptica, y de forma más reciente, como moléculas responsables de la señalización retrógrada en la sinapsis, los llamados 'mensajeros retrógrados' [2,5,16]. La función de este sistema de señalización retrógrada en la sinapsis sería regular el acoplamiento entre los procesos de liberación de neurotransmisores clásicos, como el GABA, el glutamato, la serotonina, la acetilcolina y otros, y la activación de los receptores a través de los cuales actúan estos neurotransmisores. En la figura 3 se describen de forma esquemática las diferentes etapas que determinan la función como mensajeros retrógrados de los eCB, etapas

que serían las siguientes en el caso de una sinapsis excitatoria:

- La activación de los terminales presinápticos glutamatérgicos conlleva la liberación de glutamato, con la consiguiente activación de los receptores postsinápticos para este neurotransmisor, por ejemplo, el receptor NMDA.
- La activación de este receptor ionotrópico eleva los niveles intracelulares de Ca⁺⁺, elevación que, si persiste, puede determinar la activación de varios tipos de señales citotóxicas dependientes de este ion.
- Para evitar fenómenos de ese tipo, la elevación de los niveles de Ca⁺⁺ activa la maquinaria de síntesis de eCB, de forma que éstos se generan a partir de precursores de la membrana y se liberan a la brecha sináptica.
- Los eCB harían el camino inverso al neurotransmisor, siendo producidos en la membrana postsináptica y activando los receptores CB₁ en la presináptica.
- La activación de los receptores CB₁ en las neuronas glutamatérgicas reduce la entrada de Ca⁺⁺ por bloqueo, entre otros, de los canales dependientes del voltaje para este ion, lo que se traduce en la inhibición de la liberación de glutamato.
- Una vez controlada la liberación de glutamato, el eCB es capturado de nuevo por la neurona postsináptica o por células gliales, donde se degrada por acción de la FAAH o de la monoacilglicerol lipasa.

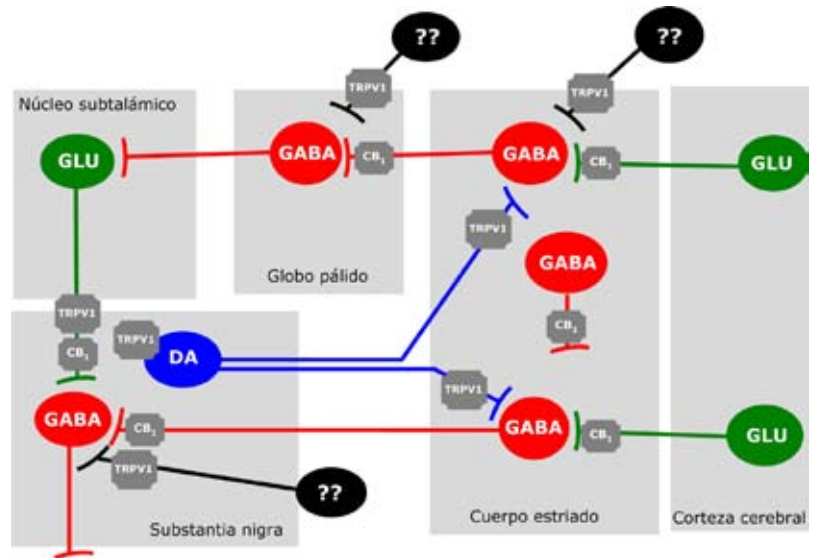
Participación del sistema endocannabinoide en diferentes procesos cerebrales y aplicación a las enfermedades neurológicas

