

# Bioquímica de la adicción a cannabis

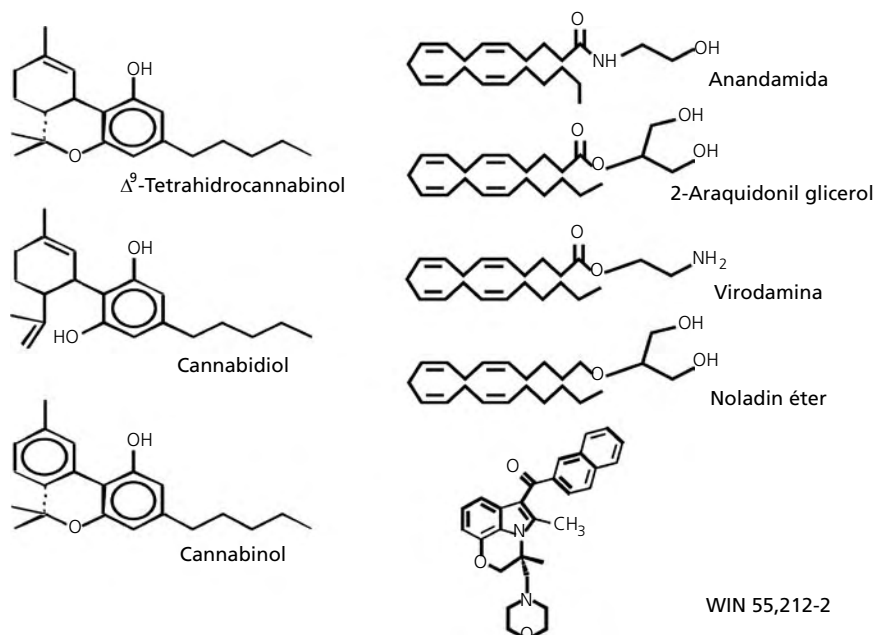
Fernando Rodríguez de Fonseca

*La presencia del receptor CB1, el receptor metabotrópico más abundante en el cerebro, y de los elementos del sistema endocannabinoide en el circuito de la recompensa, asociado a los de integración emocional y aprendizaje asociativo, explica por qué el cannabis es una droga de abuso y por qué su uso continuado produce dependencia y psicopatología asociada.*

Los preparados de *Cannabis sativa* (hachís, marihuana) constituyen la droga ilegal más extendida en Europa. Si consideramos que las incautaciones de estos preparados en la Unión Europea superan las 7200 toneladas anuales nos podemos hacer una idea de la dimensión de su tráfico y utilización. Más de 78 millones de europeos reconocen haberlos utilizado y, de ellos, más de 12 millones lo han hecho en el último mes. Si consideramos que en España el 17,2 % de la población entre 15 y 24 años reconoce haber consumido cannabis en el último mes, podremos dar una correcta dimensión al problema social que supone la circulación y consumo de esta droga ilegal. Hoy por hoy, y en número de pacientes, la adicción a cannabis supone el principal motivo de atención sanitaria por una droga de abuso ilegal en la Unión Europea.<sup>1</sup>

