

GH Medical

Cannabinoides Terapéuticos



GH Medical, 2016. The contents of this document are protected by copyright and cannot be reproduced in any manner. Los contenidos de este documento están protegidos por derechos de autor y no pueden ser reproducidos de cualquiera manera.



En GH Medical investigamos cannabinoides, su papel endógeno en el cuerpo humano y su potencial para prevenir y tratar enfermedades.

© GH Medical, 2016. The contents of this document are protected by copyright and cannot be reproduced in any manner. Los contenidos de este documento están protegidos por derechos de autor y no pueden ser reproducidos de cualquiera manera.

ÍNDICE

Revisión médica del Cannabis	04
El sistema endocannabinoide protege las funciones vitales más importantes del organismo.	04
¿Qué son los cannabinoides?	05
¿Cómo funcionan los cannabinoides?	06
Los cannabinoides pueden tratar síntomas e incluso curar enfermedades	09
Cannabinoides ‘huérfanos’ con funciones desconocidas	10
Clases de receptores cannabinoides	10
Fumar cannabis tiene un potencial terapéutico limitado; se necesitan concentrados	13
Matriz de activación Cannabinoide – Receptor para combinaciones óptimas de cannabinoides	13
Vía de administración	15
Ensayos Clínicos	16
Perspectiva	16
Sobre el autor	18

Revisión médica del Cannabis

Dr. Joost Heeroma, (PhD)

Es bastante probable que la atención mediática que está recibiendo el cannabis últimamente no haya pasado indiferente para nadie. La opinión pública está pasando de considerar el cannabis como la famosa droga de entrada en la teoría de la escalada, a considerarla cura universal. Sin embargo, es probable que el público general no sepa por qué de repente el cannabis está recibiendo una atención tan positiva.

El sistema endocannabinoide protege las funciones vitales más importantes del organismo.

La razón de este cambio percepción respecto al cannabis es el reciente descubrimiento del sistema endocannabinoide. El sistema endocannabinoide es lo que nos diferencia de las amebas. El cuerpo humano posee cientos de millones de células. El hecho de que no seamos simplemente un amasijo de células, sino que éstas se organicen en un ser humano, se debe en parte al sistema endocannabinoide. Este sistema controla las funciones vitales más críticas como son la división celular, el metabolismo, el sistema inmune y la actividad cerebral (Figura 1).

Los fallos en el control de la división celular pueden desembocar, por un lado, en enfermedades como el cáncer o, por otro lado, en enfermedades

neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson o la enfermedad de Huntington.

De forma similar, los niveles de energía necesitan estar controlados de forma estricta. Si esto no sucede, la falta de control puede llevarnos a enfermedades como la anorexia o la bulimia. Siempre se ha sospechado que existe una relación entre los trastornos alimenticios y el cannabis, pero ahora la ciencia ha descubierto el mecanismo que los une.

Que el cuerpo sea capaz de diferenciar entre sus propias células y agentes externos también es crucial para la vida. Cuando esto no sucede se pueden desencadenar enfermedades como la de Crohn, la esclerosis múltiple, la psoriasis o las enfermedades inflamatorias.

Finalmente, la vida inteligente requiere también de un control estricto sobre el comportamiento y la actividad cerebral. Cuando estos mecanismos fallan se pueden producir trastornos neurológicos, psicológicos y psiquiátricos como la epilepsia, el autismo, la migraña, la esquizofrenia o la depresión. Por este motivo, el consumo de cannabis se ha asociado frecuentemente a estos trastornos. Cuando antes se solía culpar al cannabis de provocar trastornos mentales, ahora

En GH Medical investigamos cannabinoides, su papel endógeno en el cuerpo humano y su potencial para prevenir y tratar enfermedades.

se habla de una predisposición genética a esos trastornos, e incluso se plantea que el consumo de cannabis pueda ser una vía de automedicación para paliar los síntomas de algunas de esas enfermedades.

Si juntamos todas las piezas, podremos darnos cuenta que aquellas enfermedades que no parecían tener nada en común resulta que comparten un defecto: un sistema endocannabinoide disfuncional.

Como los endocannabinoides son funcionalmente muy parecidos a los cannabinoides que provienen de la planta del cannabis, éstos pueden ser aprovechados para mejorar el funcionamiento del sistema endocannabinoide y promover un balance físico y mental. Esta es la clave del potencial terapéutico de los cannabinoides.

¿Qué son los cannabinoides?

Antes de adentrarnos en las propiedades terapéuticas de los cannabinoides, vamos a centrarnos primero en qué son exactamente los cannabinoides y qué papel tienen en nuestro metabolismo (Figura 2).

Todo lo que consumimos pasa en algún

momento por el ciclo de Krebs, el núcleo central de nuestro metabolismo. En el ciclo de Krebs, la comida se descompone en sus elementos primarios, principalmente carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo. El carbono, el hidrógeno y el oxígeno son suficientes para producir carbohidratos y poder generar energía y lípidos para las membranas celulares. Al añadir nitrógeno, azufre y fósforo, se crea nuestra información genética o ADN y nuestra maquinaria celular o proteínas.

El diacilglicerol (DAG) es una gran fuente de lípidos y ácidos grasos en nuestro cuerpo, incluyendo todos los lípidos endocannabinoides. Los suplementos dietéticos que incluyen los ácidos grasos omega-6 y especialmente omega-3, contribuyen en el funcionamiento de DAG incrementando los niveles de endocannabinoides. ¡Por eso los ácidos grasos omega son tan saludables!

El isopreno es un componente básico para muchos aceites esenciales, pero también para el colesterol, las hormonas sexuales y los cannabinoides provenientes de la planta del cannabis. Cuando se juntan varias unidades de isopreno se producen moléculas con diferentes funciones: una unidad isopreno forma la base del aroma de pera, dos

unidades de isopreno forman el aroma del mentol y tres unidades de isopreno forman el aroma del jengibre (Figura 2). Los cannabinoides que provienen de la planta del cannabis se producen a partir de una estructura central de cuatro unidades de isopreno.

Seis unidades de isopreno forman las hormonas sexuales y el colesterol. Diez unidades de isopreno forman la coenzima Q10, que suele usarse en cremas para rejuvenecer la piel. Cuantas más unidades de isopreno se juntan, más viscosa es la sustancia que se forma, como el latex, que está compuesto de treinta unidades de isopreno. Consecuentemente, tanto los endocannabinoides como los cannabinoides que provienen de la planta del cannabis, son compuestos naturales que se obtienen directamente de nuestro metabolismo y del de la planta, respectivamente. Además, ambos tipos de cannabinoides son compatibles con nuestro sistema biológico y comparten propiedades estructurales y funcionales con nuestras hormonas esteroideas.

¿Cómo funcionan los cannabinoides?

Ahora que tenemos una idea más general de lo que son los cannabinoides, nos podemos centrar en su funcionamiento. Cuando una célula se activa o se estimula de forma específica, la célula responderá liberando endocannabinoides de su membrana plasmática (la cobertura lipídica que cubre la célula, ver Figura 3).

