



ASOCIACIÓN MEXICANA
DE MEDICINA
CANNABINOIDE A.C.

El Sistema *Endocannabinoide (SEC)*

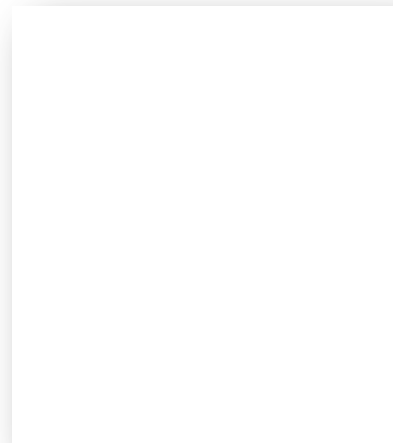
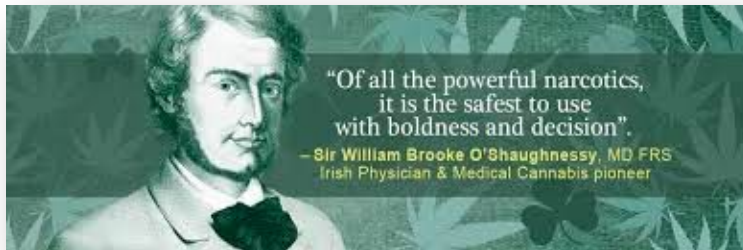
Dr. Luis David Suárez Rodríguez
Presidente AMMCANN AC





SEC Historia

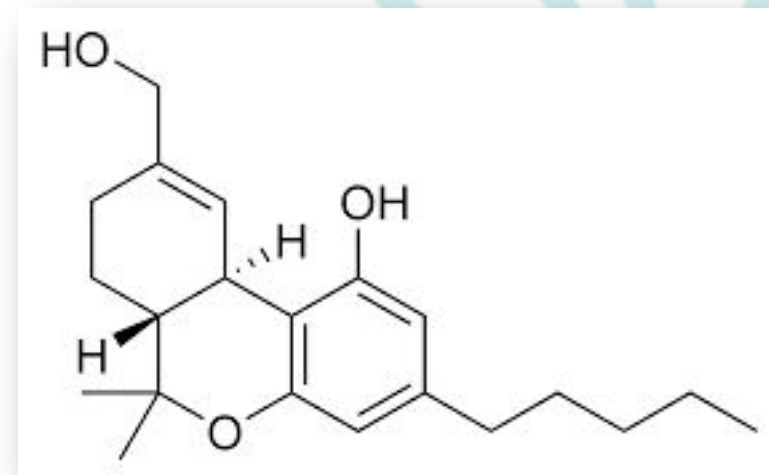
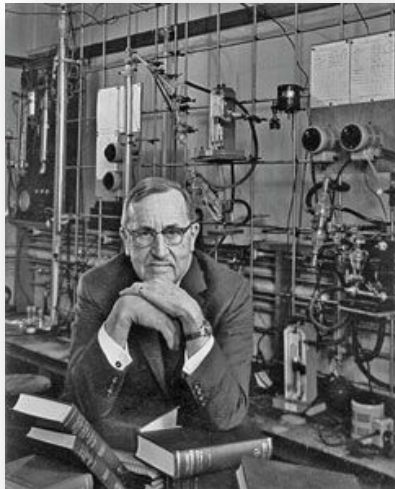
- Por más de 100 años los investigadores del siglo XIX buscaban aislar los compuestos que producían los efectos de la planta del cannabis cuyo uso como medicamento y como intoxicante se había popularizado por médicos como William O'Shaughnessy (Irlandés- Calcuta) y Moreau de Tours (Francés- Argelia)





SEC Historia

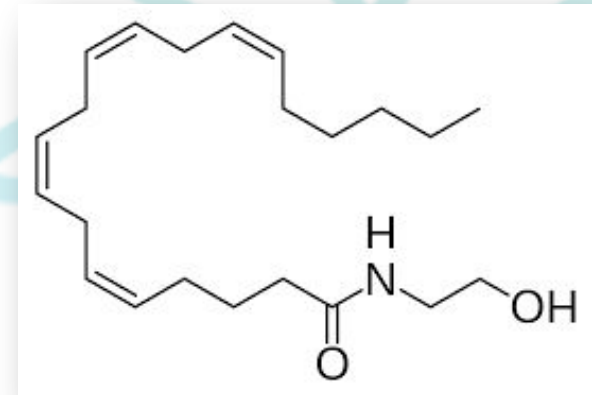
- Wood, Spivey & Easterfield 1898 (Cambridge) Destilan CBD del charás hindú
- En 1930, Cahn, Todd y Adams descubren la estructura molecular del CBD y Adams lo aísla de la planta del cannabis





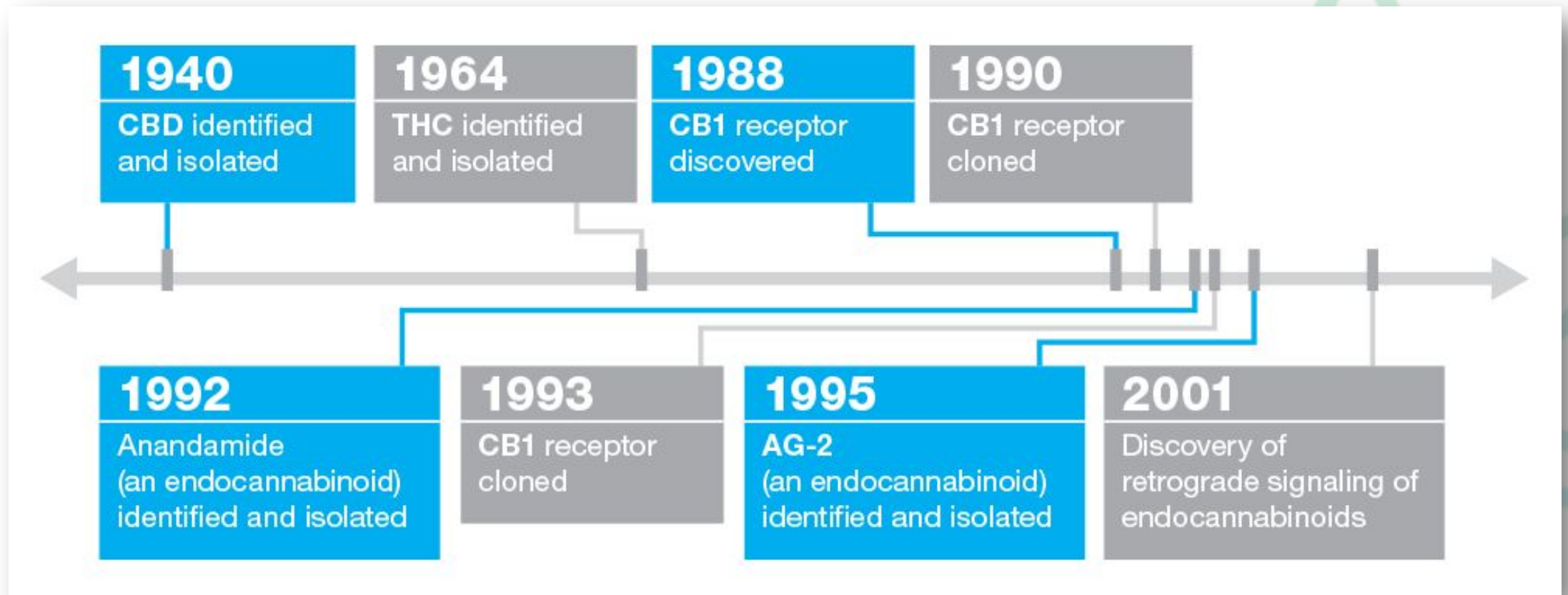
SEC Historia

- 1960 Con el desarrollo de la cromatografía Mechoulam y Gaoni logran aislar (1964) y sintetizar (1967) el THC
- 1988 Devane logra aislar el receptor CB1
- 1993 Munro identifica CB2 en bazo
- 1992 Hanusz et. al. identifican la Anadamida, el primer endocannabinoide conocido





SEC Historia





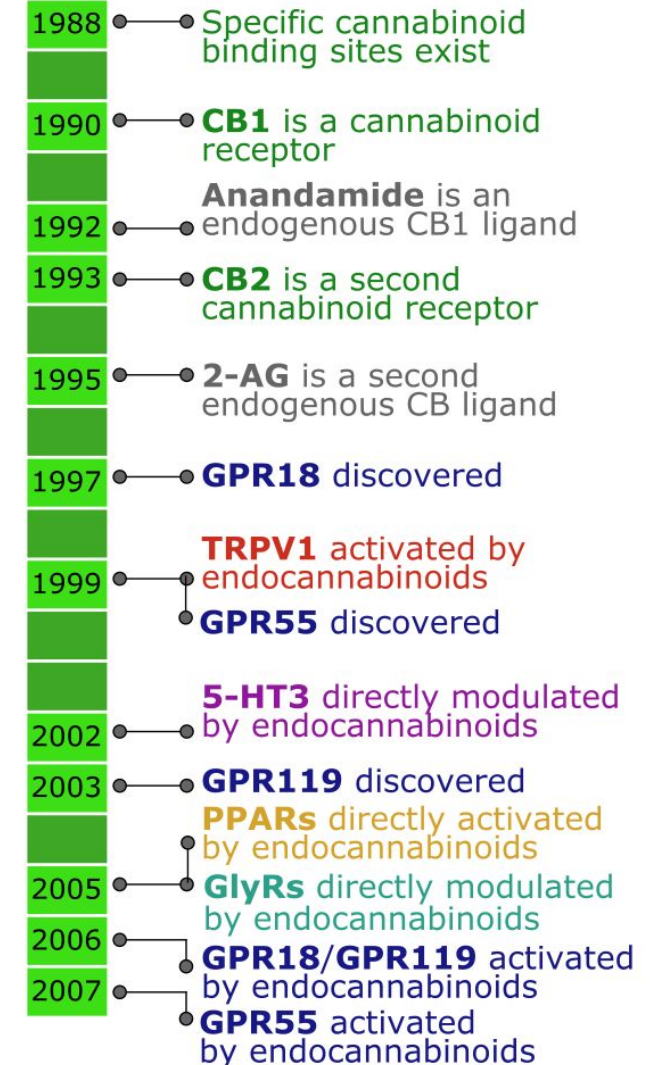
SEC Historia

- Desde entonces a la fecha hay un interés creciente en conocer y utilizar en un contexto terapéutico la farmacología del cannabis y sus componentes
- Se han desarrollado ya varias formulaciones farmacéuticas (Sativex, Marinol, Epidiolex) y se investigan al momento miles de potenciales aplicaciones clínicas
- Sin embargo, las leyes y regulaciones son sustancialmente diferentes entre los países

Endocannabinoid Receptors



Timeline of Key Discoveries



% Conocimiento del SEC mayo, 2020





SEC Historia

Termino	Significado
Afinidad	La potencia con la que un compuesto se une a un receptor particular
Agonista	Un compuesto que activa un receptor. Un agonista completo es más potente que un agonista parcial y produce una respuesta funcional máxima en el receptor
Agonista inverso	Un compuesto que se une a un receptor de una manera que induce una respuesta farmacológica opuesta a la respuesta inducida por un agonista para el mismo receptor
Alostérico	Que actúa en un lugar distinto de aquel en el que ejerce normalmente su efecto una determinada sustancia sobre el receptor, pero que puede dar lugar a un efecto similar o bien producir un efecto antagónico
Antagonista	Un compuesto que se une a un receptor por su sitio alostérico pero que no activa dicho receptor. Un antagonista puede prevenir tanto el efecto inducido por drogas como por los agonistas naturales de dicho receptor
Eficacia (Emax)	La respuesta máxima que se puede obtener de un medicamento o un ligando natural para el receptor
Máxima respuesta funcional	Un agonista completo necesita ocupar menos receptores que un agonista parcial para producir una respuesta máxima



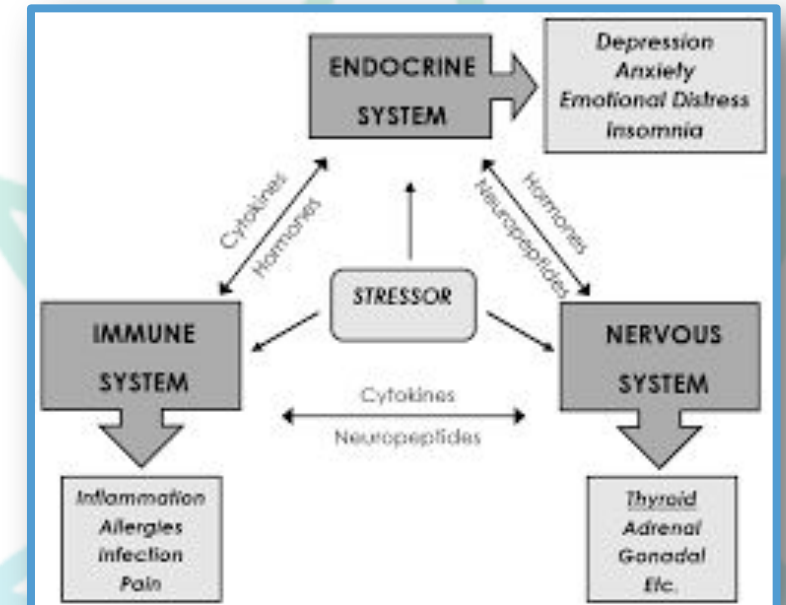
SEC: Glosario de términos farmacológicos

Termino	Significado
Modulador alostérico	Una sustancia que actúa en un sitio alostérico de un receptor para aumentar o disminuir la capacidad del ligando natural para inducir una respuesta funcional cuando se une a la sitio ortostérico en el mismo receptor
Ortostérico	Los antagonistas median sus efectos uniéndose al sitio activo del receptor
Receptor Acoplado a Proteína G (GPCR)	Un receptor de siete dominios transmembrana cuya activación es mediada por la proteína G, lo que a su vez activa las vías intracelulares de transducción de señales
Desensibilización de Receptores	La exposición crónica a los agonistas del receptor disminuye la respuesta de señalización del receptor
Regulación Positiva de Receptores	Exposición crónica a antagonistas del receptor temporalmente aumentan el número de receptores
Regulación Negativa de Receptores	Exposición crónica a agonistas del receptor temporalmente disminuyen el número de receptores
Selectividad Funcional	Diferentes agonistas pueden activar diferentes respuestas sobre las vías de señalización en el mismo receptor
Señalización Sináptica Retrógrada	Cuando un compuesto liberado por una dendrita o cuerpo celular post-sináptico, pero actúa pre-sinápticamente



Sistema Endocannabinoide

- El SEC es un sistema de comunicación intercelular
- Es parecido a un sistema de neurotransmisión, aunque es mucho más complejo que eso, ya que también se puede encontrar en órganos y tejidos corporales distintos al cerebro
- El SEC es un sistema de integración de la información sensorial y fisiológica de los vertebrados, regulando la interacción fina en el eje Psico-Neuro-Endócrino-Inmunológico