Un hecho que llama poderosamente la atención es lo amplio de las funciones neurobiológicas en las que el sCBe participa como modulador (Tabla III) y, por extensión, lo numeroso de las enfermedades neurológicas donde este sistema podría servir como posible terapia. Obviamente, esto está seguramente relacionado con el hecho de que el sCBe participa en procesos muy básicos de la función neuronal, como los procesos que antes se han descrito de señalización retrógrada en las sinapsis excitatorias o inhibitorias, siempre para prevenir un exceso de excitación sináptica que pudiera generar procesos de excitotoxicidad, o para prevenir un exceso de inhibición. Entre estas funciones se incluye, en primer lugar, el control de la actividad y coordinación motora, fenómeno que radica tanto en las diferentes estructuras de los ganglios basales como en el cerebelo, estructuras en las que se ha descrito una importante presencia de los receptores CB₁, de los

eCB y de otros elementos de este sistema de comunicación. En el caso de los ganglios basales, los receptores CB₁ están localizados de forma específica tanto en sinapsis gabérgicas como glutamatérgicas, mientras que los receptores TRPV₁ lo estarían en las neuronas reguladoras dopaminérgicas (Fig. 6) [47]. El resultado de esta presencia múltiple de receptores para los eCB en los ganglios basales es un efecto generalmente de tipo inhibitorio (los agonistas CB producen hipocinesia), que podría tener trascendencia en el tratamiento de determinadas enfermedades de los ganglios basales [47,57]. Por ejemplo, los agonistas de los receptores CB₁, por sus efectos hipocinéticos, se han propuesto para el tratamiento de los movimientos coreicos en la enfermedad de Huntington. Esto se ha estudiado tanto en modelos preclínicos de esta enfermedad como en pacientes, utilizando, en este caso, la nabilona (Cesamet[®], un análogo del Δ^9 -THC), pero los resultados no han sido concluyentes [47], quizás porque la eficacia farmacológica de estos agonistas está condicionada por la pérdida progresiva de los receptores CB₁ que ocurre a medida que progresa la enfermedad. Como alternativa, se ha propuesto el uso de eCB con actividad vanilloide, ejercida de forma directa sobre los receptores TRPV₁, o bien indirectamente, como el caso de los inhibidores de la recaptación de anandamida, que generan una elevación de los niveles de este eCB que también tiene actividad en el receptor TRPV₁, algo que ha sido estudiado en modelos experimentales con relativa eficacia [47], pero que no ha sido estudiado a nivel clínico. En el caso de la enfermedad de Parkinson, sin embargo, el objeto de estudio han sido los antagonistas de los receptores CB₁, que han resultado ser beneficiosos para reducir la inhibición motora en modelos experimentales de esta enfermedad, aunque el único ensayo clínico desarrollado con el antagonista rimonabant no produjo mejoras de la bradicinesia en pacientes [47].

Los CB también se han relacionado con el control nociceptivo [52]. De hecho, el efecto analgésico de los agonistas CB es uno de los efectos mejor caracterizados [58]. Aunque recientemente se le ha atribuido también un papel al receptor CB₂, lo cierto es que el efecto analgésico de los CB se ha relacionado desde siempre con la activación de receptores CB₁, que estarían localizados en las diferentes estructuras espinales (asta dorsal de la médula espinal) y supraespinales (sustancia gris periacueductal, núcleos talámicos) relacionadas con el control nociceptivo. De la misma forma, se ha visto que los antagonistas de receptores CB₁ producen hiperalgesia. Igual que en el caso del control motor, el

Figura 6. Distribución de los receptores CB₁ en el circuito de los ganglios basales en relación con su función reguladora de la actividad motora (adaptado de [47]).



efecto analgésico de los CB está siendo estudiado con objeto de poder aprovecharse para el tratamiento de diferentes formas de dolor, particularmente aquellas en las que los analgésicos clásicos tienen menor eficacia, como determinadas formas de dolor crónico, neuropático o inflamatorio [58]. Además, dada la sinergia que han evidenciado los agonistas CB y los opioides en sus efectos analgésicos, se trabaja en la línea de combinar ambos tratamientos utilizando dosis subefectivas de ambos, y reducir de esta manera los efectos secundarios de los opioides [59]. En la actualidad, existen estudios clínicos en marcha para determinar el potencial analgésico de preparados cannabinoides como el Sativex[®] (combinación equimolecular de los fitocannabinoides Δ^9 -THC y CBD) u otros, y, de hecho, se han producido aprobaciones de este tipo de fármacos para el tratamiento del dolor en países como Canadá [60].