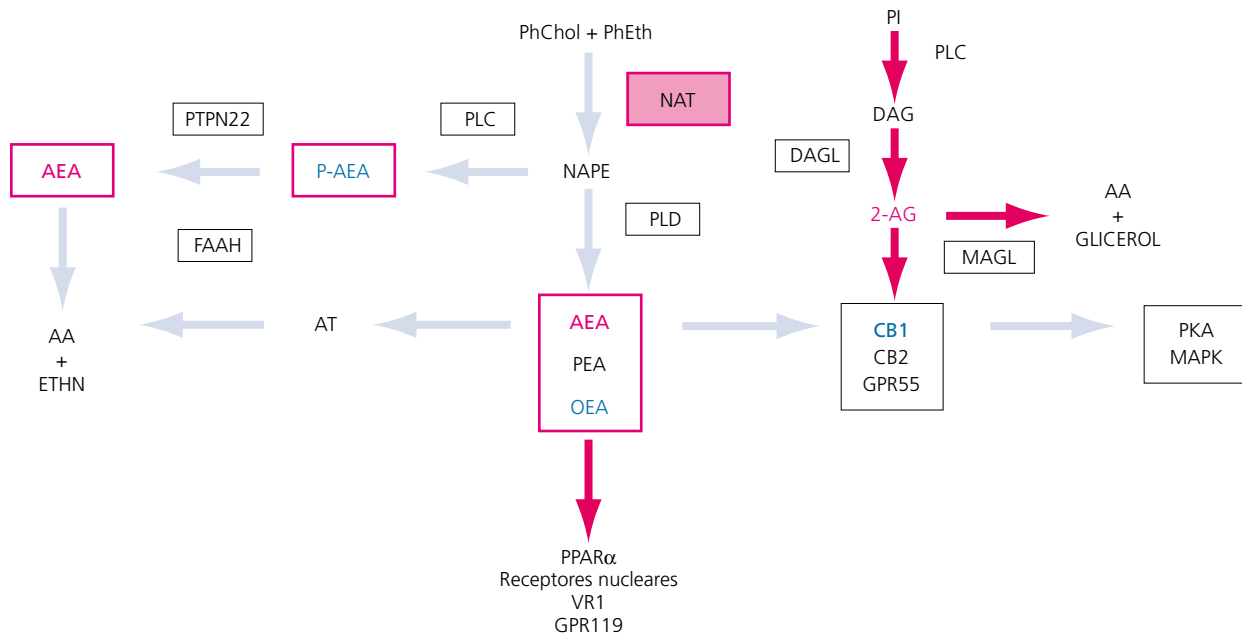
## ► Cannabinoides y sus receptores

Pese a ser la droga ilegal más consumida y la más antigua de la que tenemos testimonio histórico, las bases moleculares



**Figura 1.** Ligandos naturales y sintéticos de los receptores cannabinoides

$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol y cannabinol son los tres principales cannabinoides naturales presentes en *Cannabis sativa*. El THC es un agonista parcial con afinidad en el rango nanomolar por los receptores CB1 y CB2. El cannabidiol ha sido propuesto como antagonista neutro, mientras que el cannabinol carece de propiedades psicoactivas pero exhibe actividad intrínseca en dichos receptores. Los ligandos naturales endógenos de los receptores CB1 y CB2 son la anandamida y el 2-araquidonil glicerol, aunque su homólogos virodamina (éster de etanolamina) y noladin (éter de glicerol) también son activos en dichos receptores. Se han sintetizado múltiples familias de agonistas y antagonistas con estructuras muy diferentes a las de los cannabinoides naturales o los endocannabinoides. Como ejemplo, el WIN 55,212-2 es un amino-alkilindol que exhibe afinidad nanomolar por los receptores CB1 y CB2 y actúa como un potente agonista completo.



**Figura 2.** Bioquímica del sistema endocannabinoide

Los dos principales endocannabinoides (anandamida, AEA y 2-AG) se sintetizan a demanda por dos vías diferentes. Mientras la AEA se forma por la hidrólisis de N-aceilfosfatidiletanolamina (NAPE), por la acción de una fosfolipasa D NAPE-específica, el 2-AG se forma por la acción específica de la diacilglicerol lipasa (DAGL) sobre el diacilglicerol formado a partir de fosfolípidos de membrana (PI). Tras actuar en los receptores CB1 o CB2, la AEA y el 2-AG son degradados por sistemas enzimáticos específicos. La anandamida se degrada por la acción de la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) previa captación, transporte e internalización por una variante no catalítica de la FAAH (AT). El 2-AG se degrada principalmente mediante la actividad de la monoacilglicerol lipasa (MAGL). Existen rutas alternativas de síntesis y degradación de AEA y 2-AG, que incluyen la síntesis de intermediarios fosforilados (P-AEA), que son sustratos de la fosfatasa PTPN22, o la actuación coordinada de otras serín-hidrolasas como las ABHD 3, 4 y 6 implicadas en la síntesis y degradación de 2-AG. Además de los derivados del ácido araquidónico, existen otros lípidos bioactivos en esta familia, que incluyen aciletanolamidas formadas a partir de ácido oleico (OEA) o palmítico (PEA), conjugados del ácido araquidónico con aminoácidos (araquidonilglicina, araquidonilserina, etc.), neurotransmisores (araquidonildopamina) y otros compuestos polares. Estos compuestos pueden actuar no solo en los receptores cannabinoides, sino en otros receptores huérfanos (GPR119, GPR55), receptores nucleares o receptores vanilloides (VR1).<sup>6,7</sup>

de la adicción al cannabis fueron un misterio hasta bien entrado el siglo XX. A finales de los años sesenta se describen los compuestos psicoactivos de *Cannabis sativa*, denominados genéricamente *cannabinoides* (fig. 1), del que destaca el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, o THC.<sup>2</sup> Estos compuestos son derivados terpénicos carentes de nitrógeno y extremadamente lipófilos, lo que dificultó tremendamente el estudio de su actividad farmacológica. Por ello, no fue hasta 20 años después, en el año 1988, cuando se describió en el cerebro la existencia de un receptor metabotrópico activable por cannabinoides por el grupo de Allyn Howlett en Saint Louis.<sup>3</sup> Este receptor presentaba una serie de características únicas, entre las que cabía destacar su presencia extraordinariamente densa en los terminales axónicos de las neuronas de proyección de los ganglios basales, el hipocampo y las cortezas cerebral y cerebelosa. Poco tiempo después, se pudo clonar este

