

# LA IMPORTANCIA DE LA DOSIS EN LOS EFECTOS DE LOS CANNABINOIDES

Dra. Gabriela Rodríguez-Manzo

Depto. de Farmacobiología, Cinvestav-Sede Sur

Se llama marihuana a las preparaciones que se obtienen de las hojas, flores y semillas de la planta *Cannabis sativa*. Estas preparaciones se utilizan con fines medicinales y de intoxicación desde hace siglos, sin embargo el conocimiento acerca de cómo produce esta planta sus efectos es relativamente reciente (Iversen, 2000).

La *Cannabis sativa* contiene alrededor de 400 compuestos, tanto psicoactivos como no psicoactivos, que reciben el nombre de cannabinoides. Su principal componente psicoactivo es el  $\Delta$ 9-trans-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC), que fue aislado y purificado a principios de los 60's, y posteriormente se determinó su estructura química (Gaoni & Mechoulam, 1964). Entre los cannabinoides más abundantes en la *Cannabis*, además del  $\Delta$ 9-THC, están el cannabidiol, que no es psicoactivo pero tiene actividad biológica, y el cannabinol, que si es psicoactivo, pero es poco potente. Estos dos compuestos modulan los efectos del  $\Delta$ 9-THC, ya sea aumentando o disminuyendo su potencia (Grotenhermen, 2004; Pertwee, 2006). Los cannabinoides son compuestos liposolubles por lo que interactúan fácilmente con las membranas biológicas, por ello, se consideró por mucho tiempo que sus efectos se debían a que modificaban la fluidez de las membranas de las células (Ameri, 1999). No fue sino hasta finales de 1980 que se

demostró que existían sitios de unión específicos para el  $\Delta^9$ -THC, en el cerebro de ratas a los que se denominó receptores cannabinoides 1 (CB1) (Devane y cols, 1988). Posteriormente se identificaron sitios de unión a cannabinoides fuera del cerebro, localizados principalmente en células del sistema inmune, a los que se denominó receptores cannabinoides 2 (CB2) (Munro y cols, 1993). La comunicación entre células en el organismo se lleva a cabo por medio de mensajeros químicos que para poder transmitir su mensaje deben de unirse a un receptor específico. Los receptores son moléculas especializadas, localizadas en las células y los tejidos, a los que se unen los mensajeros químicos para producir sus efectos. La presencia de un receptor en una célula y no en otra, hace que el mensaje llegue a aquellas células a las que está dirigido y no a otras. Por ello, una vez que se tuvo certeza de la existencia de receptores específicos para cannabinoides en el organismo, se inició la búsqueda de los mensajeros químicos producidos por el mismo organismo que se unieran a dichos receptores (ligandos endógenos), puesto que los receptores CB1 y CB2 debían tener un destinatario. Fue así como se descubrió la existencia de compuestos cannabinoides producidos por los organismos de mamíferos (Mechoulam y cols, 1995) a los que se nombró endocannabinoides, de los cuales los principales son la anandamida y el 2-araquidonilglicerol (2-AG). Con estos hallazgos se pudo demostrar la existencia de un sistema de señalización química de tipo cannabinoide, al que se denominó sistema endocannabinoide. Este sistema está constituido por los endocannabinoides, los receptores a cannabinoides (CB1 y CB2) así

como por las enzimas que intervienen en su producción (síntesis) y en su destrucción (degradación) (Di Marzo, 1998).

El sistema endocannabinoide ha sido involucrado en la regulación de gran cantidad de funciones, entre las que destacan la coordinación motriz (Morera-Herreras y cols, 2012; Giuffrida & Seillier, 2012), el aprendizaje y la memoria (Pan y cols, 2011; Atsak y cols, 2012; Morena & Campolongo, 2014) el dolor (Woodhams y cols, 2015), el control de las emociones (Crowe y cols, 2014; Micale y cols, 2013), el desarrollo cerebral (Gaffuri y cols, 2012), la inflamación (Witkamp, 2015) y el funcionamiento del sistema inmune (Chiurchiù y cols, 2015), el apetito (Jager & Witkamp, 2014), funciones cardiovasculares (O'Sullivan, 2015) y la actividad sexual (Gorzalka y cols, 2008, Canseco-Alba & Rodríguez-Manzo, 2014). Dado que los cannabinoides exógenos producen sus efectos en el organismo a través de unirse a los mismos receptores que los endocannabinoides, todas estas funciones son también blanco de los efectos de los compuestos contenidos en la *Cannabis*, que mimetizan las acciones de los endocannabinoides.