Otra de las estructuras cerebrales donde existe una abundancia de elementos del sCBe, en especial de receptores CB₁, es el hipocampo, donde estos receptores se localizan tanto en neuronas gabérgicas como en neuronas glutamatérgicas. Su activación produce importantes efectos en los procesos de memoria, que incluyen tanto inhibición de la memoria a corto plazo, como modulación de la potenciación neuronal perdurable (*long-term poten-*

tiation) y activación de los procesos de extinción de memoria [48]. De hecho, éste sería uno de los efectos más habituales observados en los consumidores de cannabis, que experimentan trastornos de memoria de carácter reversible o irreversible, dependiendo de la duración de la exposición a la droga. De la misma forma, esta multiplicidad de efectos podría tener también una posible aplicación terapéutica, que incluiría, por ejemplo, el empleo de antagonistas CB₁ para el tratamiento de las deficiencias en la memoria que ocurren en los enfermos de Alzheimer [61], o el empleo de agonistas CB₁ para facilitar la extinción de recuerdos aversivos en el caso de pacientes con estrés postraumático [62]. En este caso, no existen todavía estudios clínicos que hayan podido demostrar este potencial.

Otro proceso cognitivo en el que el sCBe parece también desarrollar un papel es la regulación de los fenómenos que tienen que ver con la recompensa cerebral y que incluyen desde fenómenos naturales, como el sexo, la comida o el juego, al caso del consumo de sustancias con potencial adictivo [63]. Obviamente, éste sería el sitio en el que habría que situar al cannabis como posible droga con poder adictivo, pero, más allá de este fenómeno, estaría la posibilidad de que el sCBe desarrolle también una función en los procesos que implican la adicción a otro tipo de sustancias, como la morfina, la cocaína, el tabaco y el alcohol. Se sabe que las diferentes estructuras relacionadas con los procesos adictivos (núcleo *accumbens*, amígdala, área ventral-tegmental) contienen elementos del sCBe, especialmente receptores CB₁ localizados preferentemente en neuronas gabérgicas, de forma que estos receptores podrían servir para el tratamiento de la adicción a diferentes tipos de sustancias. De hecho, existen estudios, tanto preclínicos como clínicos, dirigidos a demostrar que los antagonistas CB₁ podrían ser útiles en el tratamiento del tabaquismo, del alcoholismo y de los fenómenos de recaída en el consumo de cocaína [63], pero los problemas psiquiátricos derivados del empleo prolongado de antagonistas CB₁ cuando fueron aprobados para el tratamiento de la obesidad y del síndrome metabólico (ver más adelante) han influido en el desarrollo de esta potencialidad de los antagonistas del receptor CB₁.

Otro de los efectos farmacológicos más conocidos de los agonistas CB es su efecto antiemético [51]; de hecho, se trata de uno de los pocos efectos que ya está siendo utilizado en la clínica para prevenir la náusea y los vómitos provocados en pacientes con cáncer por el tratamiento con antitumorales, usando Marinol® (Δ^9 -THC sintético) o Cesamet® (nabilona, un análogo del Δ^9 -THC) [64]. Se

sabe que esta propiedad es consecuencia de la activación de receptores CB₁ localizados en las estructuras cerebrales que regulan la emesis, en particular, el área postrema y algunos otros núcleos cerebrales [51]. Por otro lado, como la mayoría de los depresores del SNC, los agonistas CB inducen hipotermia en humanos y en animales de laboratorio. Se trata, de nuevo, de uno de los efectos clásicos de la farmacología de los CB, que es consecuencia de la presencia de receptores CB₁ en el centro hipotalámico regulador de la temperatura corporal [50].