receptor, al que se denominó *CB1* y demostrar su presencia en neuronas y con menos densidad en los tejidos periféricos, incluyendo el sistema neuroendocrino.<sup>4</sup> El receptor CB1 es, hoy por hoy, el receptor metabotrópico más abundante en el cerebro, y se ha conservado extraordina-

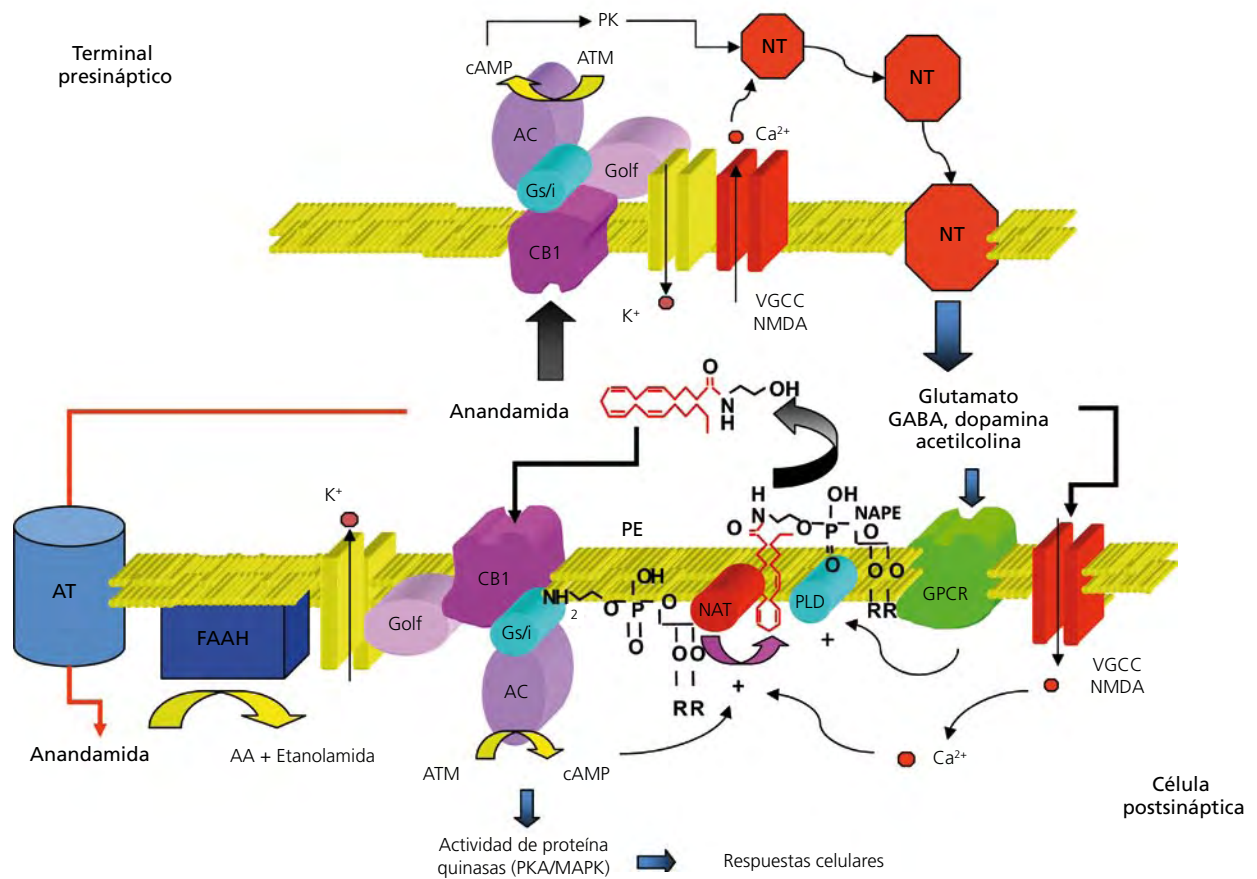
**«Hoy por hoy,  
y en número de pacientes,  
la adicción a cannabis supone  
el principal motivo de atención  
sanitaria por una droga de abuso  
ilegal en la Unión Europea.»**

riamente a lo largo de toda la escala animal, desde invertebrados a vertebrados superiores. Por homología estructural se identificó un segundo receptor, denominado *CB2*, presente también en múltiples tejidos, con especial presencia en el

sistema inmunológico y mononuclear fagocítico.

