

Cannabinoides y Sistema Inmune

Dra. Claudia González Espinosa

Departamento de Farmacobiología, Cinvestav

La *Cannabis sativa* es una planta que contiene varias decenas de compuestos activos (cannabinoides) [1], pero los efectos de cada uno de ellos, así como de sus posibles combinaciones distan mucho de conocerse. Junto con estadísticas que indican que el uso crónico de la marihuana está asociado a una reducción en la defensa contra diversas infecciones [2], coexisten evidencias que muestran que algunos cannabinoides son capaces de disminuir la inflamación asociada a padecimientos crónicos, como la esclerosis múltiple, el síndrome de colon irritable, o el cáncer [3, 4]. La falta de conocimiento detallado de las acciones de todos los cannabinoides, aunada a la todavía insuficiente investigación de las funciones de los endocannabinoides, anandamida (AEA) y araquidonilglicerol (2-AG), impide la generación de alguna hipótesis general acerca de los efectos de consumir cannabis sobre el sistema inmune (SI).

La evidencia experimental indica que la AEA y el 2-AG tienen funciones muy importante en la comunicación entre distintas células del SI. Los endocannabinoides se sintetizan a tiempos particulares y en concentraciones definidas en respuesta a estímulos inmunes y controlan la proliferación, el movimiento y la activación de células del SI a través de receptores CB1, CB2 y algunos receptores atípicos localizados en la superficie celular [5].

El SI es el conjunto de órganos, células, moléculas y procesos coordinados que son responsables de, entre otras cosas, la defensa contra patógenos, la distinción entre lo propio y lo extraño y la reparación del daño tisular ocasionado por desgaste, remodelación y envejecimiento [6]. En este importante sistema existen órganos primarios como la médula ósea y el timo, donde se generan las células, y órganos secundarios como el bazo y los ganglios linfáticos, donde tales células maduran adquiriendo atributos funcionales distintivos y complementarios. Dependiendo de sus características, las respuestas del sistema inmune pueden clasificarse como innatas y adaptativas. En las primeras se producen reacciones no específicas, que ayudan a responder a los patógenos y al daño de manera general y no producen una inmunidad a largo plazo. Algunos de los elementos participantes en este tipo de reacciones son las células asesinas naturales (NK), que destruyen a las células tumorales o infectadas con virus, los macrófagos, que fagocitan a las bacterias y los neutrófilos, que producen numerosos mediadores en respuesta a indicadores de daño tisular. En el sistema nervioso central, la respuesta inmune innata es fundamental para el reconocimiento de productos bacterianos y moléculas indicadoras de degeneración. Esta función particular depende de las células de la microglía.

En contraste, las respuestas adaptativas son específicas para cada antígeno, conducen al reconocimiento de moléculas extrañas mediante un proceso llamado “presentación antigénica” y generan memoria inmunológica, lo que permite responder eficientemente a

infecciones que se tuvieron anteriormente. Los participantes mas importantes de la inmunidad adaptativa son los linfocitos B, que producen los anticuerpos, y los linfocitos T, que coordinan las respuestas inmunes. En la inmunidad adaptativa, los linfocitos Th reconocen a los antígenos que les son presentados por las células presentadoras de antígeno, (como los macrófagos y las células dendríticas). Las consecuencias mas importantes de la activación de los linfocitos Th son la proliferación de este tipo celular y la producción de un grupo de proteínas reguladoras conocidas como citocinas.

Las citocinas han sido llamadas las “hormonas del SI” [7]. Tienen estructuras diversas y son capaces de unirse a receptores específicos en todas las células del organismo. Algunas inducen la muerte celular, pero otras activan a las células, provocando la migración y la proliferación. Las citocinas modulan la función de los vasos sanguíneos y también median la comunicación entre el sistema nervioso y el SI. Algunas de las citocinas típicas que se producen en las respuestas inmunes innatas son el interferón gama ($IFN\gamma$), la interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), mientras que en las respuestas adaptativas se producen la IL-2 y la IL-4.

Una de las respuestas mas complejas e importantes del SI es la inflamación. Este fenómeno se produce en respuesta al daño tisular ocasionado por infecciones, daño mecánico o envejecimiento y manipulación farmacológica se ha sido objeto de numerosos estudios [8]. La inflamación comienza con la producción local de moléculas que le indican al SI que existe algún desequilibrio en el tejido. Esas

moléculas activan a las células residentes (macrófagos, células dendríticas y células cebadas), quienes, a su vez, producen citocinas. Las citocinas producidas cambian la permeabilidad del endotelio vascular e inducen la migración de más células del SI al sitio de daño. En el proceso inflamatorio, se altera la estructura y la función del tejido afectado y, si no se limita de manera adecuada, la inflamación puede ocasionar más deterioro y llevar a la degeneración del órgano afectado. Así pues, activar la inflamación es fundamental para la defensa del organismo y frenarla es de gran relevancia para el regreso al equilibrio y la reparación de los tejidos.

Se ha descrito que los cannabinoides modifican las respuestas de proliferación, migración y síntesis de citocinas inducidas por antígenos en las células del SI. De manera particular, se sabe que los endocannabinoides modulan la respuesta de la microglia en procesos de poda neuronal durante el desarrollo [9]. Si bien la estimulación del receptor CB1 se ha asociado con la activación de algunos parámetros inmunes, el receptor CB2 ocasiona, de manera general, la inhibición de la migración celular y la producción de citocinas. Por ejemplo, el 2-AG (actuando a través del receptor CB2) inhibe el movimiento de distintas células del SI [10]. Este efecto disminuye la inflamación porque las células no pueden llegar al sitio donde se ha producido el daño, pero también inhibe la migración de las células desde los órganos inmunes primarios hacia los secundarios, lo que impide su maduración. Por su parte, la AEA inhibe la síntesis de citocinas en macrófagos [11]. Este efecto, que también disminuye la inflamación, ocasiona que baje la concentración de “señales de alarma” en los

tejidos infectados. Los efectos reguladores de los cannabinoides han sido descritos en todas las células del SI, incluyendo neutrófilos, basófilos, células NK, linfocitos T y linfocitos B [12].