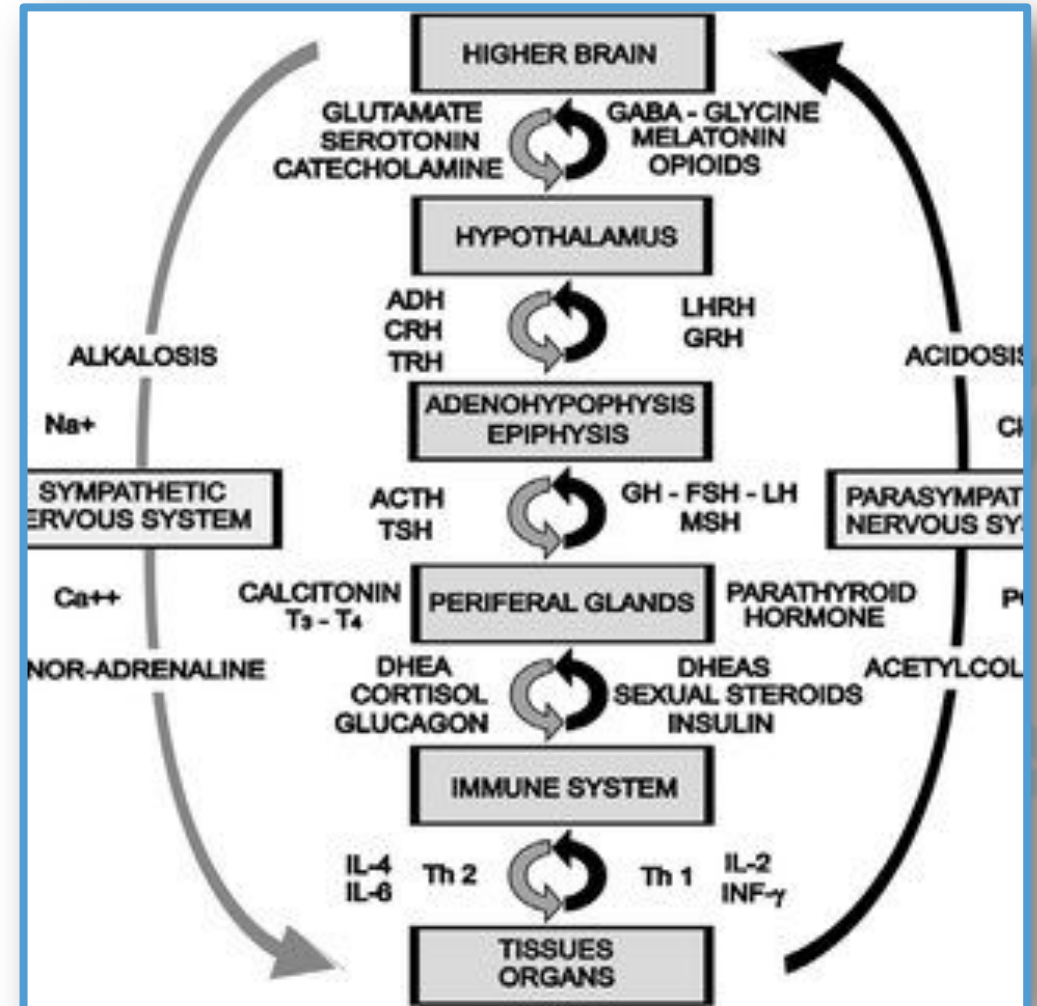
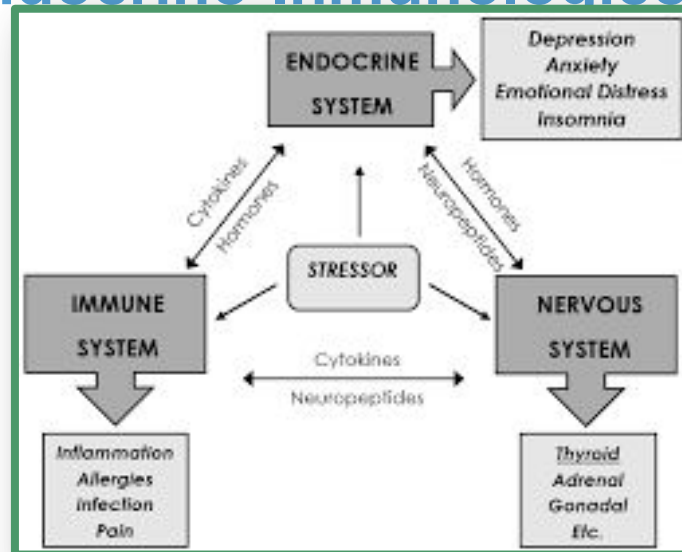




Sistema Endocannabinoide

- El SEC es un sistema de integración de la información sensorial y fisiológica de los vertebrados, regulando la interacción fina en el eje

Psico-Neuro-Endócrino-Inmunológico





Sistema Endocannabinoide

- Los tres componentes fundamentales del SEC son:
 1. Las moléculas de señalización endógena (endocannabinoides):
 - **Anandamida**
 - **2-Araquidonil Glicerol (2AG)**
 2. Los receptores y ligandos intracelulares:
 - Receptores transmembrana para endocannabinoides **CB1** y **CB2** (ligados a proteína G)
 - **TRPV1** (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) se activa por Anandamida pero no por 2AG
 - **GPR55** (Receptor ligado a proteína G codificado en gen 55) (GPR118, GPR119)
 - **PPAR** (Peroxidase Proliferation Activated Receptor) – nucleares, efecto modulación genómica
 3. Las enzimas involucradas en la síntesis e inactivación de los ligandos
 - **NAPE-PLD** – Fosfolipasa D específica- sintetiza → Anandamida
 - **FAAH** – Fatty acid amide hydrolase- hidroliza → Anandamida
 - **DAGL**– Diacilglicerol lipasa sintetiza → 2-AG
 - **MAGL**– Mono acil glycerol lipase hidroliza → 2-AG



Endocannabinoide

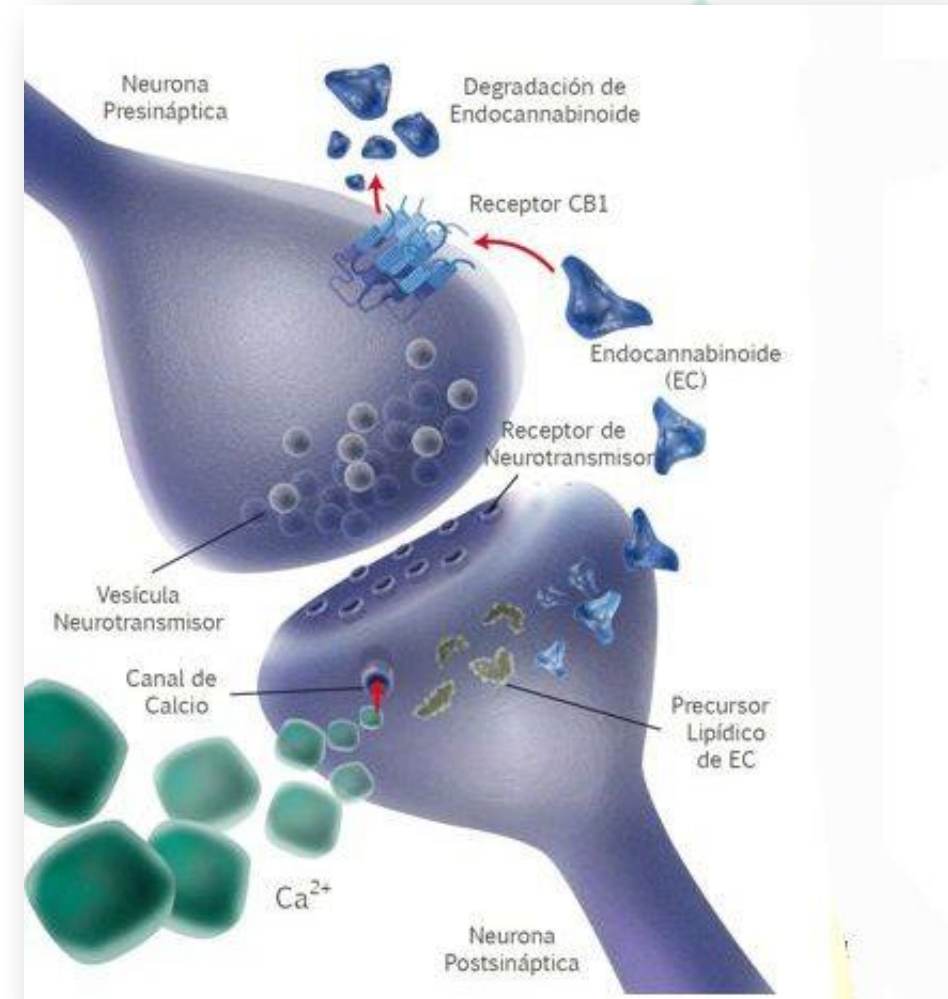
Receptores

- CB₁
- CB₂

Endocannabinoïdes

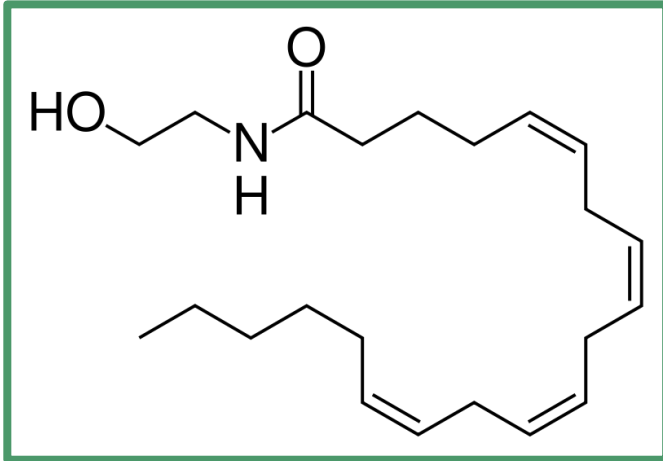
- Anandamida
- 2-araquidonilglicerol

Enzimas





Anandamina (AEA)



Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor

William A. Devane,*† Lumir Hanuš, Aviva Breuer,
Roger G. Pertwee, Lesley A. Stevenson, Graeme Griffin,
Dan Gibson, Asher Mandelbaum, Alexander Etinger,
Raphael Mechoulam†

Arachidonylethanolamide, an arachidonic acid derivative in porcine brain, was identified in a screen for endogenous ligands for the cannabinoid receptor. The structure of this compound, which has been named "anandamide," was determined by mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy and was confirmed by synthesis. Anandamide inhibited the specific binding of a radiolabeled cannabinoid probe to synaptosomal membranes in a manner typical of competitive ligands and produced a concentration-dependent inhibition of the electrically evoked twitch response of the mouse vas deferens, a characteristic effect of psychotropic cannabinoids. These properties suggest that anandamide may function as a natural ligand for the cannabinoid receptor.

- Descrita por primera vez por W.A. Devane, L Hanus, R. Mechoulam y cols. en 1992
- Molécula de la felicidad (sánscrito)
- Funciona como neurotransmisor
- Mayor afinidad por el receptor CB1



Anandamina (AEA)

Homeóstasis

Modulación
del dolor

Proliferación
celular

Neuroprotección

Inmunomodulación

Estimulación
del apetito

Antiemético

Comportamiento
sexual

Embarazo

Motivación

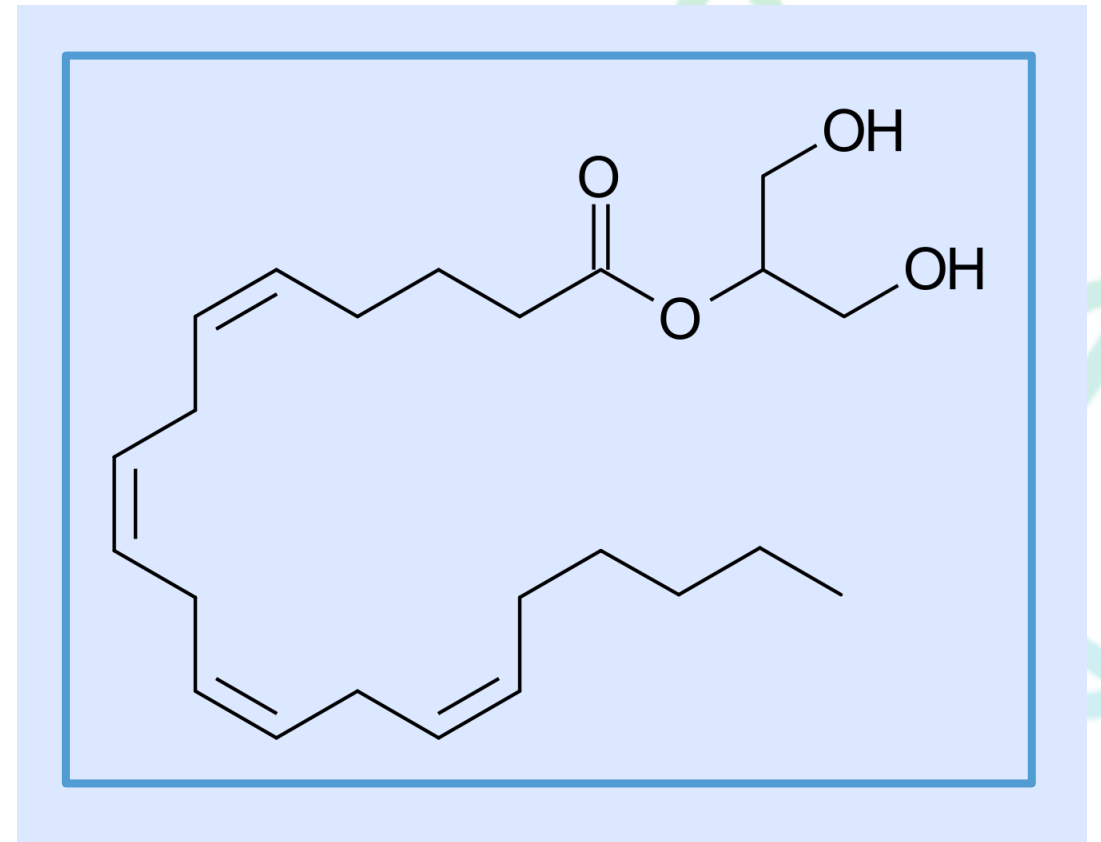
Aprendizaje
y memoria

Relajación
y felicidad



2 – Araquidonilglicerol (2AG)

- Caracterizada por R. Mechoulam y su equipo 1995
 - Muy alta presencia en el SNC
 - Funciona como neurotransmisor
 - Afinidad semejante por CB1 y CB2
- Papel en la regulación del apetito
 - Función en el sistema inmunológico
 - Participación en la percepción del dolor