La regla general es que a mayor activación, habrá más liberación de cannabinoides y más actividad en los receptores correspondientes. Este es el caso para los receptores TRPV1 y CB1/2 en la Figura 4, sin embargo en el caso de mTOR, la actividad disminuye cuando aumenta la dosis de cannabinoides. Hasta la fecha, se han descrito 18 endocannabinoides que se unen a receptores cannabinoides. Un receptor cannabinoide puede tener diferentes dianas (como ocurre por ejemplo

con CB1/2). A esto lo llamamos divergencia. De forma contraria, diferentes receptores cannabinoides pueden tener las mismas dianas y a su vez diferentes dianas pueden tener influencia en un mismo proceso (por ejemplo, producir energía en la mitocondria). A esto lo llamamos convergencia. Con 18 endocannabinoides, 32 cannabinoides provenientes de la planta del cannabis, 42 receptores cannabinoides (ver abajo) y las convergencias/divergencias explicadas, el sistema cannabinoide forma una red de miles de interacciones biológicas que mantienen la vida bajo un cuidadoso control.

Las mitocondrias, las centrales de energía de las células, junto con el retículo endoplasmático, la fábrica de proteínas de las células, son las principales dianas de muchos de los componentes del sistema endocannabinoide.

Todas las señales que llegan del sistema endocannabinoide informan a la célula sobre su estado energético y su potencial redox o estado de estrés.

El estado de energía se determina por el índice entre ATP, la molécula de energía ‘cargada’, y el ADP, la molécula de energía ‘descargada’. El potencial redox se determina a través del índice de reducción-oxidación de los elementos en la célula. Los elementos oxidados causan daños a la célula y pueden incluso producir mutaciones y daños en el ADN. Los antioxidantes que incluimos en nuestra dieta previenen estos daños, y casualmente, los cannabinoides son los mejores antioxidantes que podemos encontrar en la naturaleza.

Cuando los niveles de ATP son altos, los niveles de ADP son bajos y el potencial redox está equilibrado, el núcleo de la célula interpreta que todo está bien y puede continuar con lo que esté haciendo (dividirse, crecer, etc).

El sistema endocannabinoide protege las funciones vitales más importantes del organismo.

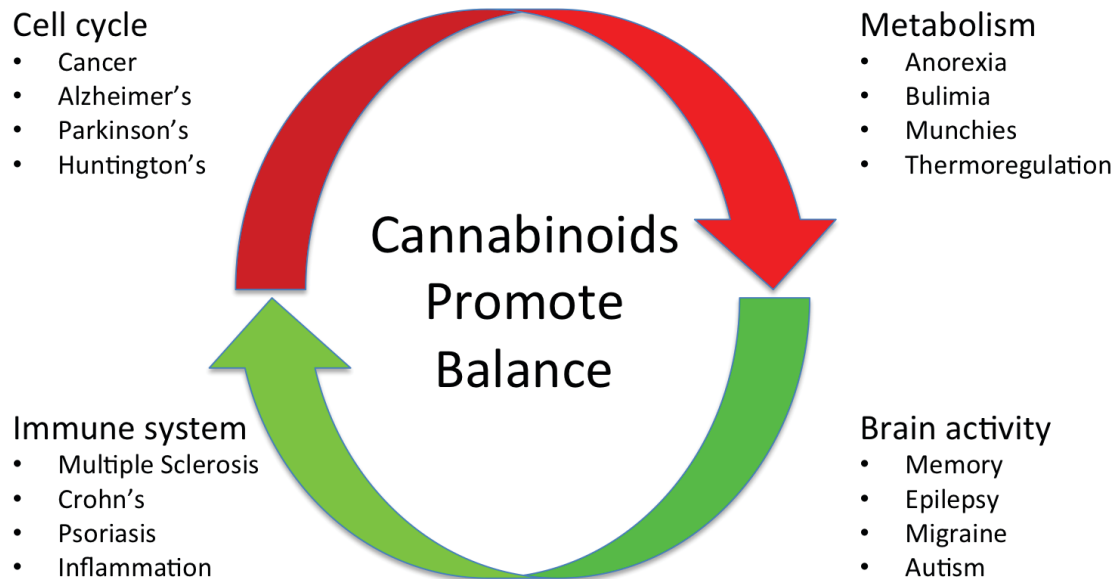


Figura 1

¿Qué son los cannabinoides?

CANNABINOIDS, TERPENES AND THEIR PLACE IN OUR METABOLIC WEB

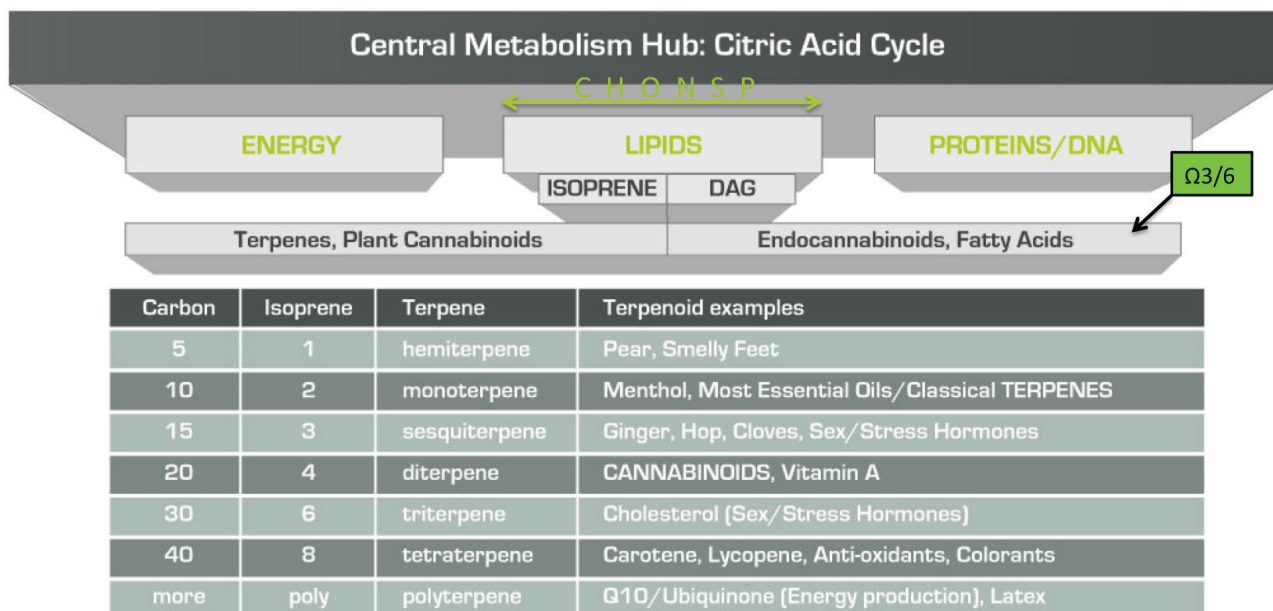


Figura 2

¿Cómo funcionan los cannabinoides?