También es importante destacar uno de los efectos clásicos de los agonistas CB en el SNC, la regulación del apetito y de la ingesta [49], fenómeno que está entre los comentarios más frecuentes de los consumidores de cannabis, que suelen siempre indicar que experimentan un ansia por comer, especialmente cosas dulces, justo después del consumo de la sustancia. El estudio de este hecho anecdótico demuestra que ello es consecuencia de la activación de receptores CB₁ en dos estructuras cerebrales. Por un lado, en aquellas relacionadas con el carácter recompensante del alimento, es decir, determinadas estructuras del sistema límbico a las que nos hemos referido anteriormente, en las que aparecen niveles moderados del receptor CB₁ localizado en neuronas gabérgicas, pero también en varios núcleos cerebrales relacionados con el control del apetito, que se encuentran en el hipotálamo y que regulan, a través de los llamados péptidos orexígenos, como el neuropéptido Y, las señales de hambre o saciedad, y en las que también se puede identificar la presencia de los receptores CB₁ [49]. Además, en este proceso habría que considerar un tercer nivel de regulación, que implicaría la presencia en diferentes tejidos periféricos (hígado, tejido adiposo, páncreas) de elementos activos del sCBe, donde desempeñarían un papel importante en la regulación del metabolismo y del equilibrio energético [65], pero a los que no nos referiremos de forma explícita en esta revisión, que está centrada en aspectos cerebrales. Actuando sobre el sCBe a estos tres niveles, sería posible controlar aquellos aspectos patológicos relacionados con un malfuncionamiento de este sistema de regulación. De hecho, estaríamos ante uno de los usos clínicos que más se ha investigado en los últimos años, el control de la obesidad y del síndrome metabólico con antagonistas de los receptores CB₁, por ejemplo, el caso del rimonabant (Acomplia®), que actuarían bloqueando estos receptores tanto en las estructuras límbicas (se reduce el carácter motivante de la comida), como en el hipotálamo (se activan las señales de saciedad en detrimento de las señales de hambre). A ello ha-

bría que añadir los efectos normalizadores de los antagonistas CB₁ sobre el metabolismo de la glucosa y el metabolismo lipídico periférico [66]. No obstante, la aparición de efectos no deseados con esta terapia (incremento del riesgo de depresión y suicidio) originó la cancelación de las iniciativas que se habían puesto en marcha en los últimos años con el rimonabant y otros antagonistas CB₁. También se ha propuesto una utilidad terapéutica para el tratamiento contrario, es decir, el empleo de agonistas CB₁, que podrían ser útiles para incrementar el apetito en situaciones de anorexia, como las asociadas con algunas formas de demencia senil o con el síndrome de anorexia-caquexia, que aparece en los pacientes con sida que reciben tratamiento con anti-retrovirales [67].

Es necesario, finalmente, referirse a una de las propiedades terapéuticas de los CB que más se está investigando en la actualidad por su aplicación en neurología, que es la derivada del control que el sCB_e ejerce sobre la viabilidad celular, algo especialmente relevante en el SNC [68]. Lo llamativo de esta función es su dualidad desde el punto de vista terapéutico, ya que el mismo tipo de CB y de dianas farmacológicas podrían ser utilizados a la vez para objetivos *a priori* opuestos. Por un lado, los CB, actuando bien a través del receptor CB₁ o bien a través del receptor CB₂, parecen tener efectos positivos en el tratamiento de los tumores cerebrales, especialmente del glioblastoma multiforme, en modelos preclínicos tanto *in vivo* como *in vitro*. Lo hacen a través de inducir la muerte por apoptosis de las células tumorales con participación de vías de señalización relacionadas con el estrés de retículo, a lo que pueden sumar también efectos inhibidores sobre la proliferación tumoral, sobre la angiogénesis y sobre los procesos de metástasis [69]. En la actualidad, se han empezado algunos ensayos clínicos con fármacos CB combinados con otros tipos de agentes antineoplásicos para validar en humanos estas observaciones experimentales. Por otro lado, la capacidad de los CB de inducir la apoptosis de células transformadas en tumores cerebrales contrasta con su también reconocida capacidad de proteger a las células sanas, especialmente a las neuronas, lo que sugiere una clara dualidad en la acción de los CB sobre la viabilidad celular, que progresaría en una u otra dirección dependiendo del contexto celular. Obviamente, las propiedades citoprotectoras de los CB tienen por delante una prometedora aplicación en las enfermedades neurodegenerativas, tanto episodios agudos (isquemia, traumatismo cerebral, lesión medular) como enfermedades crónicas (Alzheimer, Parkinson, Huntington, esclerosis lateral amiotrófica) [54,70].