Endocannabinoïdes

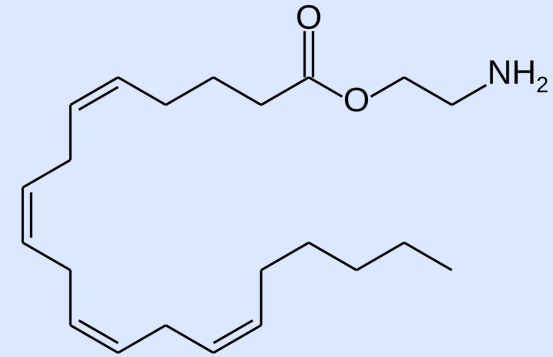
Anandamida

2 – araquidonilglicerol

Virodamina

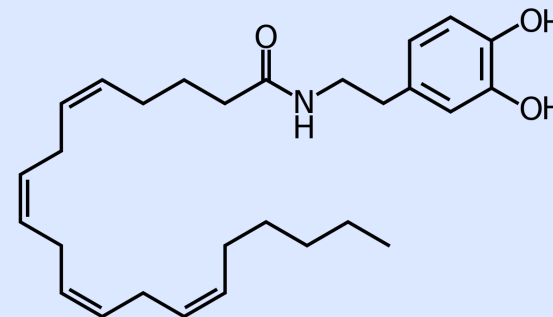
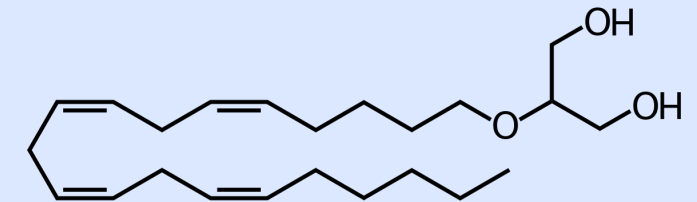
Noladina éter

N-araquidonildopamina



Virodamina
CB2

Noladin éter
CB1

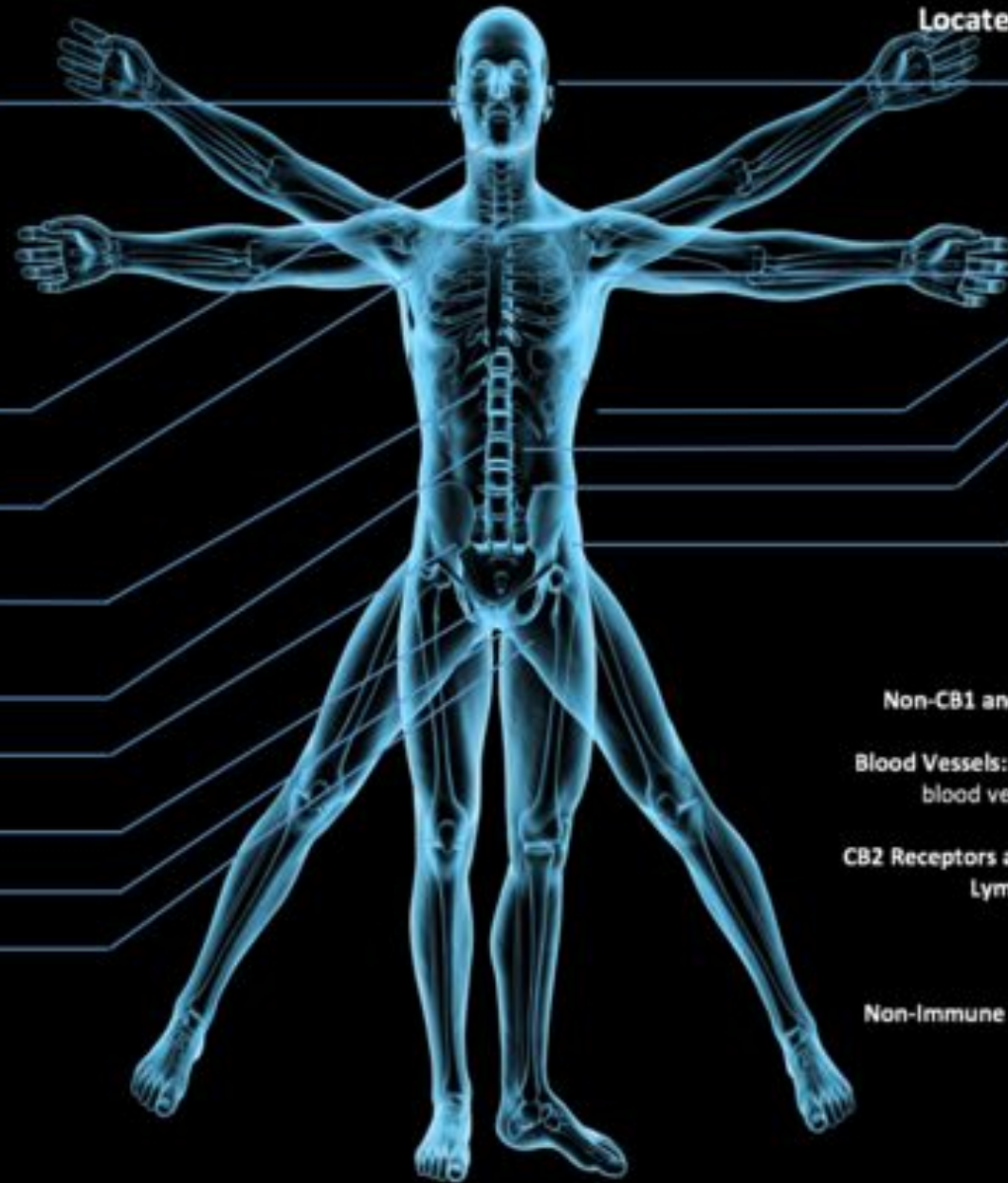


N-Araquidonildopamina
CB1

CB1 Receptors Are Located In Cells Of The:

- Brain / Spinal Cord (CB1)
- Cortical Regions (CB1)
- Cerebellum (CB1)
- Brainstem (CB1)
- Basal Ganglia (CB1)
- Olfactory Bulb (CB1)
- Thalamus (CB1)
- Hypothalamus (CB1)
- Pituitary (CB1)
- Thyroid (CB1)
- Upper Airways (CB1)
- Liver (CB1)
- Adrenals (CB1)
- Ovaries (CB1)
- Uterus (CB1)
- Prostate (CB1)
- Testes (CB1)

Concentration of CBD Receptors



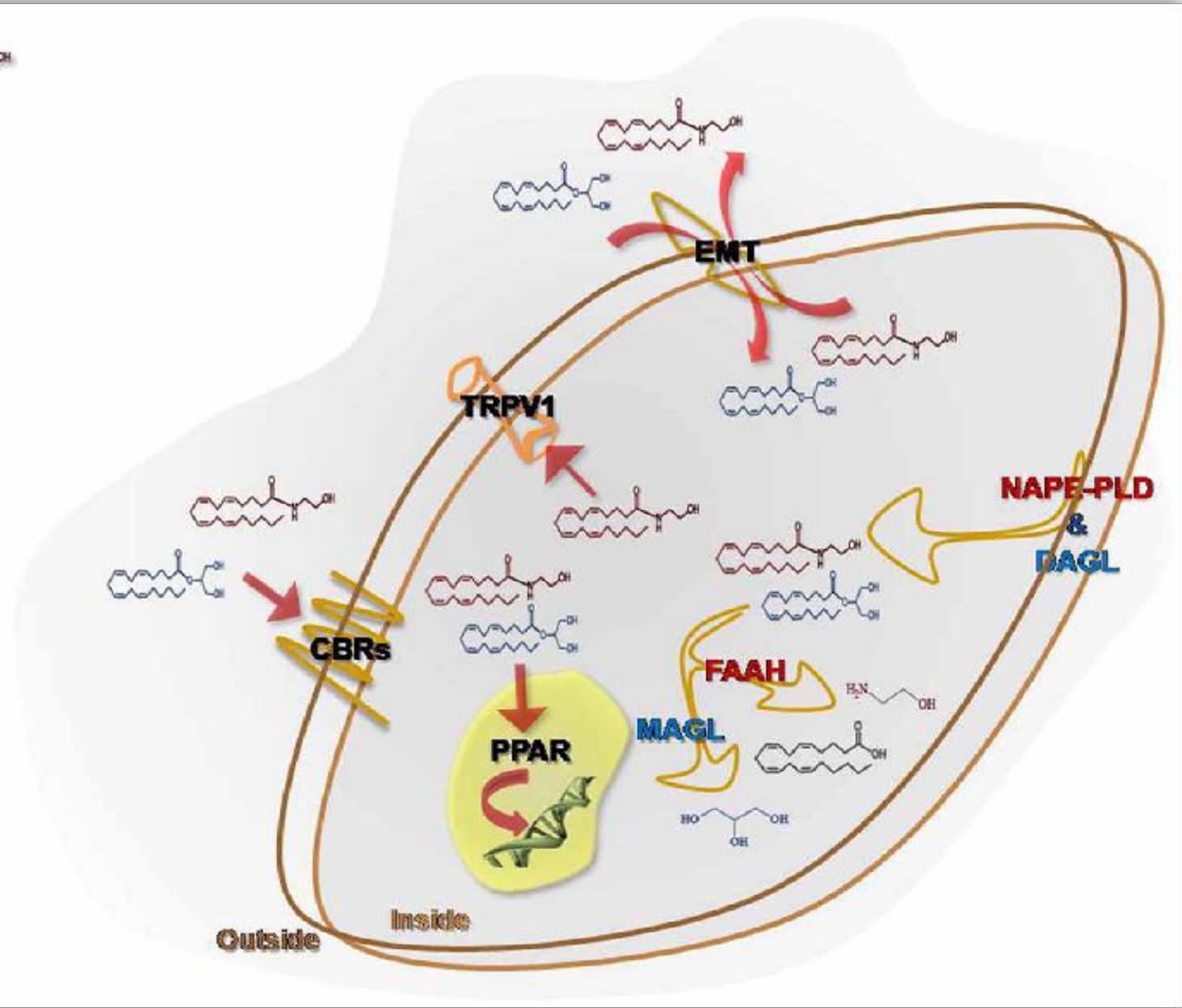
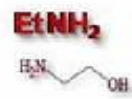
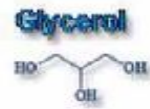
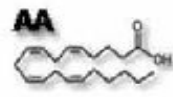
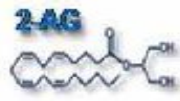
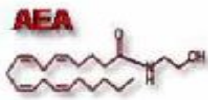
CB1 and CB2 Receptors Are Located In Cells Of The:

- Eye (CB1 and CB2)
- Heart (CB1 and CB2)
- Stomach (CB1 and CB2)
- Pancreas (CB1 and CB2)
- Digestive Tract (CB1 and CB2)
- Bone (CB1 and CB2)

Non-CB1 and non-CB2 are located in the cells of the:
Blood Vessels: epithelial cells of the arterial blood vessels (non-CB1 and non-CB2)

CB2 Receptors are located in the cells of the Lymphatic and Immune System:
Spleen (CB2)
Thymus (CB2)
Blood (CB2) lymphocytes

Non-Immune cell CB2 receptors are found in the skin keratinocytes





SEC. Receptor CB1

- Receptor acoplado a proteína G más abundante en el SNC
- Se expresa en SNC, Pulmones, Hígado, Tiroides, Páncreas, Suprarrenales, Útero, Próstata, Gónadas
- Es muy abundante en la corteza sensorial y motriz, ganglios basales, sustancia nigra, globus pallidus, hipocampo y cerebelo
- Muy poco presente en el tallo cerebral**

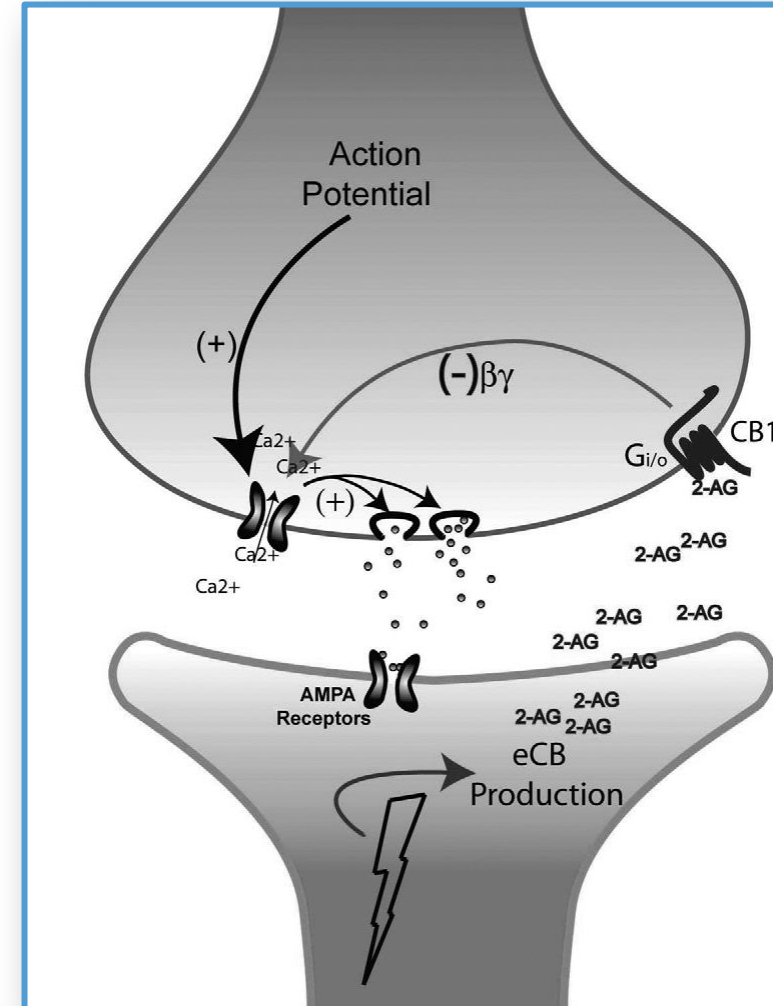
CB₁ receptor signaling

- CB₁ – highly abundant in brain
 - Primarily presynaptic
 - Acute CNS effects of THC
 - G protein-coupled receptor
 - G_{i/o} coupled
 - “Traditional” signaling pathways