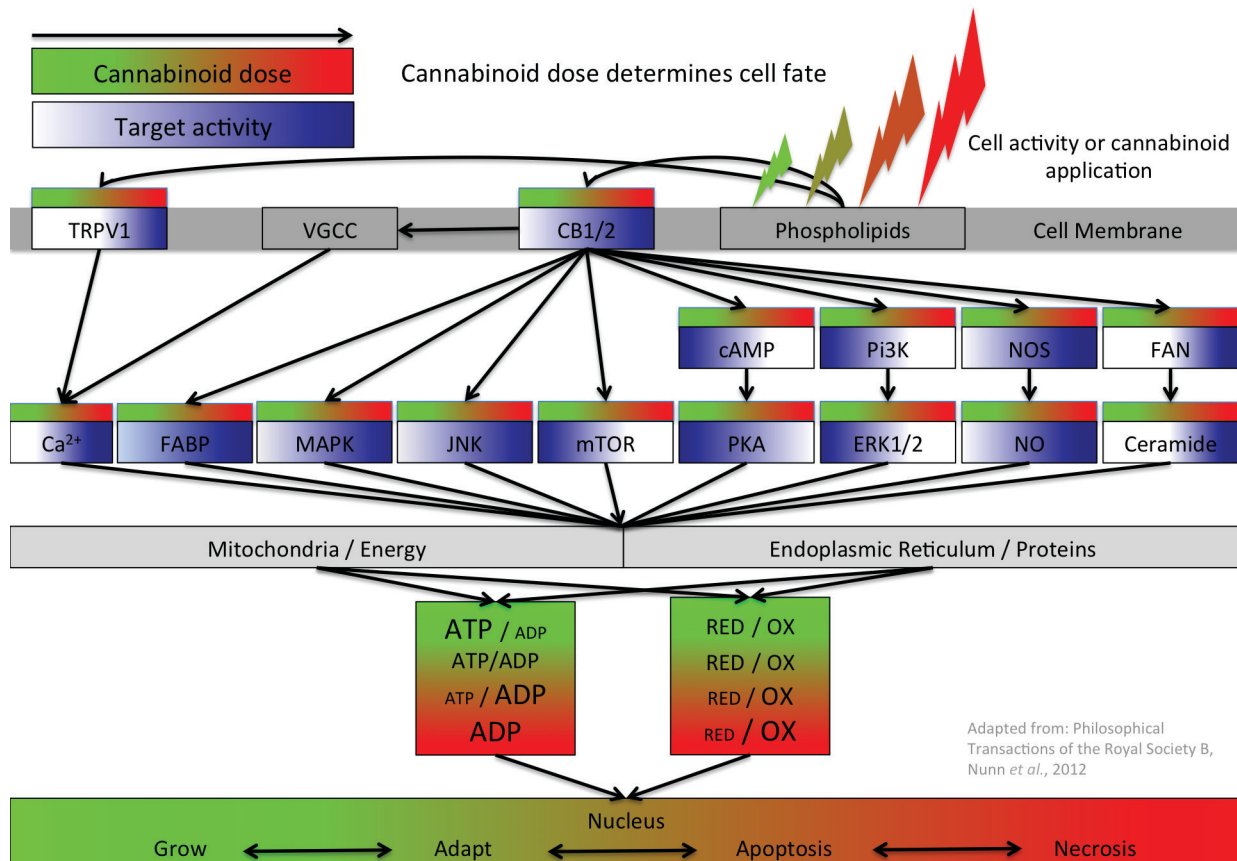


Figura 3

Los cannabinoides pueden tratar síntomas e incluso curar enfermedades

- | | | |
|---------------------|------------------------------|---|
| 1. Adicciones | 15. Enfermedad de Crohn | 28. Resaca de MDMA |
| 2. TDAH | 16. Cistitis | 29. Migraña |
| 3. SIDA | 17. Depresión | 30. Esclerosis Múltiple |
| 4. Alzheimer | 18. Diabetes | 31. Obesidad |
| 5. Anorexia | 19. Eczema | 32. TOC |
| 6. Ansiedad | 20. Epilepsia | 33. Dolor |
| 7. Artritis | 21. Glioblastoma | 34. Parkinson |
| 8. Autismo | 22. Enfermedad de Huntington | 35. Cáncer de Próstata |
| 9. Cáncer de Vejiga | 23. Hipoxia-isquémica | 36. Psoriasis |
| 10. Cáncer de Hueso | 24. Insomnio | 37. Psicosis y Esquizofrenia |
| 11. Cáncer de Mama | 25. Síndrome de Klinefelter | 38. Trastorno de Estrés Post-Traumático |
| 12. Bulimia | 26. Leucemia | 39. Infarto cerebral |
| 13. Cáncer Cervical | 27. Malaria | 40. Tinnitus |
| 14. EPOC | | 41. Síndrome de Tourette. |

Figura 4

Cuando los niveles de ATP están equilibrados con los de ADP de la misma forma que el potencial redox, las señales que recibe el núcleo de la célula son interpretadas como estrés moderado. A esto lo llamamos estrés oxidativo. La célula responderá adaptando lo que esté haciendo hasta que vuelva a haber luz verde.

Cuando los niveles de ATP son bajos, los de ADP son altos, los elementos reducidos son bajos y los oxidados son altos, entonces la señal que recibe el núcleo de la célula es interpretado como como estrés alto. La célula responderá iniciando un proceso autónomo de suicidio programado llamado apoptosis. A través de la apoptosis, una célula se sacrifica por el bien del sistema (por el bien del organismo).

Cuando los niveles de estrés oxidativo son muy altos, no hay energía disponible (no hay ATP) y solo queda ADP. Además, los elementos oxidados sobrepasan los elementos reducidos. En ese caso, la célula ha sobrepasado la apoptosis y el sistema inmune tiene que intervenir para destruir la célula sobre-estresada.

Los receptores cannabinoides involucrados y las consiguientes cascadas bioquímicas pueden depender de la situación fisiológica o en la enfermedad específica, pero en general así es como funciona el sistema endocannabinoide¹.

Los cannabinoides pueden tratar síntomas e incluso curar enfermedades

El uso terapéutico de los cannabinoides se remonta miles de años atrás a lugares como la India o China, donde el cánnabis era recomendado para tratar la malaria, la disentería, el constipado, el insomnio, la falta de apetito, el dolor reumático y el dolor menstrual.

Desafortunadamente, gran parte de la evidencia terapéutica de los cannabinoides es anecdótica y

no está respaldada por la metodología científica. Sin embargo, ahora existe una gran cantidad de datos científicos que apoyan el uso terapéutico de los cannabinoides.