Se basan en la capacidad de los CB de normalizar la homeostasis del glutamato en las condiciones de excitotoxicidad que operan en estas enfermedades, efecto ejercido a través de la activación de los receptores CB₁, pero también por su capacidad de reducir la activación glial y la toxicidad de la microglía reactiva, efecto dependiente principalmente del receptor CB₂ [70], así como por acciones independientes de los receptores CB, como los efectos antioxidantes o los ejercidos a través de los receptores PPAR [54]. Este potencial ha sido notablemente validado a lo largo de los últimos años en numerosos estudios preclínicos con diferentes tipos de cannabinoides realizados en modelos transgénicos de enfermedad de Huntington (R6/2), enfermedad de Alzheimer (Tg-APP/PS) o esclerosis lateral amiotrófica (Tg-SOD1), así como modelos basados en neurotoxinas para la enfermedad de Parkinson (6-hidroxidopamina) y enfermedad de Huntington (toxinas mitocondriales), e incluso modelos celulares (toxicidad con amiloide) [54].

También se han realizado estudios con modelos experimentales de isquemia por oclusión total o parcial de la irrigación cerebral, o modelos de daño cerebral por traumatismo o lesión medular [54]. Entre éstos destacan los estudios en modelos experimentales de daño hipoxicoisquémico neonatal [71]. Respecto a los diferentes tipos de cannabinoides que se han utilizado en este tipo de estudios, se han incluido tanto los fitocannabinoides Δ^9 -THC y CBD como agonistas sintéticos no selectivos, como el WIN55,212-2, que actúa tanto sobre receptores CB₁ como CB₂, y agonistas selectivos del receptor CB₂, como el HU-308 y el JWH-133 [54]. También se han estudiado algunos inhibidores del proceso de inactivación de los endocannabinoides. En unos pocos casos, estos estudios preclínicos han conseguido dar el salto a la clínica con el desarrollo de ensayos en pacientes con diferentes tipos de cannabinoides. Éste es el caso de los ensayos realizados con el dexamnabinol, un cannabinoide con actividad antagonista NMDA para el tratamiento del traumatismo cerebral que no condujo a resultados positivos [72]. Es también el caso del proyecto CUPID (*Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory Brain Disease*) [73], con el que se intenta elucidar si cannabinoides como el Δ^9 -THC, más allá del tratamiento de síntomas específicos como la espasticidad y el dolor, podrían servir como posible terapia modificadora de la enfermedad en la esclerosis múltiple. Los resultados serán conocidos a finales de 2012. Finalmente, éste es también el caso del reciente ensayo iniciado con Sativex® en pacientes con enfermedad de Huntington (SAT-HD) en el Hospital Ramón y Cajal de

Madrid [74], cuyos resultados se sabrán también en breve.

Conclusiones

A modo de resumen, e intentando dar una respuesta a la pregunta que se proponía en el título de esta revisión, se puede decir que lo que hay detrás del desarrollo de nuevos fármacos CB para los que se han propuesto diferentes aplicaciones en neurología es el resultado de un arduo trabajo de investigación, dirigido inicialmente a identificar los mecanismos a través de los que actúan los CB presentes en la marihuana, el hachís y otras preparaciones de la *Cannabis sativa* usadas con fines lúdicos, pero que ha dado lugar a la identificación de un nuevo sistema de comunicación entre las células, especialmente relevante en el SNC. Este sistema contiene aquellas dianas que son activadas por los CB de la planta, principalmente los receptores CB₁, pero también otras dianas que permiten una activación mucho más selectiva y precisa (otros receptores, enzimas), y de las que se derivan importantes aplicaciones terapéuticas. Para ello, se han desarrollado sustancias selectivas de estas dianas que no sólo actúan a través de su activación, sino también facilitando su bloqueo o inhibición. En definitiva, estamos ante un nuevo sistema susceptible de manipulación farmacológica que, dada su importante actividad en el SNC y la evidencia de su alteración en enfermedades neurológicas, podría servir para el desarrollo de nuevos fármacos con capacidad de aliviar síntomas, pero, sobre todo, de actuar sobre la progresión de la enfermedad en diferentes patologías de interés en neurología. Ya han llegado los primeros ejemplos de este tipo de fármacos, y ahora el reto es establecer su verdadero potencial clínico.