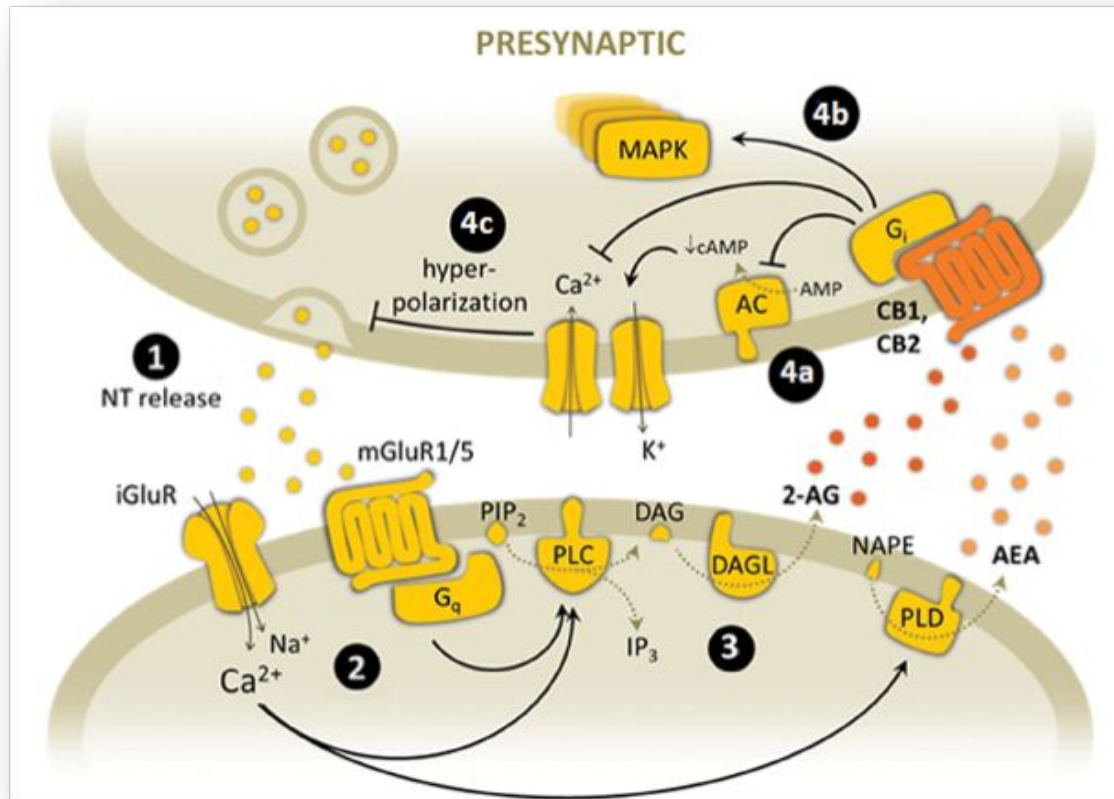
SEC. Receptor CB1

- También presente en el SN Enteral (tubo digestivo)
- Se encuentran principalmente en neuronas presinápticas
- GABA, Glutamato
- Su efecto más importante es el de la inhibición de la transmisión sináptica





Señalización sináptica en el sistema endocannabinoide

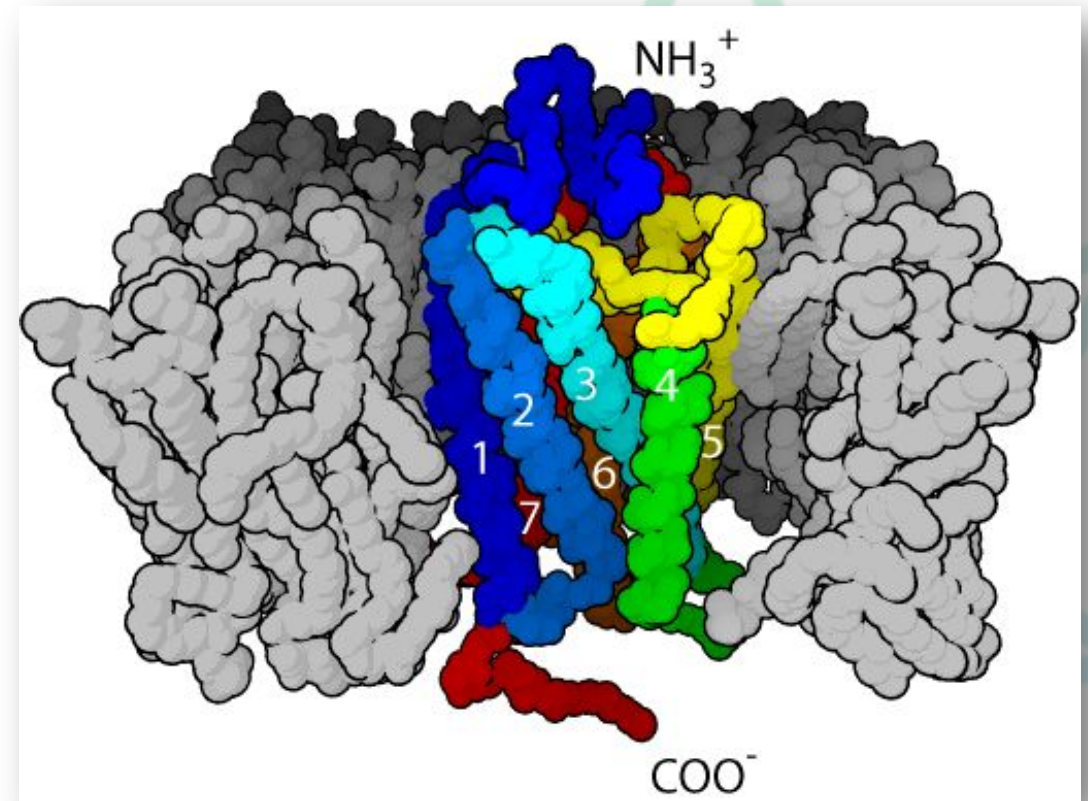


1. Liberación de Neurotransmisores (NTs)
2. Activación de canales de calcio →
 - Despolarización de la membrana →
 - Activación de las enzimas Ca^{2+} dependientes responsables de la biosíntesis de endocannabinoides
3. Transporte retrogrado de endocannabinoides y activación del receptor CB
4. Los blancos de las vías de señalización reducen la liberación de NTs
 - a) Supresión de adenilato ciclasa
 - b) Activación de cascada de proteína cinasas
 - c) Modulación de canales de iones Ca^{2+} y K^{+} hiperpolarización de membrana e inhibición de la liberación de NT's



SEC. Receptor CB1

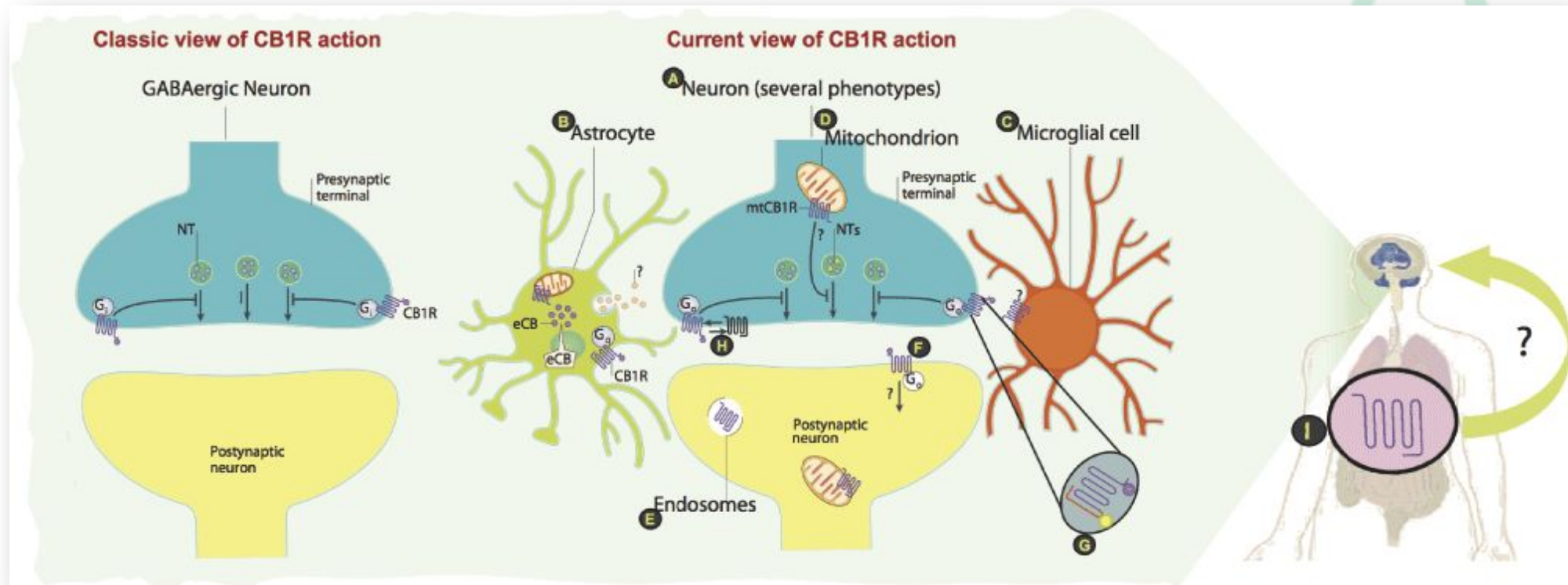
- Los endocannabinoides 2AG y AEA son agonista total y parcial de este receptor respectivamente. Lo mismo el THC
- Su estimulación en el SNC produce efectos psicotrópicos
- Presentes en las vías espinales de conducción de los impulsos dolorosos
- Inhiben canales de Ca y adenilato ciclasa
- Activan canales de K y MAP kinasa





SEC. Receptor CB1

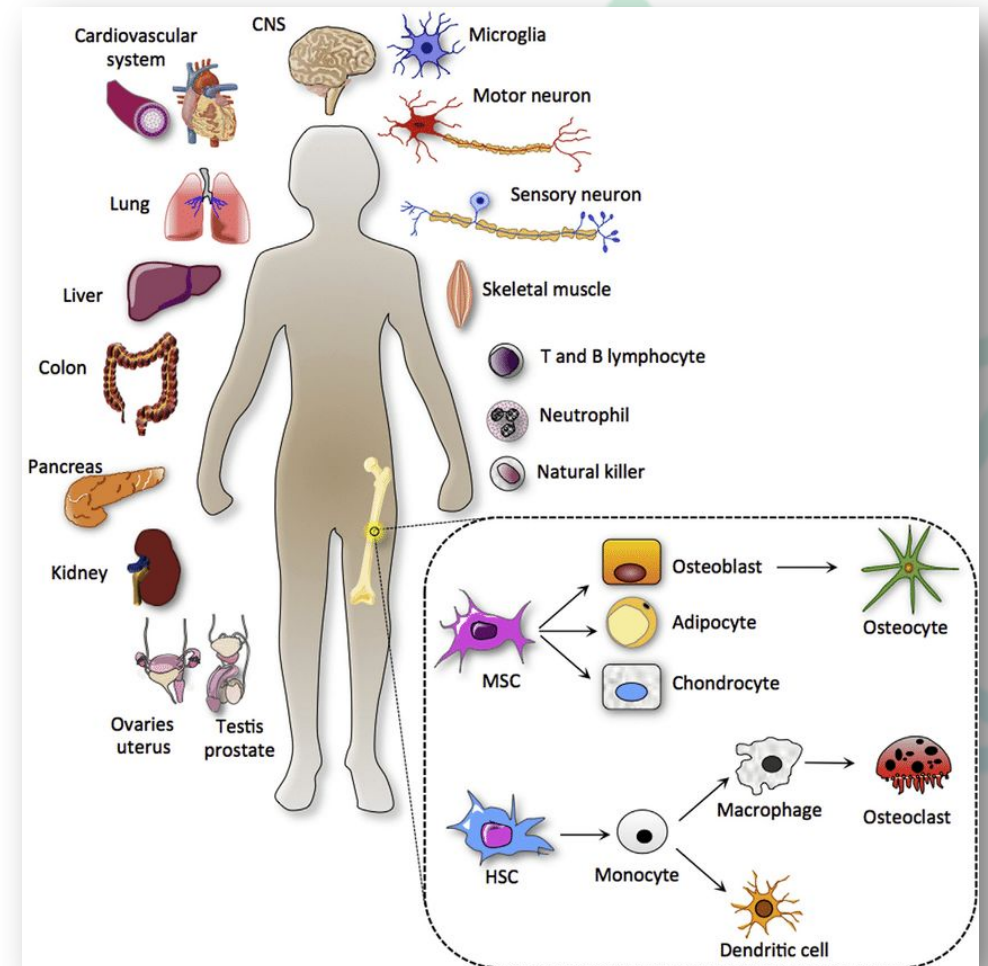
Figure 1. Schematic comparison between the classic and the current view of the CB1 receptor functional...





SEC. Receptor CB2

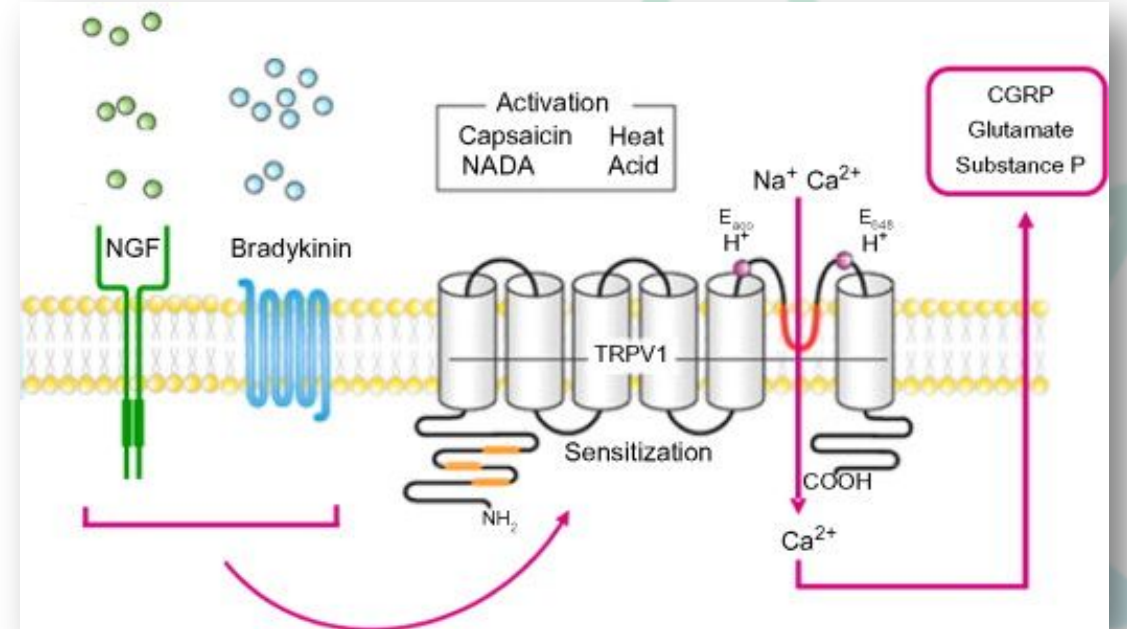
- Presentes en todas las células y órganos del sistema inmune
- Linfocitos, neutrófilos macrófagos, monocitos, astrocitos, células de la glia y microglia
- Se postula que el receptor CB2 evolucionó como parte del sistema de defensa de los vertebrados
- Presente en las fibras sensoriales de los órganos y visceras
- Su estimulación carece de efectos psicotrópicos