Hasta la fecha, existe evidencia científica del potencial terapéutico de los cannabinoides para muchas enfermedades y/o trastornos (Figura 4). Entre ellas se incluyen algunas enfermedades que no sólo son graves para la salud, sino que también cuentan con un alto impacto socioeconómico en el mundo desarrollado: La enfermedad de Alzheimer, el cáncer, la depresión, la diabetes, la epilepsia, la obesidad, el dolor crónico, etc. Para una descripción más detallada puede visitar la siguiente web: (en inglés)
<http://www.ghmedical.com/diseases-2>

La lista de enfermedades tiende a crecer ya que cada enfermedad categorizada como desequilibrio de la división celular, metabólica, del sistema inmune o de la actividad cerebral, es potencialmente candidata para obtener beneficios de una terapia cannabinoide.

Sorprendentemente, la mayoría de la evidencia científica de los cannabinoides se basa en el THC y el CBD. El THC, cannabinoide por excelencia, es conocido por estimular el apetito, reducir el dolor e inducir somnolencia y amnesia. Además, el THC puede detener la división de las células cancerígenas y detener la degradación de las células cerebrales en pacientes con Alzheimer. Curiosamente, a pesar de que el THC normalmente induce pérdida de memoria en usuarios recreativos de cannabis, puede mejorar la memoria en pacientes con demencia. Esto nos desvela algo muy importante: el efecto de los cannabinoides depende del individuo y de la situación. En resumen, el THC es el principal cannabinoide psicoactivo, pero tiene también un interesante potencial terapéutico.

¹ Adaptación: Philosophical Transactions of the Royal Society B, Nunn et al., 2012

El CBD es una versión un poco menos interesante que el THC en lo que se refiere a las propiedades terapéuticas. Sin embargo, el CBD no es psicoactivo. De hecho, el CBD contrarresta los efectos del THC, previniendo que los pacientes experimenten los efectos psicoactivos y, por tanto, incrementado el valor terapéutico del THC. Esto además demuestra que los cannabinoides pueden usarse de forma combinada para poder modular el efecto deseado.

Cannabinoides ‘huérfanos’ con funciones desconocidas

Además del THC y el CBD, existen otros 30 cannabinoides de la planta del cannabis que han sido descritos y que activan al menos uno de los 42 receptores cannabinoides en el cuerpo humano (Figuras 5 y 6). Las propiedades de estos cannabinoides son prácticamente desconocidas. Sin embargo, estos cannabinoides probablemente tienen valor terapéutico ya que los extractos de cannabis (que contienen todos los cannabinoides en cantidades variables) muestran mejores resultados clínicos que los cannabinoides administrados de forma aislada. Esto sugiere la existencia de otros cannabinoides con funciones desconocidas que pueden aumentar la sinergia entre cannabinoides (ver abajo).

La razón por la que no se sabe prácticamente nada sobre los cannabinoides huérfanos es porque su disponibilidad es escasa y en muy bajas cantidades como para poder ser investigados o como para poder usarse con fines terapéuticos. Irónicamente, esto podría ser el resultado de la crianza selectiva; desde que el cannabis fue prohibido por las Naciones Unidas en 1937, cualquier criterio de crianza selectiva que no fuese el criterio de uso recreativo se quedó obsoleto. Como resultado, cualquier variedad de cannabis disponible en el mercado tiene niveles altos en THC y bajos en cualquier otro cannabinoide.

Para poder explorar todo el potencial terapéutico del cannabis, los cannabinoides huérfanos deberían aislarse y purificarse para poder ser analizados. GH Medical tiene acceso único a variedades de cannabis originales que no han sido cultivadas bajo la presión de la crianza selectiva para aumentar los niveles de THC, por lo que esperamos encontrar niveles relativamente más altos de otros cannabinoides.

Clases de receptores cannabinoides

De la misma forma que existen más cannabinoides a parte del **THC**, existe más de un receptor cannabinoide. Hasta la fecha, se han encontrado 42 receptores que son activados, bloqueados o modulados por cannabinoides. Estos receptores se dividen en 10 clases (Figura 6).

La primera clase, la de los receptores cannabinoides “verdaderos”, consta de dos receptores. El receptor **CB1** se expresa mayoritariamente en el cerebro, pero también puede encontrarse en el resto del cuerpo. A pesar de que CB1 puede mediar en muchas funciones celulares, es principalmente conocido por su función de retroalimentación negativa en la actividad cerebral: Supresión de la excitación/inhibición inducida por despolarización. En pocas palabras, cuando una neurona activa a otra, la neurona activada liberará un endocannabinoide que reducirá la probabilidad de que vuelva a ser activada por la misma neurona otra vez. Como resultado, las conexiones que son fuertes (que se activan más a menudo) se volverán más débiles, mientras que las conexiones más débiles tendrán la posibilidad de volverse más fuertes. Este factor ‘democratizante’ podría ser el motivo por el que los consumidores de cannabis suelen declarar problemas para recordar cosas, mientras que por otra parte declaran tener más creatividad, inspiración y capacidades asociativas.

Cannabinoides 'huérfanos' con funciones desconocidas

1	CBV	10	THCA	19	8-OH-CBN
2	THCV	11	THCVA	20	CBV
3	CBC	12	11-OH- Δ 9-THC	21	6,7-epoxy-CBG
4	CBG	13	11-COOH- Δ 9-THC	22	5-metoxo-CBG
5	CBN	14	10- α -OH-THC	23	4-OH-5-acetoxo-CBG
6	CBDA	15	Cannabiripsol	24	Cannabichromanone B
7	CBGA	16	10- α -OH-HexaHC	25	Cannabichromanone C
8	CBDV	17	Δ 8THC	26	Cannabichromanone D
9	CBGV	18	10- α -OH- Δ 8THC		

Figura 5

Clases de receptores cannabinoides

Estos receptores se dividen en 10 clases

True: CB1 CB2	Orphan: GPR55 GPR119 GPR18 GPR30	Nuclear: PPAR α PPAR β/δ PPAR γ	TRPs: TRPV1 TRPV2 TRPV3 TRPV4 TRPA1 TRPM8
Ca²⁺-channels: L-type N-type P/Q-type T-type	K⁺-Channels: K-ATP TASK-1 TASK-3 TREK-1 Kv1.2 Kv1.5 Kv3.1 Kv4.3	Serotonin: 1a 2a 3	Other: nAChRs GlyRs NMDARs α 2
Na⁺-Channels: Nav1.1 Nav1.2 Nav1.5		Opioid: μ δ	

Figura 6

El receptor **CB2** se expresa principalmente en el sistema inmune pero también puede encontrarse en el resto del cuerpo humano. Como el **CB1**, **CB2** tiene diferentes funcionalidades, pero la más conocida es su capacidad de suprimir, incrementar o modular el sistema inmune y las reacciones inflamatorias.

Tanto **CB1** como **CB2** son receptores acoplados a proteínas G (**GPRs**). Los **GPRs** son una familia de proteínas que controlan un amplio abanico de funciones celulares críticas, como la división celular y el metabolismo. La capacidad de interferir en estos procesos explica por qué los cannabinoides tienen un potencial terapéutico tan amplio.