Bibliografía

- Ramos JA, Fernández-Ruiz JJ. Uso de los cannabinoides a través de la historia. Monografía Cannabis (Adicciones) 2000; 12: 19-30.
- Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev* 2009; 89: 309-80.
- Trigo JM, Martín-García E, Berrendero F, Robledo P, Maldonado R. The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug Alcohol Depend* 2010; 108: 183-94.
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂ receptors. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 588-631.
- Lovinger DM. Presynaptic modulation by endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 184: 435-77.
- Perea G, Navarrete M, Araque A. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Trends Neurosci* 2009; 32: 421-31.
- De Petrocellis L, Di Marzo V. An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 1-15.
- Mechoulam R, Lander N, Srebnik M, Breuer A, Segal M, Feigenbaum JJ, et al. Stereochemical requirements for cannabimimetic activity. *NIDA Res Monogr* 1987; 79: 15-30.
- Seltzman HH. Structure and receptor activity for classical cannabinoids. *Curr Med Chem* 1999; 6: 685-704.
- Howlett AC, Johnson MR, Melvin LS. Classical and nonclassical cannabinoids: mechanism of action – brain binding. *NIDA Res Monogr* 1990; 96: 100-11.
- Howlett AC. Regulation of adenylate cyclase in a cultured neuronal cell line by marijuana constituents, metabolites of delta-9-tetrahydrocannabinol, and synthetic analogs having psychoactivity. *NIDA Res Monogr* 1987; 79: 148-57.
- 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: 561-4.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-9.
- Bosier B, Muccioli GG, Hermans E, Lambert DM. Functionally selective cannabinoid receptor signalling: therapeutic implications and opportunities. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1-12.
- Gómez-Ruiz M, Hernández M, De Miguel R, Ramos JA. An overview on the biochemistry of the cannabinoid system. *Mol Neurobiol* 2007; 36: 3-14.
- Heifets BD, Castillo PE. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 283-306.
- Di Marzo V. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacol Res* 2009; 60: 77-84.
- Orgado JM, Fernández-Ruiz J, Romero J. The endocannabinoid system in neuropathological states. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21: 172-80.
- Pertwee RG. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addict Biol* 2008; 13: 147-59.
- Muccioli GG. Endocannabinoid biosynthesis and inactivation, from simple to complex. *Drug Discov Today* 2010; 15: 474-83.
- Graham ES, Ashton JC, Glass M. Cannabinoid receptors: a brief history and 'what's hot'. *Front Biosci* 2009; 14: 944-57.
- Marrs W, Stella N. Measuring endocannabinoid hydrolysis: refining our tools and understanding. *AAPS J* 2009; 11: 307-11.
- Yates ML, Barker EL. Inactivation and biotransformation of the endogenous cannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Mol Pharmacol* 2009; 76: 11-7.
- Di Marzo V, De Petrocellis L. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 2006; 57: 553-74.
- Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 168: 299-325.
- Benito C, Tolón RM, Pazos MR, Núñez E, Castillo AI, Romero J. Cannabinoid CB₂ receptors in human brain inflammation. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 277-85.
- Hashimoto Y, Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *Neuroscientist* 2007; 13: 127-37.
- Breivogel CS, Sim-Selley LJ. Basic neuroanatomy and neuropharmacology of cannabinoids. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21: 113-21.
- Dalton GD, Bass CE, Van Horn CG, Howlett AC. Signal transduction via cannabinoid receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; 8: 422-31.
- Turu G, Hunyady L. Signal transduction of the CB₁ cannabinoid receptor. *J Mol Endocrinol* 2010; 44: 75-85.