### ► Ligandos endógenos de los receptores CB1 y CB2: el sistema endocannabinoide

La presencia de receptores para cannabinoides naturales indicaba la existencia de ligandos endógenos. La búsqueda de dichos ligandos condujo al hallazgo de dos derivados del ácido araquidónico, la araquidoniletanolamida o *anandamida*, y el 2-araquidonil glicerol, o 2-AG.<sup>5,6</sup> Estos dos compuestos se forman a partir de la hidrólisis de precursores ubicados en la membrana plasmática, por dos sistemas enzimáticos diferentes. Su bioquímica se describe en la figura 2. Es importante destacar que tanto la anandamida como el 2-AG son dos señales producidas a demanda, a partir de los cambios en el potencial de membrana celular inducidos



**Figura 3. Papel fisiológico del receptor CB1 en la transmisión sináptica**

En esta figura se ha ubicado el potencial papel de la anandamida, siendo similar el del 2-AG. La estimulación postsináptica excitatoria o inhibitoria (glutámico, acetilcolina, GABA, dopamina) es capaz de promover la liberación de anandamida mediante la hidrólisis de sus precursores de membrana (NAPE). La anandamida o el 2-AG pueden viajar retrógradamente para actuar en los receptores CB1 presinápticos que inhiben la liberación del neurotransmisor (actuando vía inhibición de la formación de cAMP o controlando la permeabilidad de canales de K<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup>). Como alternativa, pueden actuar en receptores CB1 postsinápticos implicados en el control de la despolarización. El resultado es fundamental para este sistema en el control de los fenómenos de plasticidad asociados a la transmisión glutamatergica y GABAérgica. Hoy por hoy, el papel de neurotransmisor retrógrado está confirmado para el 2-AG y postulado para la AEA.<sup>6,7</sup>

por la estimulación de receptores glutamatergicos (por ejemplo el metabotrópico mGluR5), GABAérgicos, colinérgicos o dopaminérgicos (por ejemplo, la estimulación del receptor D2). Son, por tanto, señales transitorias, no existiendo un almacén para las mismas, como ocurre con las vesículas presinápticas que contienen los neurotransmisores clásicos o los neuropéptidos. Otro aspecto importante es la diferente concentración y afinidad de ambos endocannabinoides: la anandamida es más afín que el 2-AG por el receptor CB1 pero su presencia y concentración máxima mucho menor que la de este endocannabinoide. Recientemente se ha comprobado la existencia de receptores para cannabinoides en la membrana mitocondrial, lo que sugiere que también participan en la regulación de la bioenergética celular. Esta función también vendría determinada por la produc-

ción puntual de endocannabinoides intracelulares.

### ► Papel fisiológico del sistema endocannabinoide

La existencia de los receptores cannabinoides ha ayudado a entender las acciones farmacológicas de los cannabinoides naturales y de la extensa familia de compuestos agonistas y antagonistas que se han desarrollado a partir de su estructura.<sup>7</sup> A escala celular, los endocannabinoides son señales endógenas que regulan plasticidad sináptica, excitabilidad celular, secreción y desarrollo/diferenciación celular. Quizá su papel más importante es la regulación de los procesos de plasticidad sináptica en el sistema nervioso central. Como se explica en la figura 3, la activación postsináptica de receptores

ligados a incrementos en el Ca<sup>2+</sup> postsináptico (por ejemplo, los ligados a la producción de DAG e IP<sub>3</sub>) produce un incremento en la actividad de los enzimas que producen endocannabinoides. Estos compuestos pueden actuar como mensajeros retrógrados (posiblemente también anterógrados), que al inhibir la actividad postsináptica y modificar la despolarización postsináptica contribuyen al establecimiento de fenómenos de plasticidad bioeléctrica cruciales para el aprendizaje. Entre estos se incluyen los fenómenos de potenciación y depresión perdurables (LTP y LTD) y los fenómenos de supresión de la excitación/inhibición postsinápticas inducidos por despolarización (DSE/DSI).<sup>6,7</sup> Estos fenómenos son tan importantes que se ha podido demostrar que son la base de procesos de olvido selectivo, cruciales para desembarazarnos de las memorias aversivas que pueden