La segunda clase de receptores cannabinoides son los 'huérfanos', que son también **GPRs**. A estos receptores los llamamos 'huérfanos' debido a que todavía no se sabe a ciencia cierta cuáles son sus principales funciones. Lo que sabemos es:

GPR18 está involucrado en la muerte programada de las células y en las respuestas inmunes.

GPR30 está involucrado en el cáncer de mama y de próstata e interacciona con el CBD a través de un mecanismo desconocido.

GPR55 está involucrado en la división y el crecimiento celular.

GPR119 está involucrado en la secreción de insulina y en la ingesta de alimentos.

La tercera clase de receptores cannabinoides son los receptores 'nucleares'. Los receptores nucleares están involucrados en la regulación de los genes y son esenciales para la diferenciación celular y el metabolismo.

El receptor **PPARα** está involucrado en el

metabolismo de lípidos y en procesos de neuroprotección.

PPARγ está involucrado en la regulación de las grasas, de la sensibilidad a la insulina y de los procesos inflamatorios.

PPARβ/δ se expresa en el cerebro, en los tejidos grasos y en la piel. Sin embargo, el mecanismo de interacción con los cannabinoides es desconocido.

La cuarta clase de receptores cannabinoides son los receptores de potencial transitorio (**TRPs**). Los **TRPs** están involucrados en la regulación de los sentidos como la visión, el dolor, la temperatura, la presión y el gusto.

TPRV1, 2, 3 y 4 están involucrados en la regulación térmica del cuerpo, en la detección del dolor y...en el sabor Vainilla.

TRPA1 está involucrado en la detección del dolor, del frío y del estiramiento de los músculos.

TRPM8 tiene un papel todavía no especificado en la percepción general de los sentidos.

Para las demás clases de receptores cannabinoides el término receptor se usa libremente para referirse a cualquier elemento o evento que interaccione con un cannabinoide seguido de una función específica.

Estos receptores pueden ser receptores de neurotransmisores y canales iónicos que forman parte de la maquinaria central del cerebro; canales de calcio, canales de sodio, canales de potasio, receptores de serotonina, receptores opioides, receptores de acetilcolina, glicina, glutamato y adrenalina.

Debido a que estos receptores están ligados a funciones cerebrales, su interacción con los

² Los valores de activación de los receptores han sido extraídos de la literatura científica. Para una justificación completa, ver (en inglés): <http://www.ghmedical.com/endocannabinoid-system/> Los valores de THC han sido adaptados de: Huestis, M.A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem. Biodivers. 4, 1770–1804. Los valores de CBD nunca se han comprobado, pero han sido extrapolados de los valores de THC y las estimaciones de los niveles de CBD en las muestras de cannabis disponibles en el mercado.

cannabinoides ofrece un inmenso potencial terapéutico. De hecho, los cannabinoides ofrecen también potencial terapéutico en trastornos neurológicos y neuropsicológicos como la epilepsia, la migraña, el autismo, la depresión o los trastornos psicóticos. A pesar de que los resultados hasta ahora puedan ser ambiguos, no debemos olvidar de que acabamos de empezar a investigar con los cannabinoides y que falta mucho por descubrir.

La lista de receptores cannabinoides tendrá, con toda seguridad, actualizaciones en el futuro. Sin embargo, ya podemos vislumbrar que el sistema endocannabinoide consta de un gran abanico de receptores que regulan diversas funciones críticas en el cuerpo humano y que el potencial terapéutico de los cannabinoides puede ser más amplio de lo que pensamos.

Fumar cannabis tiene un potencial terapéutico limitado; se necesitan concentrados

La mayoría de los pacientes que usan cannabis medicinal prefieren fumar cannabis como vía de administración. Esto probablemente se deba a que así es fácil de administrar y los efectos son relativamente rápidos. Por lo tanto, vamos a echar un vistazo a lo que ocurre cuando alguien fuma cannabis (Figura 7). En el panel superior, las barras rojas representan receptores que pueden ser activados por el THC. En el eje vertical se representa el rango fisiológico de niveles de cannabinoides que se pueden encontrar en el cuerpo humano. La franja vertical de color rojo semitransparente representa los niveles de THC que se esperan alcanzar cuando se alcanza la concentración máxima. Los niveles que se alcanzan después de 10 minutos se representan en la parte alta de la franja, los niveles después de media hora se representan en la línea roja central y los niveles después de dos horas se representan en la parte baja de la franja. Cuando

una barra roja vertical (receptor) no alcanza la franja roja horizontal (nivel de THC), significa que el receptor estará activado por un periodo de tiempo prolongado después de fumar cannabis. Esto sucede, por ejemplo, con el receptor GPR55. Cuando una barra roja termina en la franja roja, significa que el receptor estará activado cuando se fume cannabis, siempre que los niveles de THC estén por encima de la barra. Esto sucede, por ejemplo, con el receptor CB1.

Cuando una barra roja termina por encima de la franja roja, significa que el receptor no se activará cuando se fuma cannabis. Esto sucede, por ejemplo, con el receptor TRPV3.

En el caso del THC, 8 de 18 receptores no se activarán nunca mientras la vía de administración de cannabis sea la vía fumada. En el caso del CBD, no se activa ningún receptor después de fumar cannabis².

Esto nos muestra un dato muy importante sobre los cannabinoides: fumar cannabis puede ser efectivo para tratar ciertas patologías, pero no para todas. Por tanto, para alcanzar por completo el potencial terapéutico de los cannabinoides necesitamos extracciones con altas concentraciones de cannabinoides. Además, fumar no es la vía de administración más efectiva y se deberían explorar otras alternativas.

Matriz de activación Cannabinoide – Receptor para combinaciones óptimas de cannabinoides

Tras describir el perfil de activación de cada receptor cannabinoide, hemos juntado todos los datos y hemos creado la Matriz de Activación Cannabinoide-Receptor (Figura 8)³.

En el eje X, desde la parte delantera hasta la izquierda, tenemos todos los cannabinoides de la planta (THC, CBD, etc.) junto a todos los endocannabinoides (NarGly, 2OG, etc.)

³ La Matriz de Activación Cannabinoide-Receptor ha sido extraída de un metaanálisis con datos recogidos de diferentes estudios. Como los estudios no usan la misma metodología, debemos ser cautos con la interpretación del gráfico. Sin embargo, la idea principal es que la mayoría de los receptores cannabinoides se activan con diferentes cannabinoides a diferentes niveles y, por tanto, combinaciones específicas con diferentes cannabinoides se pueden usar para buscar efectos específicos.