El avance en el conocimiento de las acciones de los endocannabinoides en el organismo nos permite profundizar en la comprensión de los efectos que los cannabinoides exógenos pudieran tener en el mismo. Los endocannabinoides actúan en el cerebro de los mamíferos como moduladores de la actividad cerebral, es decir que regulan las acciones de otros mensajeros químicos del cerebro llamados neurotransmisores, a través de controlar el funcionamiento de las neuronas que los producen. De esta manera, los cannabinoides contenidos en la marihuana también afectarán las acciones de las

neuronas que poseen receptores CB1 o CB2, controlando su funcionamiento.

Una de las características de los endocannabinoides que ha sido explorada por los científicos en roedores es que estos mensajeros químicos tienen efectos distintos dependiendo de la cantidad (concentración, dosis) que llega a las neuronas u otros tejidos. Se ha establecido que, en general, concentraciones bajas de endocannabinoides tienen efectos sobre una función determinada que son opuestos a los que producen concentraciones altas de los mismos o que los efectos que se observan a concentraciones bajas de endocannabinoides desaparecen a concentraciones mayores, es decir sus efectos son bifásicos. Hay evidencia abundante que muestra que los compuestos que se unen a los receptores CB1 (endocannabinoides y cannabinoides exógenos) producen efectos bifásicos sobre respuestas conductuales complejas en roedores y humanos tales como la ansiedad, incluyendo respuestas de miedo y conductas compulsivas (Sulcova y cols, 1998; Cassarotto y cols, 2012; Umathe y cols, 2012). Así, dosis bajas de cannabinoides reducen la ansiedad y dosis altas la generan (Viveros y cols, 2005). Estas observaciones se reproducen con el consumo de *Cannabis* en humanos (Tambaro & Bortolato, 2012). En el caso de la ingesta de alimento, incluyendo tanto la búsqueda y consumo de alimento como la inducción de apetito, los cannabinoides de origen exógeno, como el  $\Delta$ 9-THC, y de origen endógeno, como la anandamida, pueden producir efectos opuestos dependiendo de la cantidad administrada o consumida (Di Marzo & Matías, 2005). Cantidades relativamente bajas inducen hiperfagia (consumo de alimento elevado)

mientras que cantidades más elevadas producen hipofagia (disminución en el consumo de alimento), tanto en animales como en humanos (Berry & Mechoulam, 2002). Otro ejemplo de efectos bifásicos de los cannabinoides es la actividad sexual. En roedores con distintas condiciones sexuales, que van desde animales sexualmente inhibidos, pasando por aquéllos con un desempeño sexual deficiente, hasta animales con una actividad sexual normal, los endocannabinoides muestran efectos que dependen de la dosis. Cantidades bajas facilitan la actividad sexual masculina mientras que dosis altas la inhiben o pierden su efecto (Rodríguez-Manzo & Canseco-Alba, 2015). En concordancia con estos hallazgos se ha reportado que en humanos el consumo de *Cannabis* y sus derivados también tiene efectos sobre la respuesta sexual, tanto femenina como masculina, que dependen de la cantidad (Abel, 1981). Consumidores del sexo masculino reportan que cantidades bajas de *Cannabis* mejoran su desempeño sexual, mientras que cantidades mayores inhiben el deseo sexual (Tart, 1970; Halikas y cols, 1982; Koff, 1974). Se ha reportado que el  $\Delta$ 9-THC reduce de forma aguda los niveles sanguíneos de la hormona masculina testosterona en ratones, a concentraciones altas, pero el consumo de dosis 10 y 100 veces más bajas, la aumentan. Usuarios ocasionales de marihuana mencionan que en cantidades bajas la exposición a marihuana aumenta el deseo sexual, pero este efecto no se produce después del consumo de cantidades mayores (Dalterio y cols. 1981).

Estos hallazgos nos muestran que los efectos de la marihuana sobre la conducta son complejos, por lo que es necesario profundizar en su estudio para poder explotar en toda su potencialidad los principios

activos de la *Cannabis* con fines terapéuticos. También nos alertan sobre los efectos adversos que pueden aparecer si no se tiene control de la dosis y resaltan la importancia de entender la diferencia entre fumar marihuana o consumir medicamentos derivados de la misma. Dado que la *Cannabis sativa* contiene varios principios activos en cantidades no determinadas, no es posible tener control sobre sus efectos, excepto aislando esos principios activos para poder utilizarlos de la mejor manera en el tratamiento de los padecimientos en los que pudiera tener efectos benéficos, de ahí la importancia de promover la investigación científica de esos principios activos.

Otros aspectos que deben ser materia de investigación son las diferencias en los efectos de los cannabinoides debidas a la duración del tratamiento, es decir, entre el consumo agudo y el consumo prolongado, así como las diferencias en susceptibilidad entre sujetos expuestos por primera vez a cannabinoides y aquéllos con una historia de consumo previo.