Las células cebadas (CC), que juegan un papel importante en la inflamación tisular y comunicación neuroinmune, son capaces de producir grandes cantidades de mediadores inflamatorios en respuesta a estímulos como alérgenos y productos bacterianos [13]. Por esta razón, las CC participan activamente en el inicio de las reacciones alérgicas y en la defensa contra bacterias. Si bien la activación de las CC lleva a disparar respuestas inmunes protectoras, también puede contribuir a la degeneración de los tejidos. Así pues, como consecuencia de su activación, las CC producen AEA y 2-AG para frenar su propia producción de mediadores inflamatorios [14].

La evidencia indica que la producción local de endocannabinoides en una respuesta inflamatoria es transitoria, debido a que estos compuestos son degradados rápidamente. El mantenimiento prolongado de altas concentraciones desencadena una inhibición de larga duración de la actividad de las células del SI [15].

La investigación sobre las acciones de los cannabinoides y otros moduladores de los receptores CB1 y CB2, administrados localmente y por corto tiempo, arroja resultados positivos sobre su uso como agentes eficientes en el control de la inflamación asociada a las enfermedades crónicas. Hasta la fecha, no existe evidencia científica de que otras formas de administración (como fumar marihuana) tenga

los mismos efectos. Los resultados experimentales indican también que las concentraciones a las cuales los endocannabinoides ejercen sus acciones son generalmente bajas y controladas por mecanismos endógenos de degradación de esos compuestos y que la presencia prolongada de endocannabinoides lleva a la supresión de largo plazo de la respuesta inmune [16].

Es necesario realizar mas investigaciones sobre los efectos de los compuestos activos aislados de la cannabis sobre el sistema inmune, estableciendo, entre otras cosas, la relación dosis-efecto y determinando la influencia del tiempo de exposición a tales agentes en respuestas inmunes particulares. Por otra parte, es necesario realizar experimentos que evalúen la influencia del estado inmunológico general del individuo en los efectos de los cannabinoides aislados. La investigación debe continuar para utilizar el potencial terapéutico de algunos cannabinoides sobre la inflamación periférica asociada a enfermedades crónicas, sin perder de vista que la inflamación es un proceso fisiológico encaminado a la reparación tisular, cuya inhibición generalizada puede comprometer la sobrevivencia del individuo.

Referencias

1. Gould, J. The cannabis crop. *Nature* 525: S1-S3, 2015.
2. Friedman, H., Newton, C., Klein, TW. Microbial infections, immunomodulation and drugs of abuse. *Clin Microbiol Rev* 2003, 16(2):209-19.

3. Nagarkatti P et al. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Med Chem* 2009; 1:1333-1349.
4. Cervantes-Villagrana, D., González-Espinosa, C., y Cruz, S.L. Cannabinoides e inflamación. *El Residente*, 2011. Vol VI(2): 127-135.
5. Console-Bram, L., Marcu, J., Abood, ME. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012. 38(1):4-15.
6. Parham, P. *The Immune System*. Tercera Edición. Garland Science, Taylor and Francis Group, LLC. Nueva York, USA, 2009. ISBN:978-0-8153-4146-8
7. Vezzani, A., Viviani, B. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology*, 2015. 96(PtA): 70-82.
8. Perreti, M., Leroy, X., Bland, EJ., Montero-Meléndez, T. Resolution pharmacology: opportunities for therapeutic innovation in inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2015. 36(11):737-55.
9. Stella, N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes and astrocytomas. *Glia* 2010. 58:1017-1030

10. Liu, YJ., et al. Cannabinoid receptor 2 suppresses leukocyte inflammatory migration by modulating the JNK/cJun/Alox5 pathway. *J Biol Chem* 288: 13551-135562.

11. Correa, F., Docagne, F., Clemente, D., Mestre, L., Becker, C., Guaza, C. Anandamide inhibits IL-12p40 production by acting on the promoter repressor element GA-12: possible involvement of the COX-2 metabolite prostamine E(2). *Biochem J*, 2008. 409(3):761-70.

12. Burstein, SH., Zurier, RB. Cannabinoids, endocannabinoids and related analogs in inflammation. *AAPS J* 2009, 11:109-19.

13. Krystal-Whittemore M., Dileepan, KN., Wood, JG. Mast cell: a multifunctional master cell. *Front Immunol* 2016. doi: 10.3389/fimmu/2015.00620.eCollection 2015.

14. Pini, A., Mannaioni, G., Pellegrini-Giampetro, D., Passani, MB., Mastroiani, R., Bani, D., Masini, E. The role of cannabinoids in inflammatory modulation of allergic respiratory disorders, inflammatory pain and ischemic stroke. *Curr Drug Targets* 2012, 13:984-93.

15. Reider, SA., Chauhan, A., Singh, U., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P. Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology* 2010. 215:598-605

16. Cabral, G.A., Rogers, T.J., Lichtman, A.H. Turning over a new leaf: Cannabinoid and endocannabinoid modulation of immune function. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015. 10(2):193-203.