Fumar cannabis tiene un potencial terapéutico limitado; se necesitan concentrados

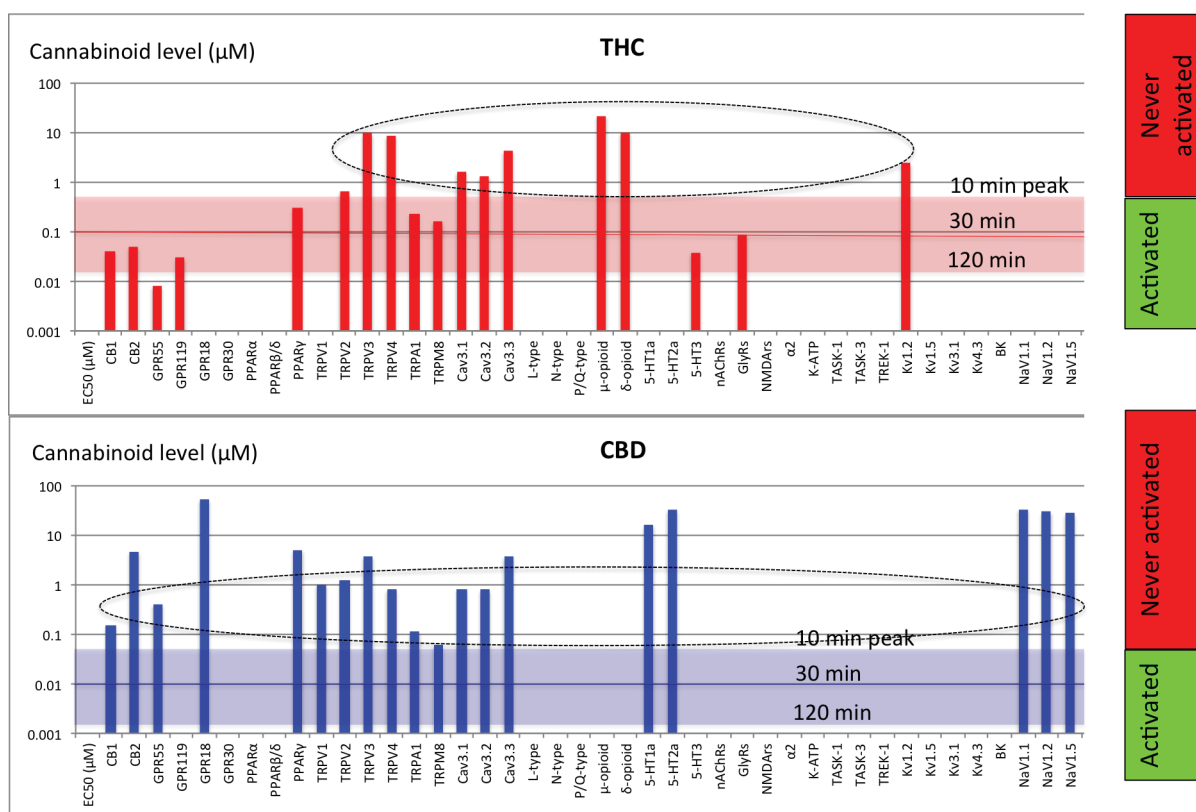


Figura 7

Matriz de activación Cannabinoide – Receptor para combinaciones óptimas de cannabinoides

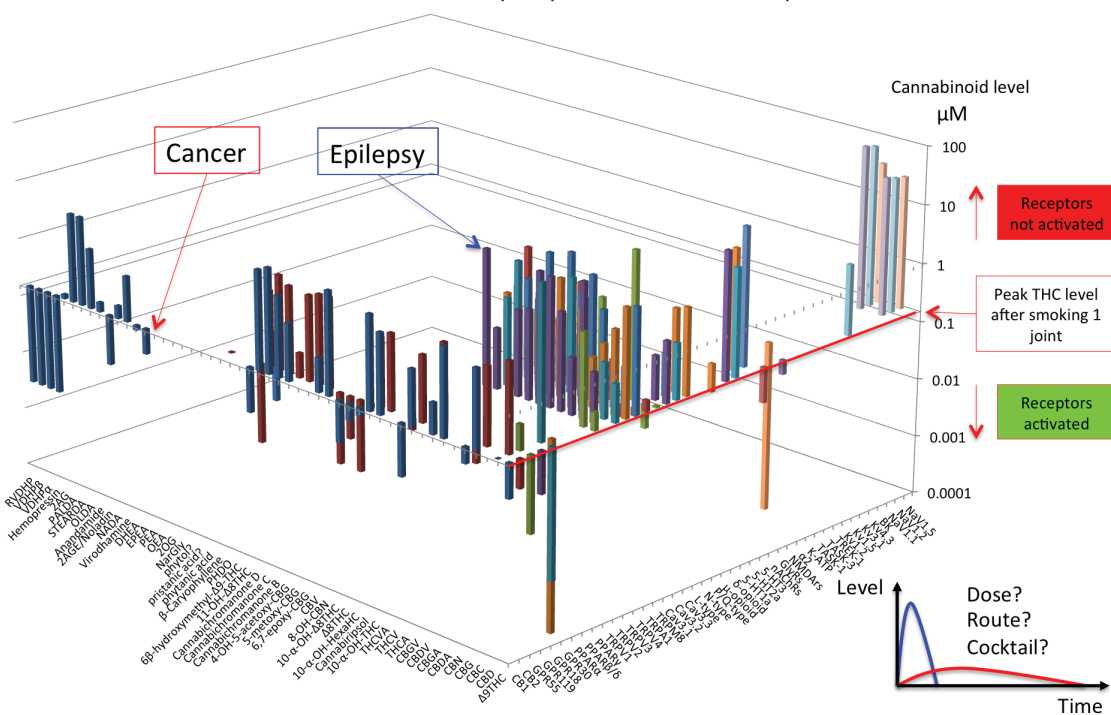


Figura 8

que afectan de alguna forma a los receptores cannabinoides.

En el eje Y, desde la parte delantera hacia la derecha, tenemos todos los receptores cannabinoides conocidos que pueden ser modulados por cualquiera de los cannabinoides conocidos.

En el eje Z, desde 0.0001 hasta 100 μM (micromolar), tenemos el rango fisiológico de las concentraciones de cannabinoides que actúan en los receptores.

La línea roja en el eje Y indica la concentración máxima de THC tras fumar un cigarro de cannabis (correspondiente a la parte superior de la franja roja de la figura 7). Si dibujamos un plano virtual a través del gráfico a la altura de la línea roja, cualquier barra que apunte hacia arriba representa un receptor que no llega a activarse en esa concentración específica de cannabinoide. Cualquier barra que apunte hacia abajo representa un receptor que sí que se activa.

Lo que podemos ver es que a un nivel específico (concentración máxima de THC tras fumar un cigarro de cannabis), la mayoría de los receptores no se activan por el resto de cannabinoides. No debemos olvidar que la mayoría de los productos cannábicos disponibles suelen tener concentraciones muy altas de THC y muy bajas de cualquier otro cannabinoide. De hecho, el resto de cannabinoides suelen tener niveles de 10 a 100 veces más bajos que el THC. Si dibujásemos un plano alrededor de 0.01 o 0.001 veríamos que prácticamente ningún receptor se activa. Esto implica que fumar un cigarrillo de cannabis podría activar unos pocos receptores a través del THC, pero que la gran mayoría de interacciones cannabinoide-receptor requieren niveles de cannabinoides mucho más altos y por tanto otras vías de administración.