SEC. Receptor TRPV1

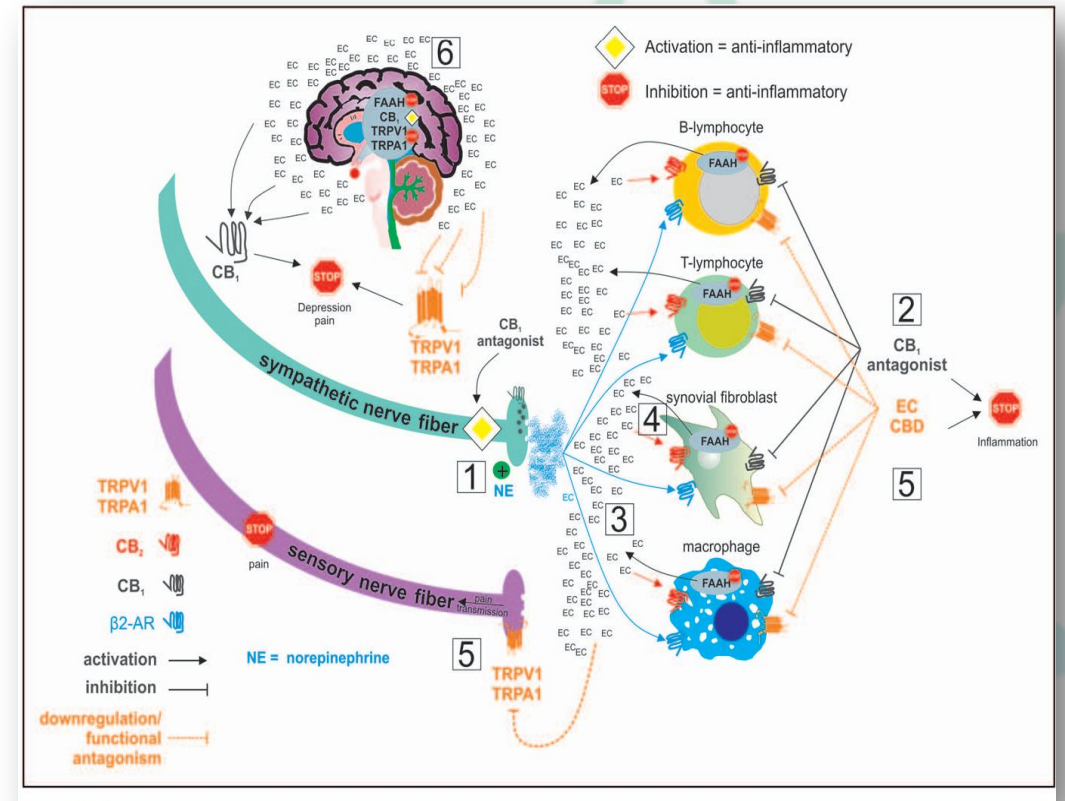
- Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1 (TRPV1)
- Receptor postsináptico intracelular, estimulado por capsaicina
- Puede suprimir la sensación dolorosa
- Se piensa que está involucrado en el dolor, la nocicepción y la sensibilidad a la temperatura





SEC. Receptor TRPV1

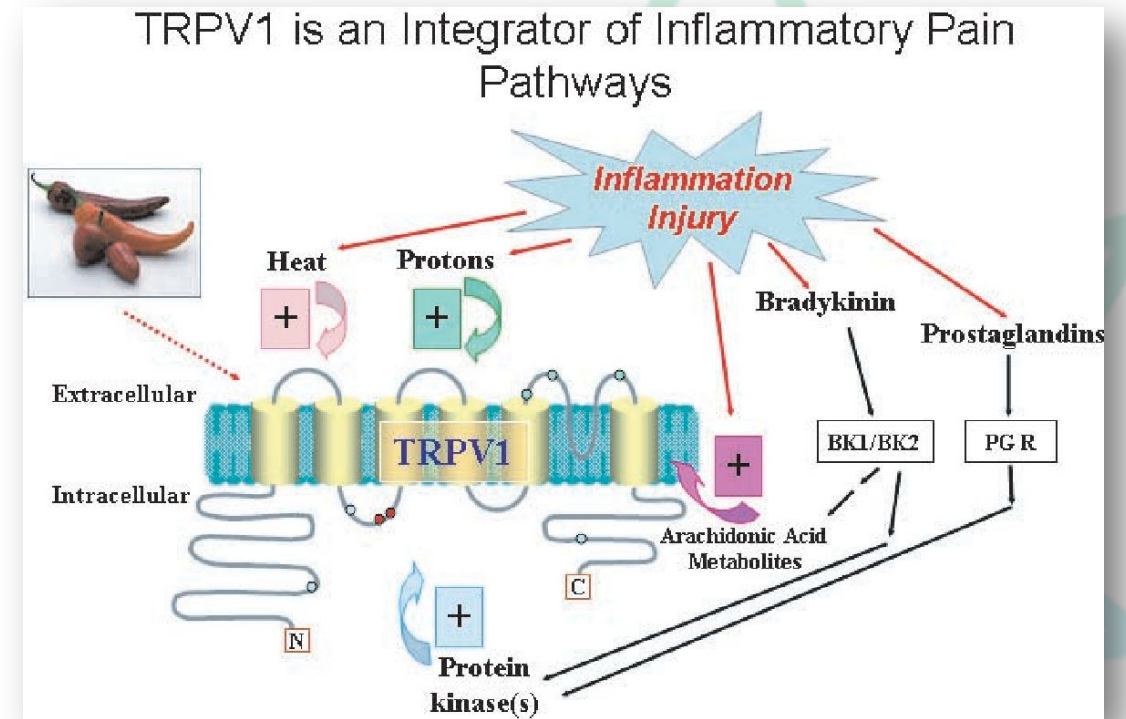
- TRPV1 se expresa predominantemente en neuronas sensoriales de la raíz dorsal de la médula espinal y el ganglio trigémino
- TRPV1 coincide en localización con receptores CB1 en neuronas sensoriales centrales y con receptores CB2 en neuronas sensoriales periféricas
- Pertwee demostró su regulación positiva durante la lesión nerviosa y la neuropatía diabética





SEC. Receptor TRPV1

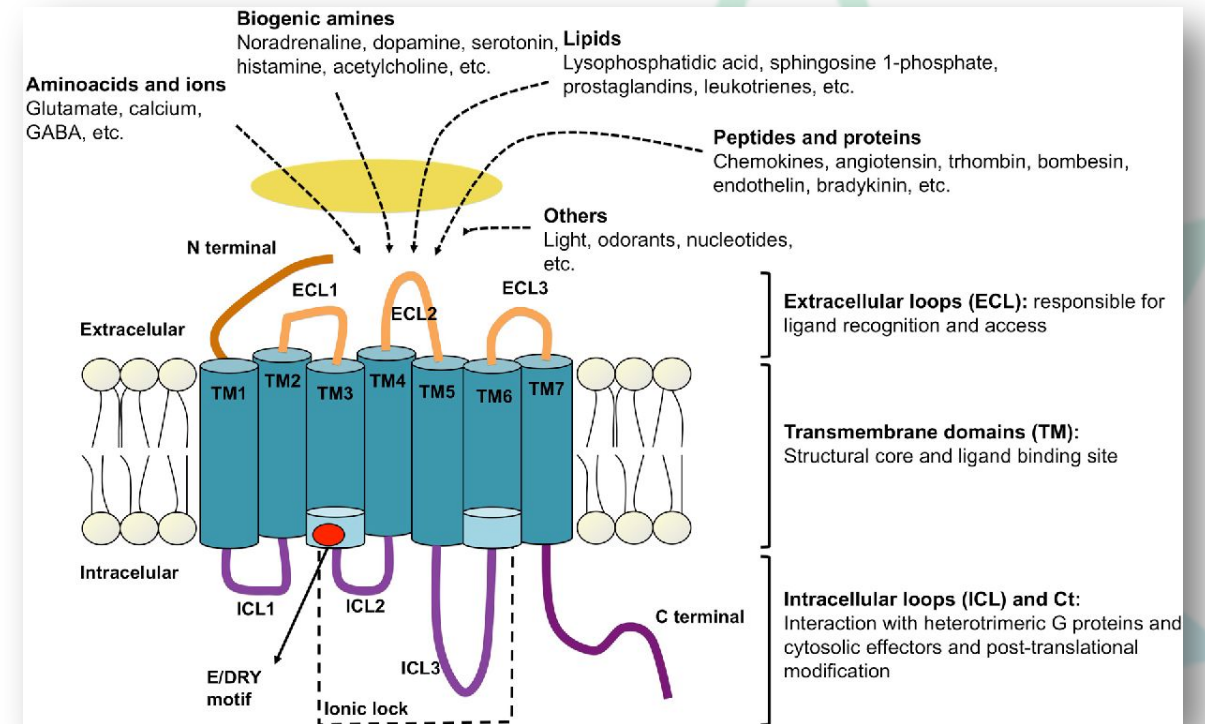
- El THC y los agonistas sintéticos CB1 y / o CB2 interactúan con TRPV1, pero con una actividad y potencia intrínseca relativa más baja que la exhibida por AEA,
- N-araquidonoil dopamina (NAD) muestra una mucho mayor potencia que AEA como agonista de TRPV1.
- En contraste, CBD y CBG ambos son agonistas completos en los receptores TRPV1 (CBD es casi tan potente como la capsaicina en el receptor TRPV1 humano)
- Oleoil etanolamida (OEA) también es un potente agonista del receptor TRPV1, pero no muestra actividad en los receptores CB1/CB2





SEC: Receptor GPR55

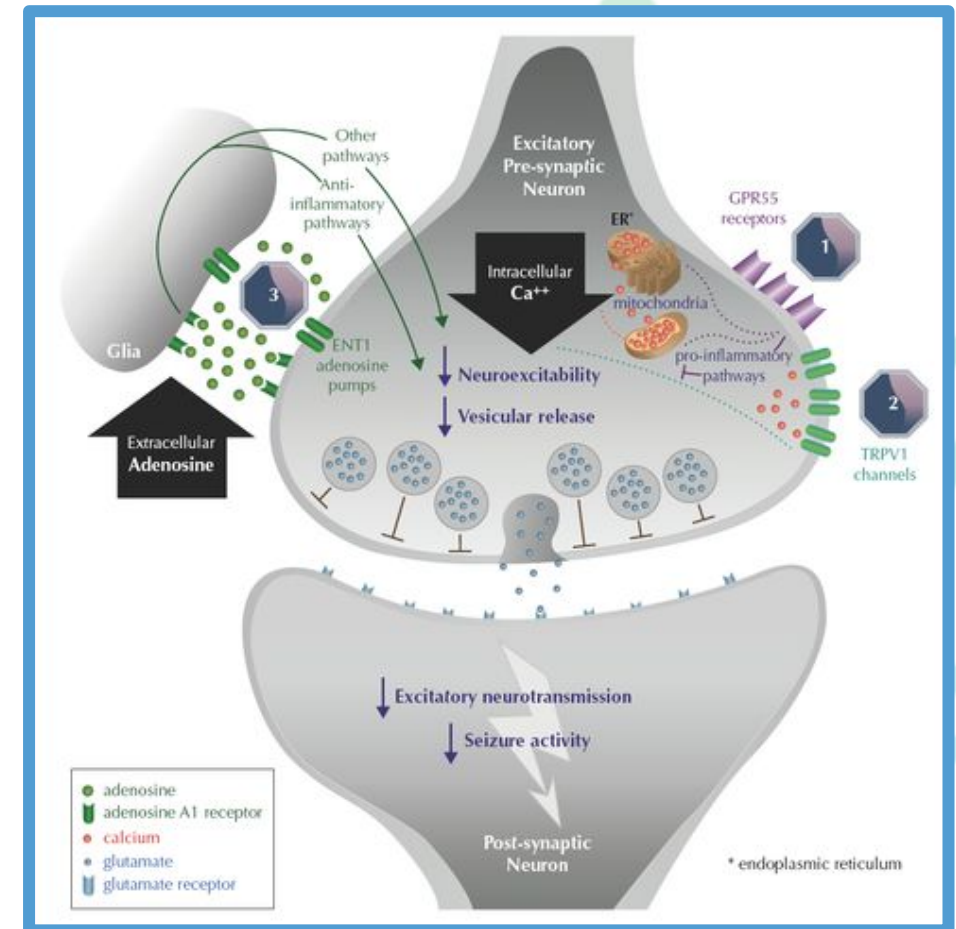
- Conocido como receptor “huerfano”
- Identificado como parte del SEC en 1999
- Presente en forma abundante en el SNC, donde facilita la liberación de glutamato en los axones de terminales excitatorias
- Su principal agonista endógeno es LPI (L- α -lisofosfatidilinositol)
- Su activación tiene un importante efecto anorexigénico: el rimonabant (potente antagonista de CB1) actúa como agonista de este receptor





SEC: Receptor GPR55

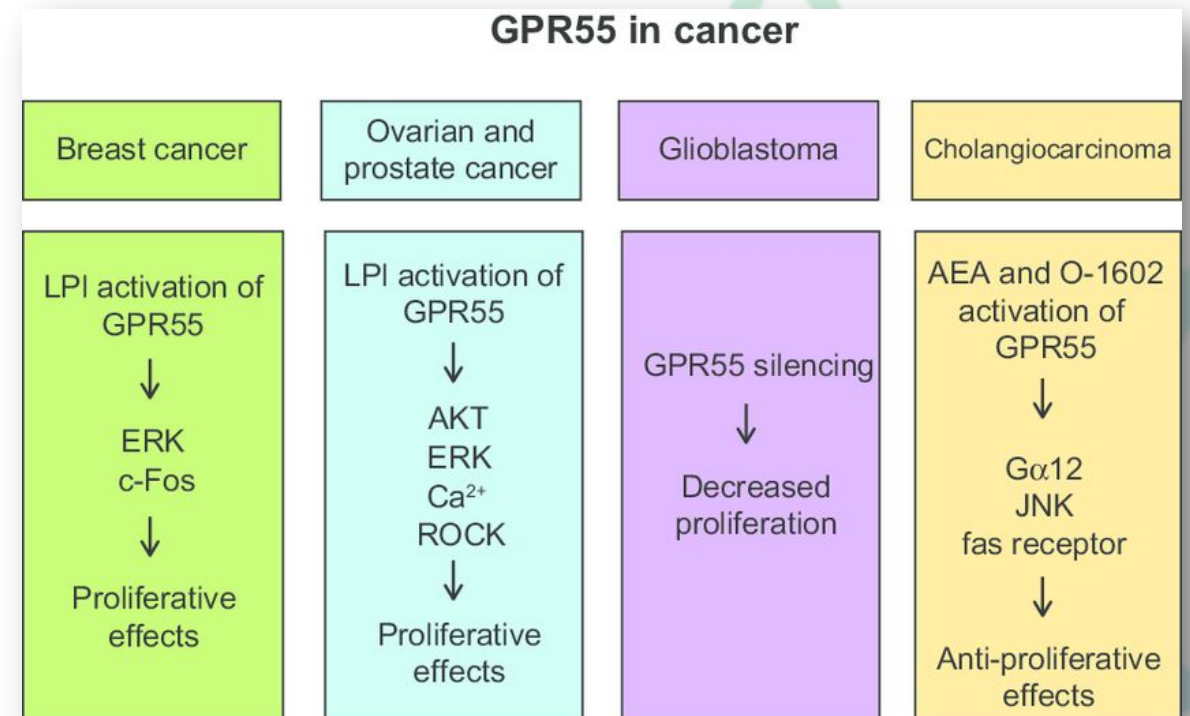
- El CBD es un antagonista muy efectivo de la activación de este receptor
- Esto es clave para entender su efecto anticonvulsivante, pues el CBD reduce la cantidad de glutamato disponible en las terminales presinápticas de las neuronas excitatorias durante una crisis convulsiva