31. Ferré S, Navarro G, Casadó V, Cortés A, Mallol J, Canela EI, et al. G protein-coupled receptor heteromers as new targets for drug development. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; 91: 41-52.
32. Cabral GA, Griffin-Thomas L. Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11: e3.
33. Ross RA. The enigmatic pharmacology of GPR55. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 156-63.
34. Tóth A, Blumberg PM, Boczán J. Anandamide and the vanilloid receptor (TRPV1). *Vitam Horm* 2009; 81: 389-419.
35. De Petrocellis L, Di Marzo V. Lipids as regulators of the activity of transient receptor potential type V1 (TRPV1) channels. *Life Sci* 2005; 77: 1651-66.
36. Pistis M, Melis M. From surface to nuclear receptors: the endocannabinoid family extends its assets. *Curr Med Chem* 2010; 17: 1450-67.
37. Downer EJ. Cannabinoids and innate immunity: taking a toll on neuroinflammation. *Sci World J* 2011; 11: 855-65.
38. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 83-90.
39. Ueda N, Tsuboi K, Uyama T, Ohnishi T. Biosynthesis and degradation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Biofactors* 2011; 37: 1-7.
40. Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, et al. 2-arachidonoyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 3662-5.
41. Hu SS, Bradshaw HB, Benton VM, Chen JS, Huang SM, Minassi A, et al. The biosynthesis of N-arachidonoyl dopamine (NADA), a putative endocannabinoid and endovanilloid, via conjugation of arachidonic acid with dopamine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81: 291-301.
42. Lambert DM, Di Marzo V. The palmitoylethanolamide and oleamide enigmas: are these two fatty acid amides cannabimimetic? *Curr Med Chem* 1999; 6: 757-73.
43. Ho WS, Hillard CJ. Modulators of endocannabinoid enzymic hydrolysis and membrane transport. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 168: 187-207.
44. Ueda N, Tsuboi K, Uyama T. N-acylethanolamine metabolism with special reference to N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase (NAAA). *Prog Lipid Res* 2010; 49: 299-315.
45. Petrosino S, Di Marzo V. FAAH and MAGL inhibitors: therapeutic opportunities from regulating endocannabinoid levels. *Curr Opin Invest Drugs* 2010; 11: 51-62.
46. Savinainen JR, Saario SM, Laitinen JT. The serine hydrolases MAGL, ABHD6 and ABHD12 as guardians of 2-arachidonoylglycerol signalling through cannabinoid receptors. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02280.x.
47. Fernández-Ruiz J. The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 1029-40.
48. Marsicano G, Lafenêtre P. Roles of the endocannabinoid system in learning and memory. *Curr Top Behav Neurosci* 2009; 1: 201-30.
49. Kirkham TC. Cannabinoids and appetite: food craving and food pleasure. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21: 163-71.
50. Rawls SM, Benamar K. Effects of opioids, cannabinoids, and vanilloids on body temperature. *Front Biosci* 2011; 3: 822-45.
51. Storr MA, Sharkey KA. The endocannabinoid system and gut-brain signalling. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 575-82.
52. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 713-37.
53. Steiner MA, Wotjak CT. Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Brain Res* 2008; 170: 397-432.
54. Fernández-Ruiz J, García C, Sagredo O, Gómez-Ruiz M, De Lago E. The endocannabinoid system as a target for the treatment of neuronal damage. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 387-404.
55. Harkany T, Guzmán M, Galve-Roperh I, Berghuis P, Devi LA, Mackie K. The emerging functions of endocannabinoid signaling during CNS development. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 83-92.
56. Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 101-22.
57. Fernández-Ruiz J, González S. Cannabinoid control function at the basal ganglia. *Hand Exp Pharm* 2005; 168: 479-507.
58. Burns TL, Ineck JR. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 251-60.
59. Bushlin I, Rozenfeld R, Devi LA. Cannabinoid-opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 80-6.
60. Bermejo PE, Oreja-Guevara C, Díez-Tejedor E. El dolor en la esclerosis múltiple: prevalencia, mecanismos, tipos y tratamientos. *Rev Neurol* 2010; 50: 101-8.
61. Bisogno T, Di Marzo V. The role of the endocannabinoid system in Alzheimer's disease: facts and hypotheses. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2299-305.
62. Hill MN, Gorzalka BB. The endocannabinoid system and the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; 8: 451-8.
63. Beardsley PM, Thomas BF, McMahon LR. Cannabinoid CB1 receptor antagonists as potential pharmacotherapies for drug abuse disorders. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21: 134-42.
64. Ware MA, Daenincq P, Maida V. A review of nabilone in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 99-107.
65. Bellocchio L, Cervino C, Pasquali R, Pagotto U. The endocannabinoid system and energy metabolism. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 850-7.
66. Di Marzo V. CB1 receptor antagonism: biological basis for metabolic effects. *Drug Discov Today* 2008; 13: 1026-41.
67. Osei-Hyiaman D. Endocannabinoid system in cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 443-8.
68. Galve-Roperh I, Aguado T, Palazuelos J, Guzmán M. Mechanisms of control of neuron survival by the endocannabinoid system. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2279-88.
69. Velasco G, Carracedo A, Blázquez C, Lorente M, Aguado T, Haro A, et al. Cannabinoids and gliomas. *Mol Neurobiol* 2007; 36: 60-7.
70. Fernández-Ruiz J, Romero J, Velasco G, Tolón RM, Ramos JA, Guzmán M. Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 39-45.
71. Alonso-Alconada D, Álvarez A, Álvarez-Granda L, Hilario E. Potencial terapéutico del sistema endocannabinoide en la asfisia perinatal. *Rev Neurol* 2011; 53: 758-64.
72. Maas AI, Murray G, Henney H 3rd, Kassem N, Legrand V, Mangelus M, et al; Pharmos TBI investigators. Efficacy and safety of dexamethasone in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 38-45.
73. Cannabinoid use in progressive inflammatory brain disease (CUPID) (EudraCT 2005-002728-33). Coordinador: John Zajicek.
74. Neuroprotección por cannabinoides en la enfermedad de Huntington (EudraCT 2010-024227-24). Coordinador: Justo García de Yébenes.