La Matriz de Activación Cannabinoide-

Receptor nos muestra que diferentes receptores cannabinoides se activan de forma diferente por diferentes cannabinoides en diferentes niveles. También sabemos que diferentes receptores pueden ser relevantes en múltiples funciones biológicas. Por tanto, para tratar el cáncer, necesitaríamos una combinación de cannabinoides totalmente distinta que la que necesitaríamos, por ejemplo, para tratar la epilepsia.

Los datos usados en este gráfico provienen de diferentes estudios que han usado metodologías distintas, lo cual nos lleva a que interpretar los resultados de esta matriz es todavía más difícil. Además, muchas de las posibles interacciones entre cannabinoides y receptores están todavía en blanco. Esto puede deberse a que dichas interacciones no existen o a que todavía no han sido analizadas.

Como primer paso para descubrir el potencial terapéutico completo de los cannabinoides, la Matriz de Activación Cannabinoide-Receptor debería reconstruirse con métodos estandarizados. Una vez que se haga, la matriz puede ser útil para formular las combinaciones más idóneas de cannabinoides para cada enfermedad.

Vía de administración

Además de seleccionar la combinación de cannabinoides apropiada, la vía de administración es también importante para diseñar un tratamiento eficiente para cualquier enfermedad (Figura 9).

Fumada

Como ya hemos comentado, fumar cannabis podría servir para tratar ciertos trastornos o enfermedades, pero deja muchos receptores sin activar. Por lo tanto, para algunas enfermedades, no es una vía de administración posible. Además, cuando se fuma, el cannabis pierde alrededor del 30% de los cannabinoides debido a las altas temperaturas que alcanzan los cigarrillos.

El efecto es rápido y su duración es breve.

Oral

Cuando los cannabinoides se administran vía oral (se comen o se tragan), los efectos tardan más en aparecer, en llegar al pico máximo y en desaparecer. Sin embargo, los cannabinoides se juntarán primero con el ácido gástrico y se metabolizarán en el hígado, lo cual limita su biodisponibilidad⁴.

Sublingual

Cuando los cannabinoides se administran vía sublingual (o a través de cualquier mucosa bucal), la biodisponibilidad se multiplica por dos y los efectos llegan antes que cuando se administran vía oral.

Tópica

Cuando los cannabinoides se administran vía tópica, tardan horas en hacer efecto pero éste puede durar hasta varios días. Ocurre de forma similar cuando se administran vía rectal o vaginal. La administración tópica es de efecto lento, duración larga y, principalmente, no produce efectos psicoactivos.

Nasal

Los cannabinoides también pueden administrarse por vía nasal con un spray y el efecto puede aparecer al cabo de unos segundos. Por tanto, existen diferentes vías de administración dependiendo de los efectos que se quieran alcanzar.

Ensayos Clínicos

Una vez que tanto el combinado de cannabinoides como su vía de administración se han seleccionado de forma eficiente para tratar un trastorno o enfermedad específica, solo falta poder analizar su efecto en humanos a través de los ensayos clínicos. El objetivo de GH Medical es organizar ensayos clínicos para cada enfermedad. Hasta que hayamos actualizado la Matriz de Activación Cannabinoide-Receptor, la única distinción que podemos hacer entre las distintas combinaciones de cannabinoides es si son psicoactivas o no; el THC es el principal componente psicoactivo del cánnabis y a la vez el cannabinoide con mayor valor terapéutico. Por lo tanto, un extracto de cánnabis que tiene niveles altos de THC se puede usar de forma recreativa y de forma terapéutica, pero tiene el riesgo de producir efectos psicoactivos.

Si un paciente solo busca el efecto terapéutico de los cannabinoides sin el efecto psicoactivo, puede añadir CBD para anular o reducir los efectos psicoactivos del THC sin interferir en los efectos terapéuticos de este.

También se podrían usar combinados de cannabinoides que no incluyan cannabinoides psicoactivos a pesar de que, en principio, serían menos efectivos en muchas enfermedades ya que sus efectos terapéuticos son menores que los del THC.

Perspectiva

Los cannabinoides son revolucionarios incluso desde una perspectiva biológica: La regla general de la evolución es usar la energía de forma eficiente, matar cualquier organismo que no pertenezca a nuestro cuerpo y maximizar nuestras funciones cerebrales.

⁴ La biodisponibilidad es una medida del porcentaje de la sustancia biológicamente activa que está disponible para una reacción. Por definición, la administración intravenosa tiene un 100% de biodisponibilidad y cualquier otra vía de administración se compara con esta.