dificultar enormemente los procesos de aprendizaje adaptativo.<sup>8</sup>

En función de la ubicación de los receptores CB1 y CB2 se ha podido demostrar un importante papel en la regulación de procesos perceptivos (dolor), cognición (memoria), control emocional, regulación de los sistemas motores, control neuroendocrino, homeostasis del gasto energético, regulación del tránsito gastrointestinal, integración neuroinmunológica y un importante papel en la reproducción y el desarrollo embrionarios.<sup>7-10</sup> Uno de los circuitos más relevantes en los que el sistema endocannabinoide está presente es precisamente el circuito de la recompensa, y sus circuitos asociados de integración emocional y aprendizaje asociativo. La presencia del receptor CB1 y de los elementos del sistema endocannabinoide en estos circuitos explica por qué el cannabis es una droga de abuso, y por qué su uso continuado produce dependencia y psicopatología asociada.<sup>10</sup>

### ► Adicción a cannabis y sistema endocannabinoide

El THC, como principal componente psicoactivo del cannabis, posee todas las propiedades caracterizadas para las drogas de abuso. Es capaz de activar el sistema de recompensa, incrementando la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, la principal estación de procesamiento del aprendizaje asociativo mediado por experiencias placenteras. También es capaz de modular los circuitos emocionales y de respuesta a estrés, como los circuitos que desde la amígdala y el hipotálamo utilizan el neurotransmisor factor liberador de corticotropina (CRF).<sup>9,10</sup> Es capaz de modificar la actividad de la corteza prefrontal y sus proyecciones a los ganglios basales y el mesencéfalo, que median la planificación y ejecución de los actos motivados. Y es capaz de interferir con los procesos de aprendizaje de base hipocámpal, necesarios para el establecimiento de memorias.

Todas estas acciones son dependientes del receptor CB1, que aunque no está presente en las neuronas dopaminérgicas sí lo está en todas las neuronas que expresan receptores de dopamina y son inervadas por el circuito del refuerzo. A raíz de las mismas, los animales y los humanos se autoadministran cannabinoides psicoactivos y desarrollan tolerancia y dependencia tras la administración crónica, a través de fenómenos adaptativos celulares idénticos a los que se producen tras la estimulación de los receptores opiáceos con morfina. Esta dependencia no se manifiesta en un síndrome de abstinencia espontáneo, debido a la larga vida media de los cannabinoides naturales, cercana a un mes. Sin embargo puede ponerse de manifiesto tras la administración de un antagonista del receptor CB1 que induce un síndrome de abstinencia en animales dependientes a THC muy similar al observado tras la administración de opiáceos.<sup>9</sup>

Debido a la convergencia de mecanismos de señalización de los receptores cannabinoides y los de la mayoría de las drogas de abuso (como los receptores opiáceos, los receptores dopaminérgicos o los serotoninérgicos), así como a la presencia de estos receptores en los circuitos responsables de la conducta adictiva, se ha podido demostrar un papel crucial del sistema cannabinoide en la adicción.<sup>7,10</sup> Las manipulaciones de los receptores CB1 mediante antagonistas específicos o deleciones en animales modificados genéticamente, así como las alteraciones en la producción o degradación de endocannabinoides mediante el uso de inhibidores enzimáticos específicos, modulan la adicción a cocaína, opiáceos, etanol y psicoestimulantes, y explican el porqué de un policonsumo en el que la presencia del cannabis en el historial de los adictos es una constante.<sup>10</sup> #

.....  
**Fernando Rodríguez de Fonseca**

INSTITUTO IBIMA

HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO

CARLOS HAYA. MÁLAGA

### ► Bibliografía

- <sup>1</sup> Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT): *El problema de la Drogodependencia en Europa. Informe Anual 2011*. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2011.
- <sup>2</sup> Mechoulam R: «Marihuana chemistry». *Science* 1970; 168: 1159-66.
- <sup>3</sup> Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC: «Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain». *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605-13.
- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R: «Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor». *Science* 1992; 258: 1946-9.
- <sup>6</sup> Piomelli D: «The molecular logic of endocannabinoid signalling». *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 873-84.
- <sup>7</sup> Rodríguez de Fonseca F, Arco I del, Bermúdez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M: «The endocannabinoid system: physiology and pharmacology». *Alcohol* 2005; 40: 2-14.
- <sup>8</sup> Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglänsberger W, Marzo V di, Lutz B: «The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories». *Nature* 2002; 418: 530-4.
- <sup>9</sup> Rodríguez de Fonseca F, Carrera MR, Navarro M, Koob GF, Weiss F: «Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal». *Science* 1997; 276: 2050-4.
- <sup>10</sup> Maldonado R, Valverde O, Berrendero F: «Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction». *Trends Neurosci* 2006; 29: 225-32.