SEC: Receptor GPR55

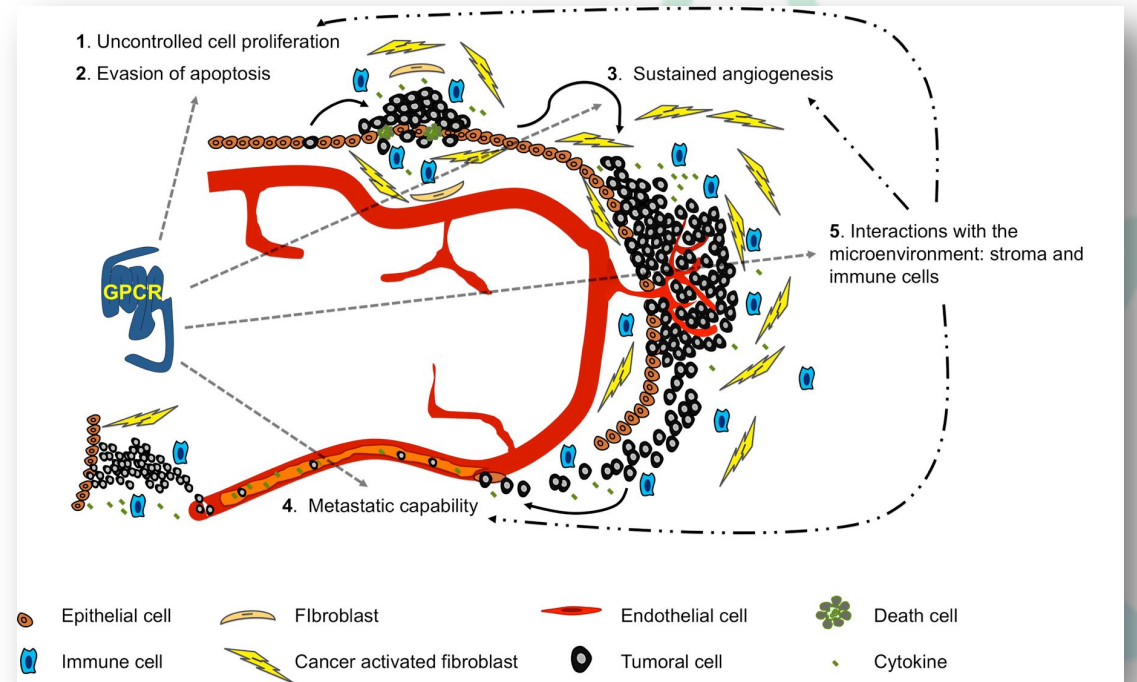
- Fuera del SNC, el GPR55 tiene una expresión muy ubicua, y, aunque se conoce poco sobre su papel fisiológico y mecanismos de acción, se ha propuesto que regula diferentes respuestas biológicas
- Hoy sabemos que el receptor GPR55 está implicado en la fisiopatología de muchos tipos de cáncer





SEC: Receptor GPR55

- El receptor huérfano GPR55 proporciona ventajas pro-oncogénicas a las células tumorales, induciendo su proliferación, migración e invasión tanto in vitro como in vivo
- Niveles elevados de GPR55 en tumores humanos se correlacionan con una mayor agresividad tumoral y un peor pronóstico de los pacientes
- GPR55 participa en el efecto del THC sobre la proliferación de células tumorales, concretamente en el aumento de la proliferación inducido por bajas concentraciones del cannabinoide



Nervous system:
Inflammatory pain (analgesia) (Staton *et al.*, 2008)
Neuropathic pain (analgesia) (Staton *et al.*, 2008)
Dorsal root ganglia excitability (Lauckner *et al.*, 2008)
Neurite elongation (Obara *et al.*, 2011)
Hippocampal CA3-CA1 single synapse (Sylantsev *et al.*, 2013)



Pancreas:
Insuline release and glucose tolerance
(Romero-Zerbo *et al.*, 2011)



Placenta:
Decidual tissue regression
(Fonseca *et al.*, 2011)



Immune system:
Anti-inflammation (mast cells)
(Cantarella *et al.*, 2011)
Control of microglia activation
(Pietr *et al.*, 2009)
Pro-inflammatory cytokines balance
(Staton *et al.*, 2008)



Vasculature:
Vasorelaxation (Daly *et al.*, 2010), (Waldeck-Weiermair *et al.*, 2010)
Angiogenesis (Zhang *et al.*, 2010)

Blood:
Neutrophil migration (Balenga *et al.*, 2011)
Prevention of oxidative damage (Balenga *et al.*, 2011),
(McHugh *et al.*, 2009)



Intestine:
Control intestinal movements (Lin *et al.*, 2011), (Ross *et al.*, 2012)

Kidney:
Blockade of tubule hypertrophy
(Jenkin *et al.*, 2010)



Bone:
Bone resorption (Whyte *et al.*, 2009)

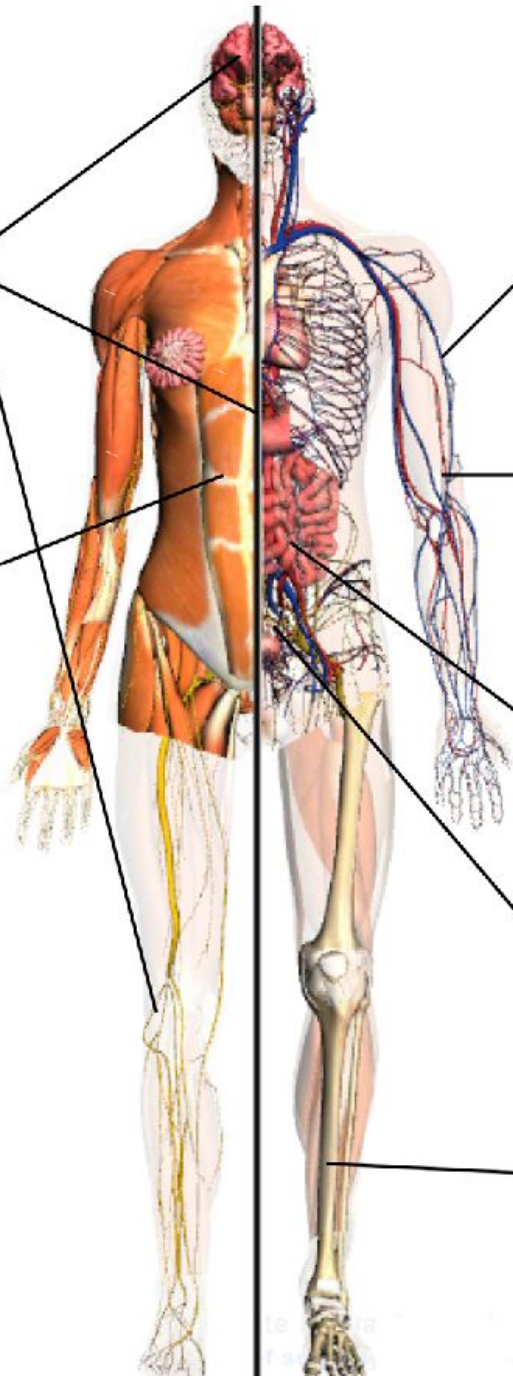
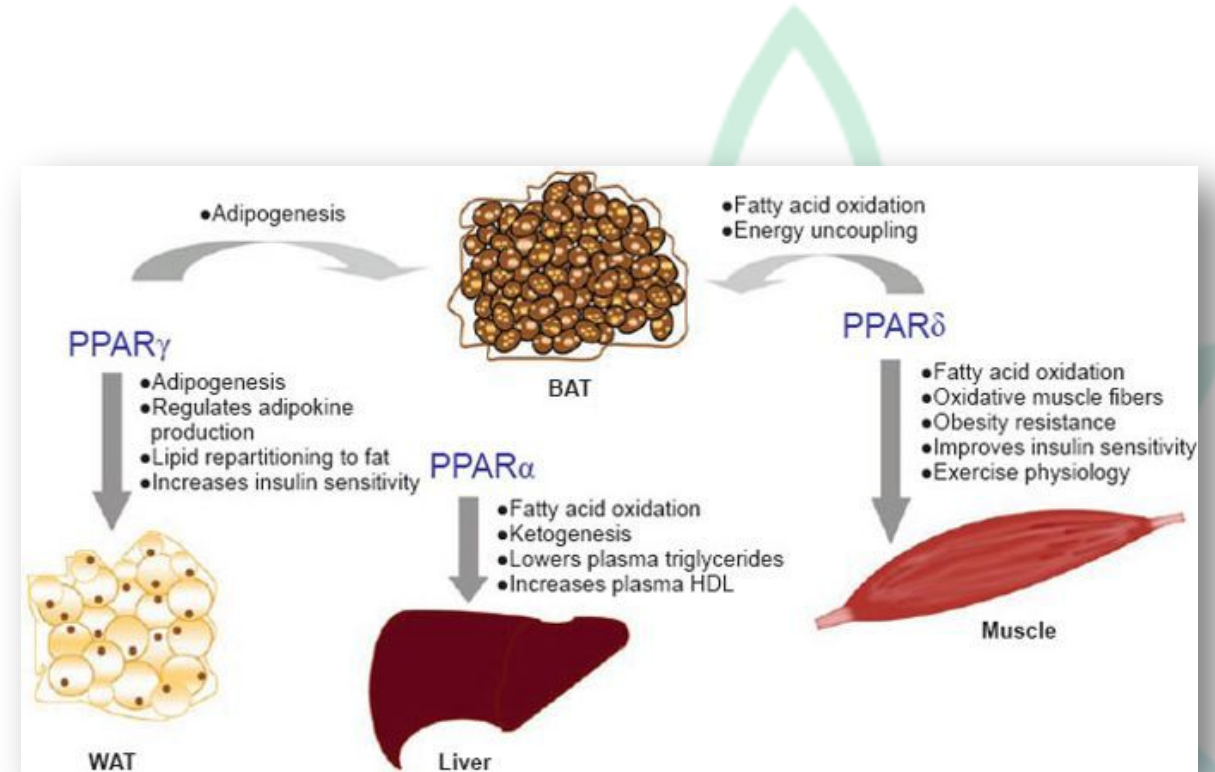


Figure adapted from (Henstridge *et al.*, 2011)



SEC: Receptores PPAR

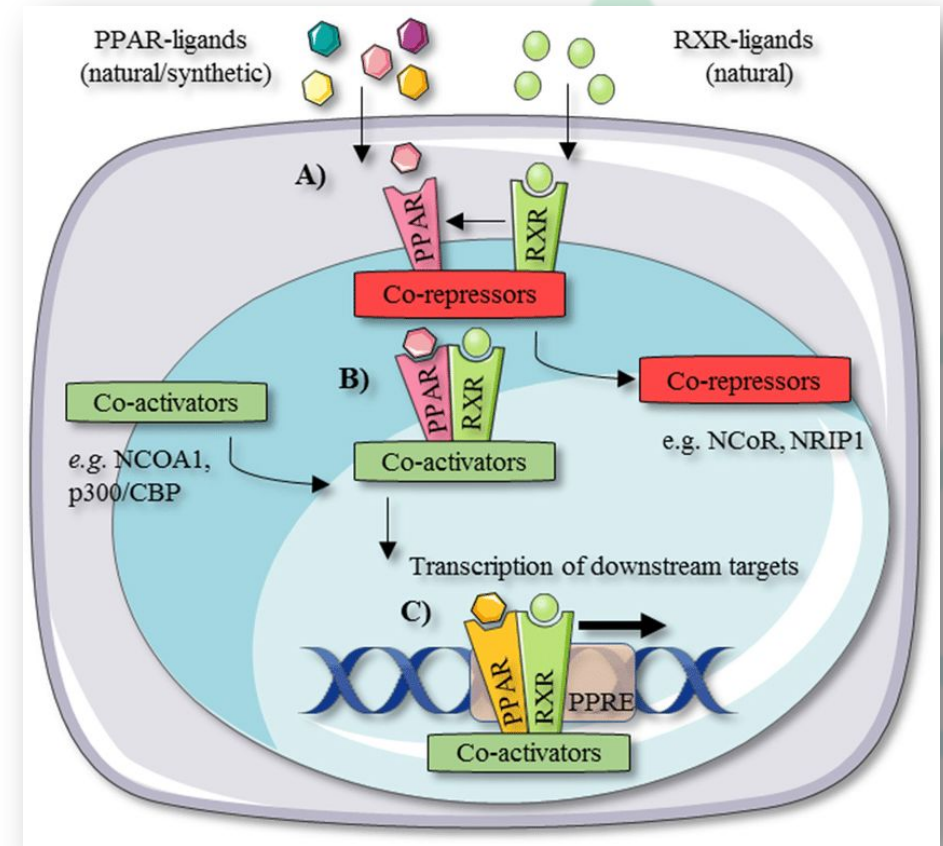
- Receptores Activados por la Proliferación de Peroxisomas (PPAR)
- Los PPAR son factores de transcripción activados por ligandos intracitosólicos y constituyen parte de la familia de receptores nucleares (Pertwee et al. 2010)
- Los agonistas clásicos de los PPAR son algunos ácidos grasos y sus derivados, incluido el ácido oleico, el ácido araquidónico, el leucotrieno β_4 y la prostaglandina J2