Vía de administración

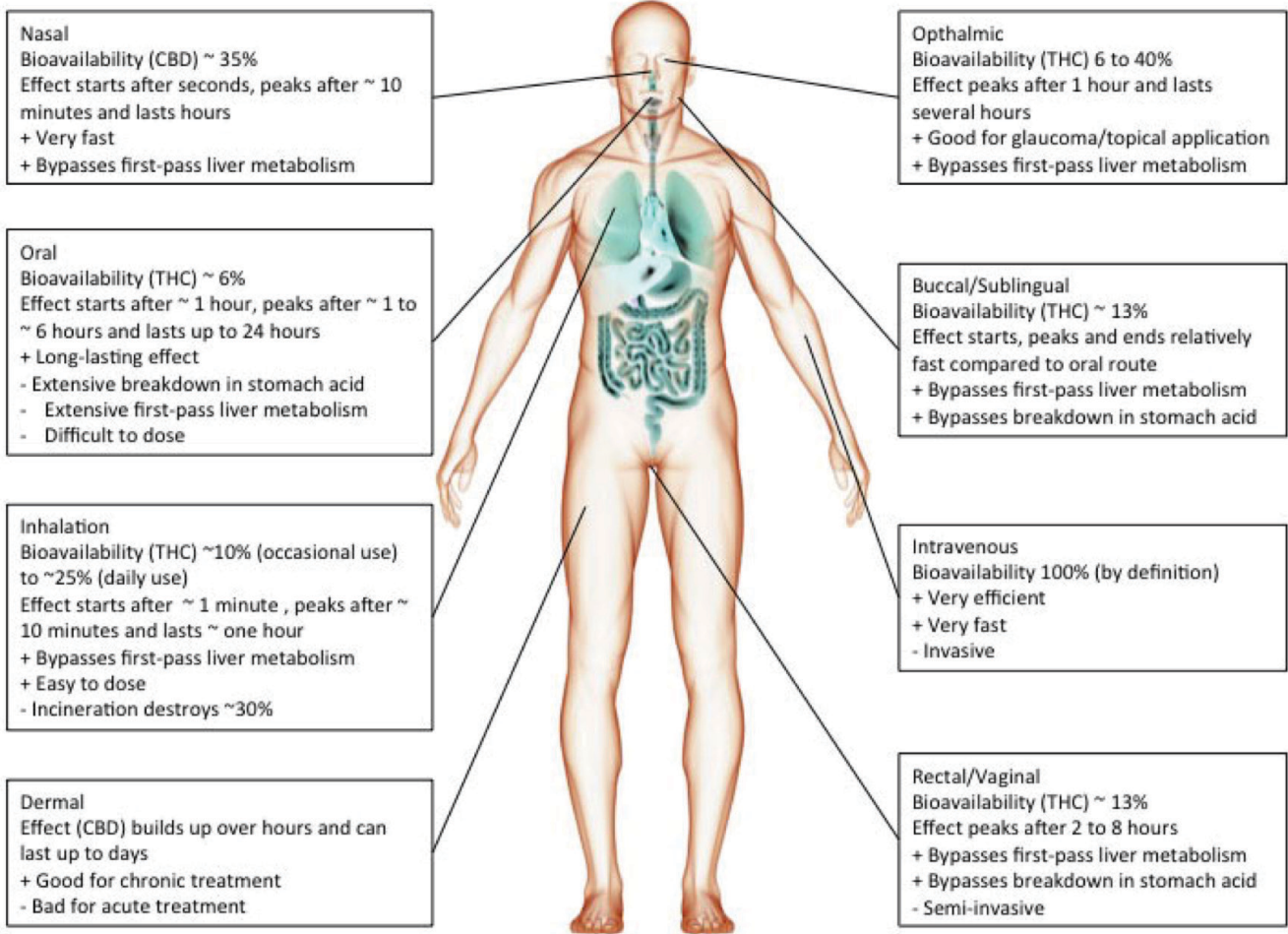


Figura 9

La eficiencia energética nos permite almacenar comida extra, incrementando nuestras reservas de grasa.

La eficiencia energética causa que el control genético sobre la división celular decaiga con la edad, causando cáncer, Alzheimer, etc.
 Un sistema inmune demasiado estricto que mate cualquier organismo no reconocido puede causar

daños colaterales como esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable o inflamación. Finalmente, nuestros cerebros altamente desarrollados y eficientes han desarrollado errores como el autismo, la epilepsia, la depresión y la psicosis.

Los cannabinoides flexibilizan este estricto mecanismo de eficiencia en nuestro metabolismo, en nuestro sistema inmune y en nuestro cerebro.

Los cannabinoides (y nuestro sistema endocannabinoide) parecen cambiar el foco de nuestro metabolismo renunciando a un estado de máxima eficiencia energética (preparado para un crecimiento óptimo) en pro de un estado de mantenimiento corporal óptimo. Este tipo de adaptación no sería viable desde una perspectiva evolutiva, sin embargo, es viable en la actual sociedad occidental donde el acceso a la comida no está limitado y donde se tiende a morir de obesidad y otros problemas relacionados a nuestra dieta.

Es posible que el exceso de energía obtenido del bloqueo de almacenamiento de grasas se use para incrementar el mantenimiento celular. Esto podría flexibilizar la carga impuesta en el cerebro y en el sistema inmune para mejorar nuestra salud mental y corporal. Para poder poner a prueba este paradigma, necesitamos más investigación para actualizar la Matriz de Activación Cannabinoide-Receptor para poder determinar qué funciones tiene cada cannabinoide en cada tipo de célula. Sólo entonces podremos desarrollar combinaciones de cannabinoides que puedan llevarnos a curar enfermedades.

Sobre el autor:

El Dr. Joost Heeroma es investigador biomédico con un Máster en Fisiología Médica y Neurobiología y un Doctorado en Genómica Funcional. Joost está especializado en homeostasis; una serie de mecanismos de retroalimentación biológica que mantienen el cuerpo en equilibrio y lejos de las enfermedades.

Durante su tesis del Máster, Joost estudió la red genética que controla la división celular y que protege al cuerpo de la degeneración y el cáncer. Durante su tesis de Doctorado, Joost estudió como la actividad cerebral se autoregula a través de controles de retroalimentación en las estructuras cerebrales (Heeroma et al., 2003, 2004; Verhage et al., 2000). Durante su investigación postdoctoral, Joost estudió como el cerebro emplea mecanismos de prealimentación y retroalimentación para encriptar memorias y como las mutaciones que cambian la retroalimentación negativa en el cerebro causan enfermedades como la epilepsia (Heeroma et al., 2009; Lamsa et al., 2005, 2007).

Más tarde, Joost empleó estos conocimientos para desarrollar terapia genética para la epilepsia (Walker et al., 2013; Wykes et al., 2012). Ahora, Joost estudia el que posiblemente es el mayor grupo de reguladores de retroalimentación: los cannabinoides. Joost es el propietario de Heeroma Biotechnology Consultancy y el Director Científico de GH Medical.

References:

- Heeroma, J.H., Plomp, J.J., Roubos, E.W., and Verhage, M. (2003). Development of the mouse neuromuscular junction in the absence of regulated secretion. *Neuroscience* 120, 733–744.
- Heeroma, J.H., Roelandse, M., Wierda, K., van Aerde, K.I., Toonen, R.F.G., Hensbroek, R.A., Brussaard, A., Matus, A., and Verhage, M. (2004). Trophic support delays but does not prevent cell-intrinsic degeneration of neurons deficient for munc18-1. *Eur. J. Neurosci.* 20, 623–634.
- Heeroma, J.H., Henneberger, C., Rajakulendran, S., Hanna, M.G., Schorge, S., and Kullmann, D.M. (2009). Episodic ataxia type 1 mutations differentially affect neuronal excitability and transmitter release. *Dis. Model. Mech.*
- Lamsa, K., Heeroma, J.H., and Kullmann, D.M. (2005). Hebbian LTP in feed-forward inhibitory interneurons and the temporal fidelity of input discrimination. *Nat. Neurosci.* 8, 916–924.
- Lamsa, K.P., Heeroma, J.H., Somogyi, P., Rusakov, D.A., and Kullmann, D.M. (2007). Anti-Hebbian long-term potentiation in the hippocampal feedback inhibitory circuit. *Science* 315, 1262–1266.
- Verhage, M., Maia, A.S., Plomp, J.J., Brussaard, A.B., Heeroma, J.H., Vermeer, H., Toonen, R.F., Hammer, R.E., van den Berg, T.K., Missler, M., et al. (2000). Synaptic assembly of the brain in the absence of neurotransmitter secretion. *Science* 287, 864–869.
- Walker, M.C., Schorge, S., Kullmann, D.M., Wykes, R.C., Heeroma, J.H., and Mantoan, L. (2013). Gene therapy in status epilepticus. *Epilepsia* 54 Suppl 6, 43–45.
- Wykes, R.C., Heeroma, J.H., Mantoan, L., Zheng, K., MacDonald, D.C., Deisseroth, K., Hashemi, K.S., Walker, M.C., Schorge, S., and Kullmann, D.M. (2012). Optogenetic and Potassium Channel Gene Therapy in a Rodent Model of Focal Neocortical Epilepsy. *Sci. Transl. Med.*

En GH Medical investigamos cannabinoides, su papel endógeno en el cuerpo humano y su potencial para prevenir y tratar enfermedades.

Address: Keienbergweg 49, Amsterdam. NL

Tel: 0031207163834

E-mail: joost@ghmedical.com