## Bibliografía

- Ameri, A.1999. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.* 58(4):315-48
- Atsak P, Roozendaal B, Campolongo P. 2012. Role of the endocannabinoid system in regulating glucocorticoid effects on memory for emotional experiences. *Neuroscience* 204:104-16.
- Berry EM, Mechoulam R. 2002. Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacol Ther.* 95(2):185-90.
- Casarotto PC, Terzian AL, Aguiar DC, Zangrossi H, Guimarães FS, Wotjak CT, Moreira FA. 2012. Opposing roles for cannabinoid receptor type-1 (CB<sub>1</sub>) and transient receptor potential vanilloid type-1 channel (TRPV1) on the modulation of panic-like responses in rats. *Neuropsychopharmacology* 37(2):478-86.
- Chiurchiù V, Battistini L, Maccarrone M. 2015. Endocannabinoid signaling in innate and adaptive immunity. *Immunology.*
- Crowe MS, Nass SR, Gabella KM, Kinsey SG. 2014. The endocannabinoid system modulates stress, emotionality, and inflammation. *Brain Behav Immun.* 42:1-5.
- Dalterio S, Bartke A, Mayfield D.1981. Delta9-tetrahydrocannabinol increase plasma testosterone concentrations in mice. *Science.* 213(4507):581-3.
- Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. 1988. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 34(5):605-13.

- Di Marzo V, Matias I. 2005. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci.* 8(5):585-9.
- Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. 1998. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci.* 21(12):521-8.
- Gaffuri AL, Ladarre D, Lenkei Z. 2012. Type-1 cannabinoid receptor signaling in neuronal development. *Pharmacology.* 90(1-2):19-39.
- Gaoni Y & Mechoulam R. 1964. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 86 (8): 1646–1647.
- Giuffrida A, Seillier A. 2012. New insights on endocannabinoid transmission in psychomotor disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 38(1):51-8.
- Gorzalka BB, Morrish AC, Hill MN. 2008. Endocannabinoid modulation of male rat sexual behavior. *Psychopharmacology (Berl).* 198(4):479-86.
- Grottenhermen, F. 2004. Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinol Lett.* 25(1-2):14-23.
- Halikas J, Weller R, Morse C. 1982. Effects of regular marijuana use on sexual performance. *J Psychoactive Drugs.* 14(1-2):59-70
- Iversen, L. 2000. *The science of marijuana.* Oxford University Press, USA
- Jager G, Witkamp RF. 2014. The endocannabinoid system and appetite: relevance for food reward. *Nutr Res Rev.* 27(1):172-85.



- Koff W. 1974. Marijuana and sexual activity. *J Sex Res.* 10(3):194-204.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almog S, Martin BR, Compton DR, et al. 1995. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 50(1):83-90.
- Micale V, Di Marzo V, Sulcova A, Wotjak CT, Drago F. 2013. Endocannabinoid system and mood disorders: priming a target for new therapies. *Pharmacol Ther.* 138(1):18-37.
- Morena M, Campolongo P. 2014. The endocannabinoid system: an emotional buffer in the modulation of memory function. *Neurobiol Learn Mem.* 112:30-43.
- Morera-Herreras T, Miguez C, Aristieta A, Ruiz-Ortega JÁ, Ugedo L. 2012. Endocannabinoid modulation of dopaminergic motor circuits. *Front Pharmacol.* 3:110.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. 1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 365(6441):61-5.
- O'Sullivan SE. 2015. Endocannabinoids and the Cardiovascular System in Health and Disease. *Handb Exp Pharmacol.* 231:393-422.
- Pan B, Wang W, Zhong P, Blankman JL, Cravatt BF, Liu QS. 2011. Alterations of endocannabinoid signaling, synaptic plasticity, learning, and memory in monoacylglycerol lipase knock-out mice. *J Neurosci.* 31(38):13420-30.

- Pertwee, RG. 2006. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol.*147 Suppl 1:S163-71.
- Rodríguez-Manzo G, Canseco-Alba A. 2015. Biphasic effects of anandamide on behavioural responses: emphasis on copulatory behaviour. *Behav Pharmacol.* 26(6):607-15.
- Sulcova E, Mechoulam R, Fride E. 1998. Biphasic effects of anandamide. *Pharmacol Biochem Behav.* 59(2):347-52.
- Tambaro S, Bortolato M. 2012. Cannabinoid-related agents in the treatment of anxiety disorders: current knowledge and future perspectives. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 7(1):25-40.
- Tart, CT. 1970. Marijuana intoxication common experiences. *Nature* 226(5247):701-704.
- Umathe SN, Manna SS, Jain NS. 2012. Endocannabinoid analogues exacerbate marble-burying behavior in mice via TRPV1 receptor. *Neuropharmacology.* 62(5-6):2024-33.
- Witkamp R. 2015. Fatty acids, endocannabinoids and inflammation. *Eur J Pharmacol.* pii: S0014-2999(15)30220-X.
- Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. 2015. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol.* 227:119-43.