SEC: Receptores PPAR

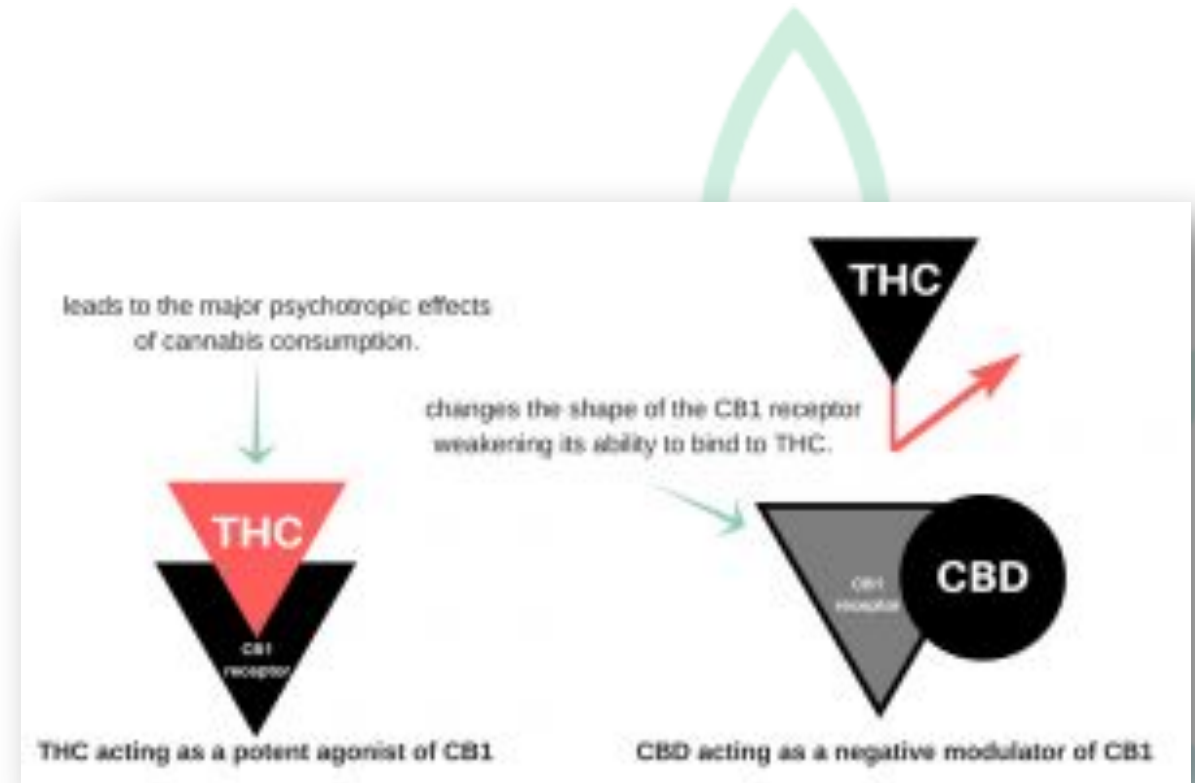
- Los PPAR no son activados por un solo ligando endógeno sino que son sensores de lípidos generalizados, que controlan los cambios locales en el metabolismo
- Existen tres isoformas de PPAR: PPAR α , PPAR β y PPAR γ
- PPAR α es un agente terapéutico objetivo para la diabetes tipo 2. Oleoil etanolamida (OEA) y palmitoiletanolamida (PEA), dos etanolamidas de ácidos grasos que están inactivas en los receptores CB1 / CB2, son potentes agonistas de PPAR α
- La enzima FAAH metaboliza no solo AEA sino también OEA y PEA





SEC: Modulación alostérica de CB1

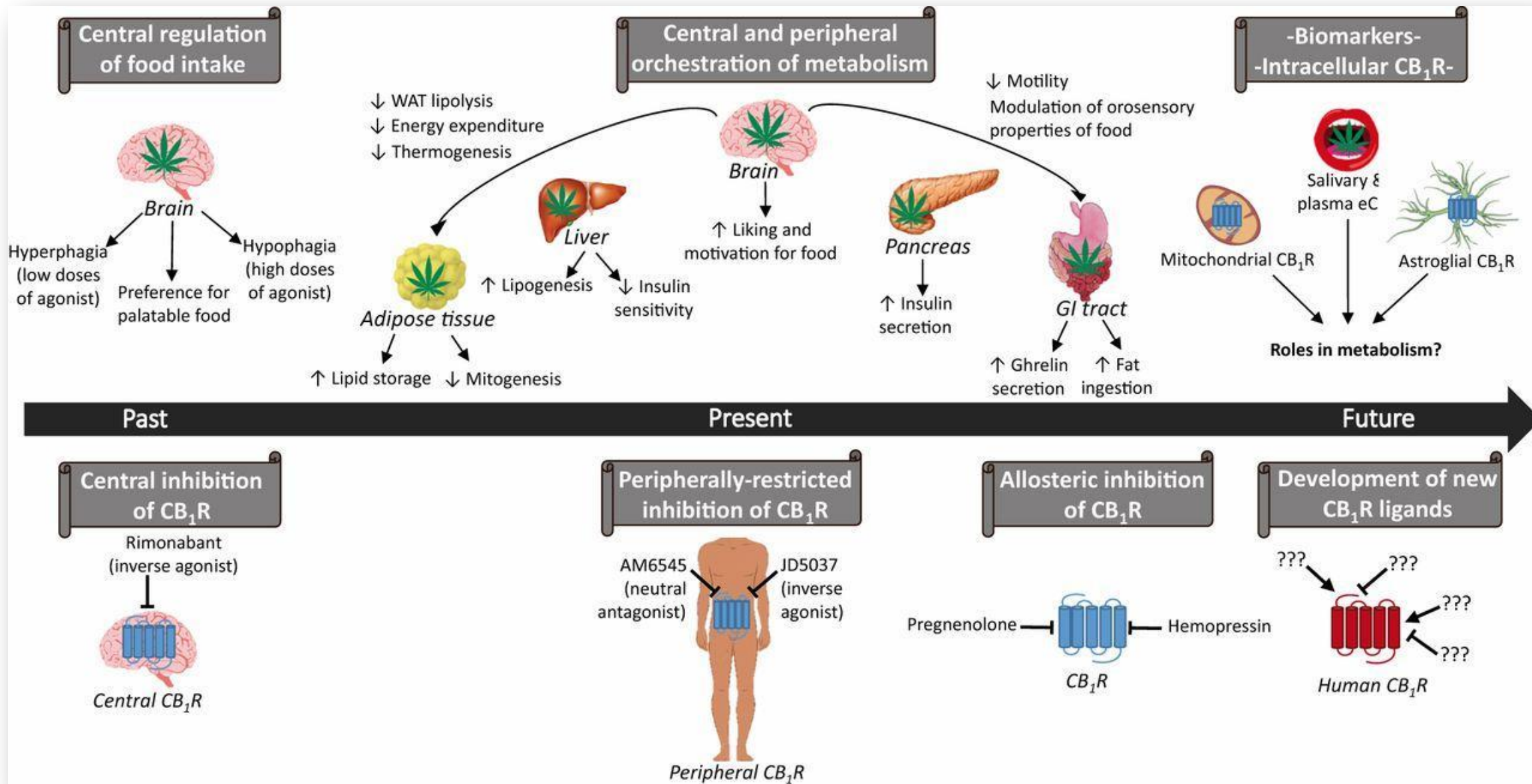
- El CBD se comporta como un modulador alostérico negativo de CB1 sobre los efectos de THC y 2AG
- Por eso el uso de CBD puede reducir los efectos de sobrestimulación por THC
- Modulador alostérico positivo endógeno del CB1: lipoxina A4 [Pamplona et al. 2012]
- Modulador alostérico negativo del CB1: pregnenolona [Vallee et al. 2014])





SEC: Modulación alostérica de CB1

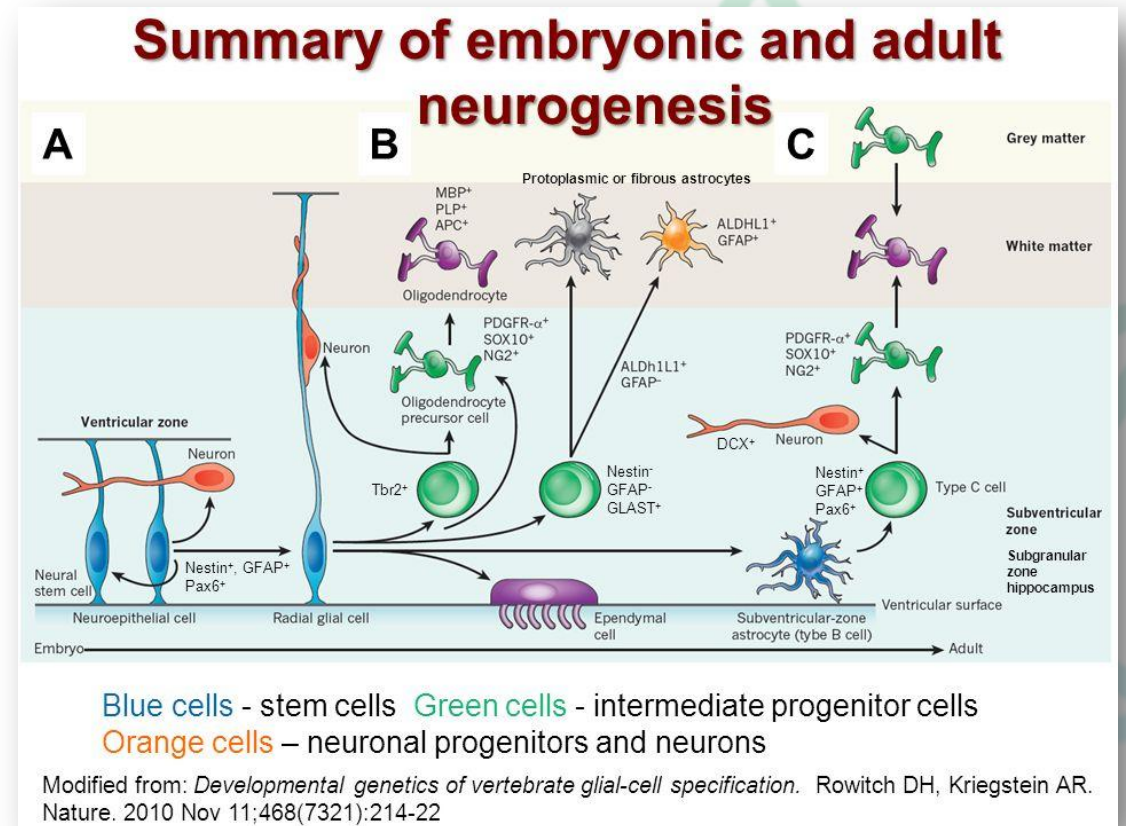
- La Pregnenolona hormonal es normalmente indetectable en los cerebros de rata y ratones
- El THC aumenta sustancialmente la síntesis de pregnenolona en el cerebro (particularmente en el núcleo accumbens, corteza prefrontal, estriado y tálamo) mediante la activación del receptor CB1
- La Pregnenolona luego actúa como un modulador alostérico negativo del receptor CB1 para reducir los efectos del THC en un ciclo de retroalimentación negativa, protegiendo el cerebro de sobreactivación CB1 (Vallee et al. 2014)
- Este hallazgo sugiere que la pregnenolona puede ser un tratamiento efectivo para la intoxicación aguda por cannabis y el consumo problemático de la misma





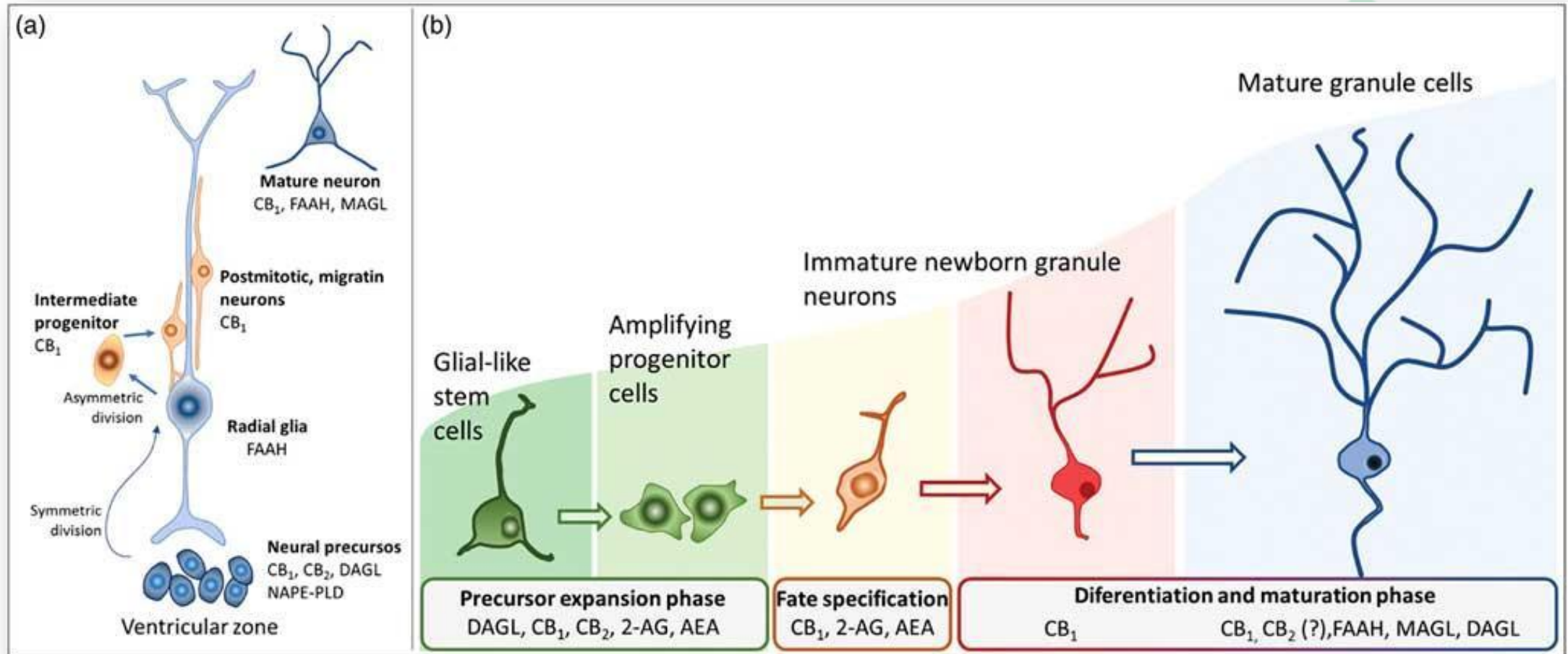
SEC y el SNC en desarrollo

- El receptor CB1 se expresa altamente en el cerebro en desarrollo de ratones y ratas (tan pronto como el día 1.5 y en etapas fetales tardías (embrión día 21)
- Alta expresión en la sustancia blanca dentro de una serie de estructuras diferentes, incluido el hipocampo, cerebelo, caudado-putamen y corteza cerebral
- La expresión de CB1 en estas regiones continúa aumentando después del nacimiento y hasta la edad adulta
- Después del nacimiento hay una disminución de la expresión de CB1 en el cuerpo callosum, fornix, stria terminalis y fasciculus retroflexus