Cannabinoid drugs for neurological diseases: what is behind?

Summary. In recent years progress has been made in the development of pharmaceuticals based on the plant *Cannabis sativa* or on synthetic molecules with a similar action. Some of these pharmaceuticals, such as the mouth spray Sativex®, have recently been approved for the treatment of spasticity in multiple sclerosis, but they are not the first and others, such as Marinol® or Cesamet® for the treatment of vomiting and nausea, and anorexia-cachexia syndrome, had already been approved. This incipient clinical use of cannabinoid drugs confirms something that was already known from fairly ancient times up to practically the last century, which is the potential use of this plant for medicinal applications – something which was brought to a standstill by the abusive use of preparations of the plant for recreational purposes. In any case, this incipient clinical use of cannabinoid drugs is not backed just by the anecdote of the medicinal use of cannabis since ancient times, but instead the boost it has been given by scientific research, which has made it possible to identify the target molecules that are activated or inhibited by these substances. These targets are part of a new system of intercellular communication that is especially active in the central nervous system, which is called the ‘endogenous cannabinoid system’ and, like many other systems, can be manipulated pharmacologically. The aim of this review is to probe further into the scientific knowledge about this system generated in the last few years, as a necessary step to justify the development of pharmaceuticals based on its activation or inhibition and which can be useful in different neurological diseases.

Key words. Cannabinoid drugs. Cannabinoids. CB₁ receptors. CB₂ receptors. Endogenous cannabinoid system. Neurological diseases.