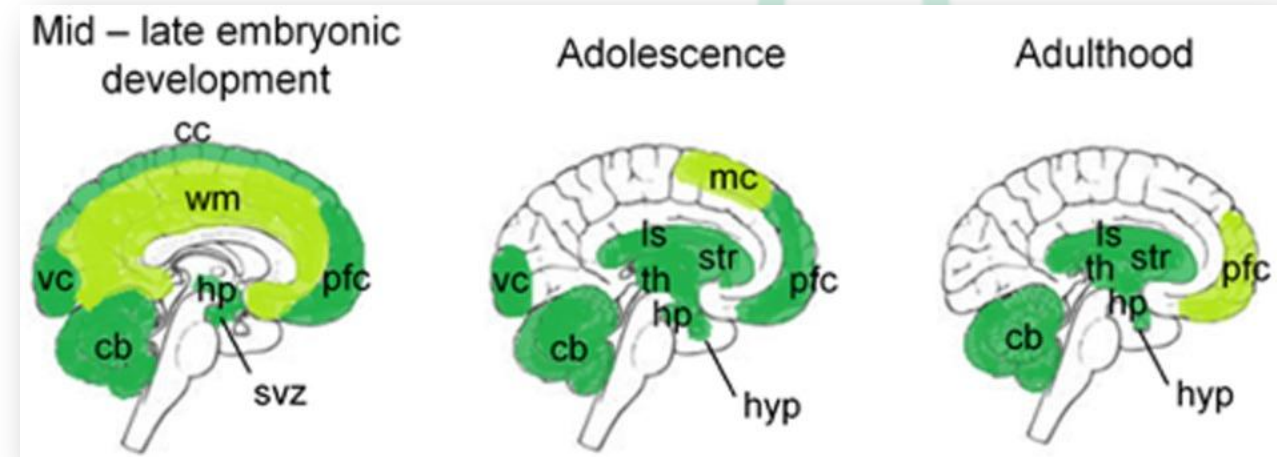
SEC y el SNC en desarrollo





SEC y el SNC en desarrollo

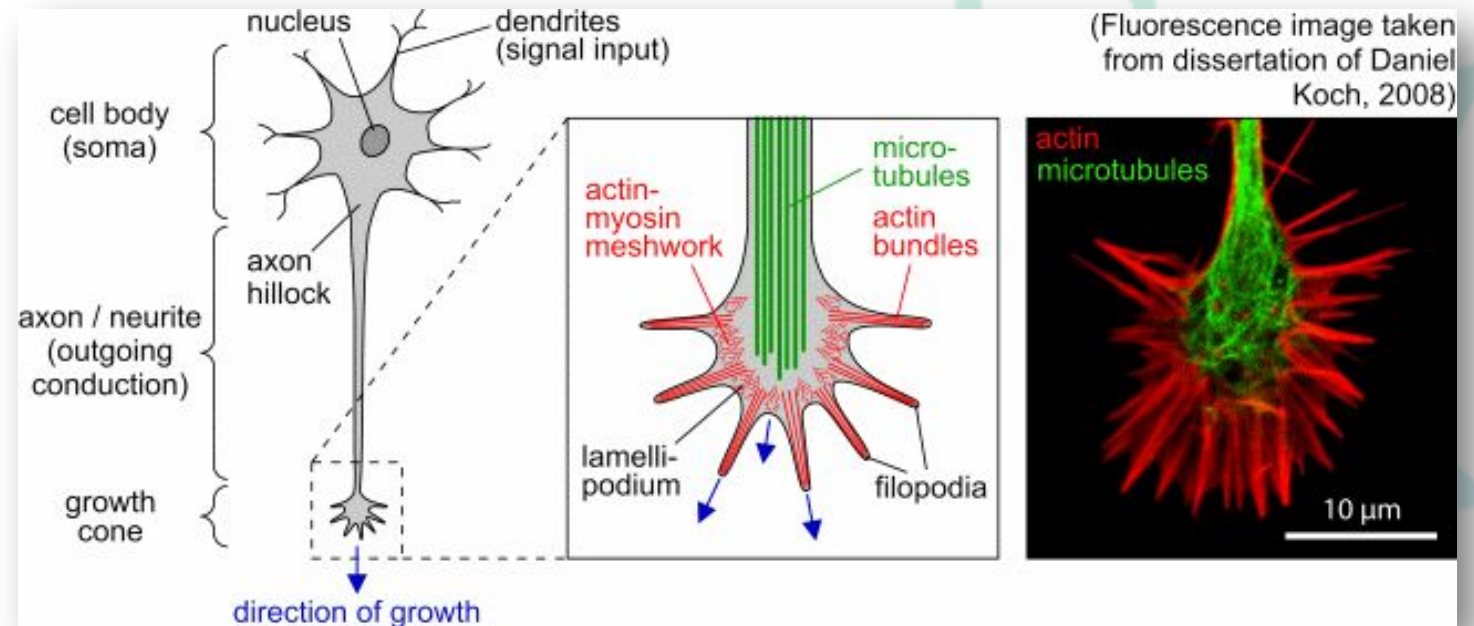
- La evidencia sugiere que el sistema endocannabinoide es crítico para el desarrollo neuronal:
- La supervivencia,
- proliferación,
- migración y
- diferenciación de neuronas progenitoras (ibid.).
- La activación del receptor CB1 en respuesta a la estimulación por los endocannabinoides (2-AG y AEA) promueve estas funciones limitando la proliferación de sinapsis, contribuyendo a una regulación fina de la diferenciación y especialización neuronales





SEC y el SNC en desarrollo

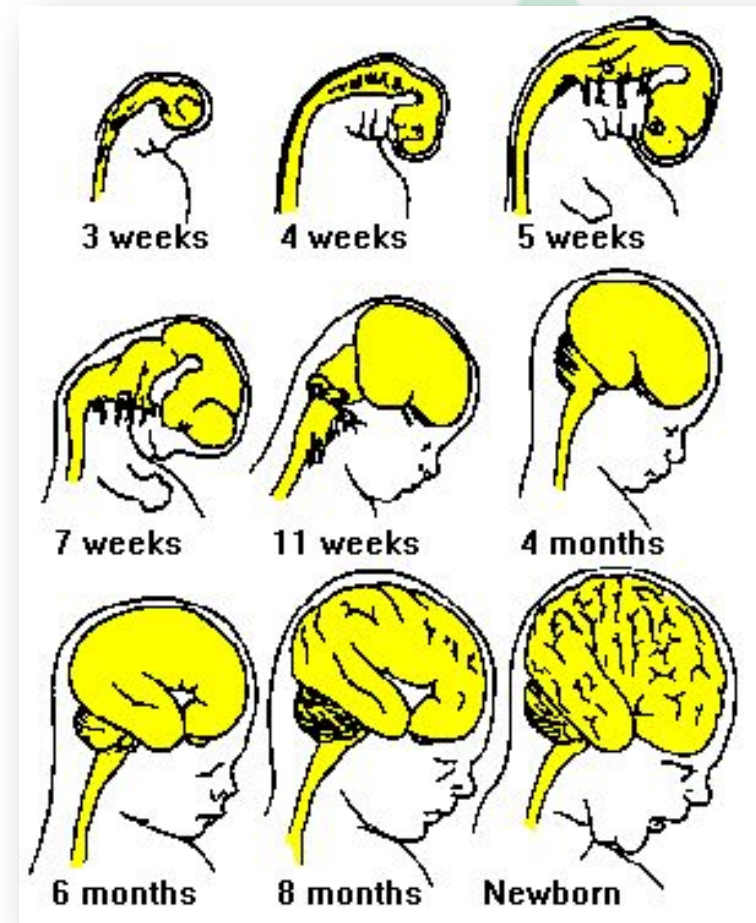
- Estudios in vitro sugieren que el receptor CB1 es un regulador negativo del crecimiento de neuritas, ya que su activación resulta en la detención, repulsión o colapso del cono de crecimiento, axonal
- Además, el receptor CB1 parece actuar también como regulador negativo de la sinaptogénesis y de la comunicación neuronal





SEC y el SNC en desarrollo

- La exposición durante el embarazo a los cannabinoides (THC) y otros agonistas de CB1 puede alterar el curso del desarrollo neuronal normal en la descendencia y afecta negativamente a la función cerebral normal
- Potencialmente puede causar un deterioro de larga duración varias funciones y comportamientos cognitivos





SEC y el SNC en desarrollo

- El sistema endocannabinoide, descubierto hace solo 30 años, ahora se reconoce por ser un importante modulador de la actividad sináptica en todo el SNC
- Los receptores CB1 se ubican de manera más prominente en las terminales presinápticas de neuronas que liberan otros neurotransmisores, incluidos: glutamato, GABA, acetilcolina(ACh), 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) y noradrenalina
- En estos sitios, los agonistas CB1, así como 2AG y AEA, actúan para reducir la liberación de neurotransmisores

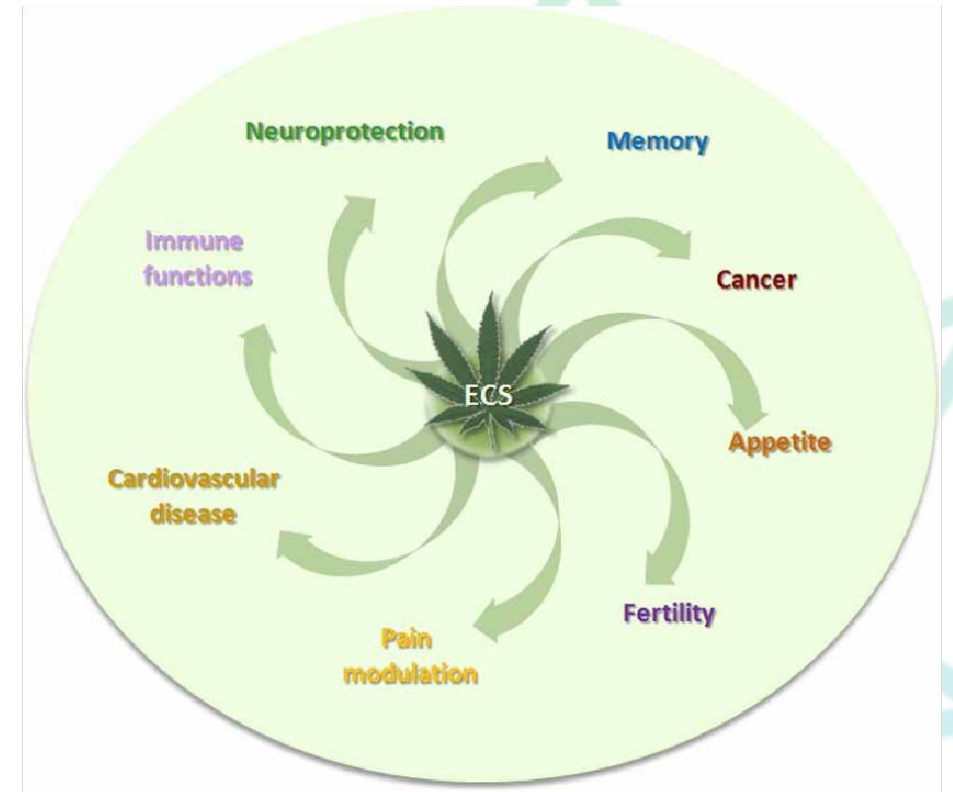


FIGURE 3 | The involvement of ECS in some pathophysiological conditions.



SEC: Conclusiones

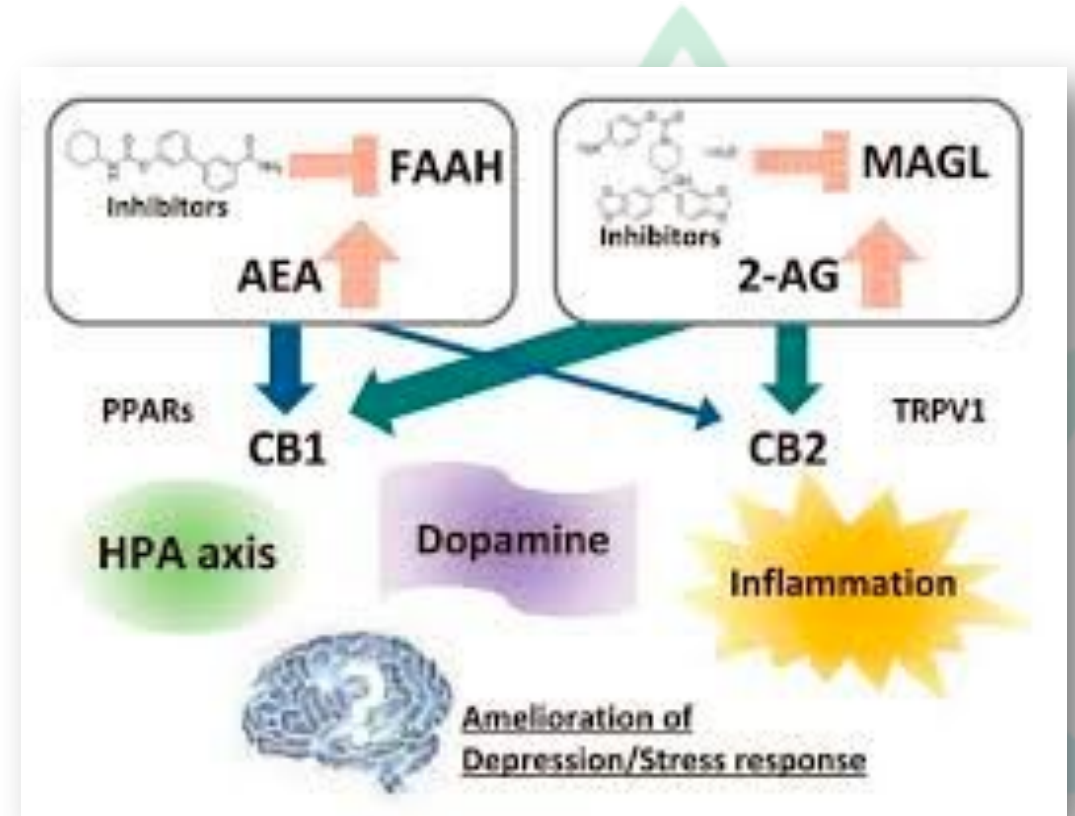
- El THC administrado por fumar o ingerir cannabis activa todos los receptores CB1 a los que se une, produciendo una activación global
- Los endocannabinoides 2-AG y AEA se producen solo donde y cuando se necesitan y actúan para retroalimentar la neurona presináptica "reduciendo" la liberación de NT
- La regulación de la actividad sináptica es la función principal de este sistema neuromodulador ubicuo que juega un papel importante en la protección de las neuronas.





SEC: Conclusiones

- La duración de la acción de estos endocannabinoides “bajo demanda” es breve porque están hidrolizados enzimáticamente por FAAH (AEA) y MAGL (2-AG) y son eliminados de la sinapsis por un proceso de recaptura
- Fármacos inhibidores selectivos de FAAH y MAGL brindan una oportunidad terapéutica para impulsar la acción de AEA y la de 2-AG (respectivamente) por hasta 24 horas
- Los resultados de estudios preclínicos en animales han sugerido varias opciones terapéuticas, incluidos: el alivio del dolor, la ansiedad, la depresión, y náuseas
- Son fármacos que impulsan la acción de endocannabinoides cuando y donde se necesitan sin el efecto psicotrópico de los agonistas globales de CB1 (como el THC)





¡Gracias!

Dr. Luis David Suárez Rodríguez
Presidente AMMCANN AC
dr.suarez@ammcann.org