

# Sistema endokannabinoidearen funtzio periferikoak

*Ekaitz Agirregoitia, Naiara Agirregoitia*

Fisiologia Saila, Medikuntza eta Odontologia Fakultatea (UPV/EHU)

e.agirregoitia@ehu.es

Jasoa: 2013-02-27

Onartua: 2013-06-20

**Laburpena:** Kannabinoideen ezagupena izugarri handitu da azken urteetan. Animalia-ereduetan eta in vitro sistemetan egindako ikerketek argi utzi dute sistema kannabinoidea neuromodulatzaile garrantzitsuetakoa dela, izan ere, 1 motako kannabinoide-hartzailea (CB1) G proteinei loturiko hartzailerik ugariena da nerbio-sistema zentrolean. Hala ere, ezin daiteke ahaztu nerbio-sistema zentralaz gain beste ehun periferikoetan sistema kannabinoidearen eragina.

**Hitz-gakoak:** Kannabinoide, immunitate-sistema, sistema endokrinoa, CB1.

**Abstract:** The knowledge of cannabinoids has increased dramatically in recent years. Studies in animal models and in vitro systems have shown that the cannabinoid system is an important neuromodulatory system, in fact, cannabinoid-receptor type 1 (CB1) is one of the most abundant G protein-coupled receptor in the central nervous system. However, we cannot forget, as well as in the central nervous system, the influence of cannabinoid system in other peripheral tissues.

**Keywords:** Cannabinoid, immune system, endocrine system, CB1.

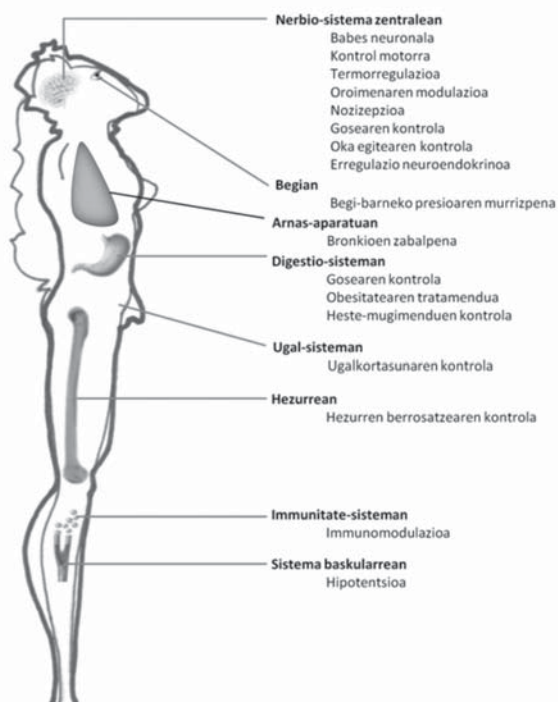
## 1. SARRERA

Kannabinoideen ezagupena izugarri handitu da azken urteetan. Sistema kannabinoidearen funtzioak ikertu dira animalia-ereduetan, in vitro sistemetan eta kannabisaren jai-giroko erabilerak sortutako efektuetan. Ikerketa horiek ondorioztatu dute neuromodulatzaile funtzioa dela sistema kannabinoidearen funtzio garrantzitsuetakoa; izan ere, 1 motako kannabinoide-hartzailea (CB1) G proteinei loturiko hartzailerik ugariena da nerbio-sistema zentrolean. Hala ere, sistema kannabinoidearen ekintza nerbio-sistema zentrolean gertatzeaz gainera, ehun periferikoetan ere deskribatu da. Hala ere, goseak edo nozizepzioak bezalako hainbat funtzioak erregulazio zentrala zein periferikoa dute [1].

**Laburdurak:** CB1, 1 motako kannabinoide-hartzailea; CB2, 2 motako kannabinoide-hartzailea; AEA, arakidonoil etanolamida; 2AG, 2-arakidonoilglicerola; PEA, N-palmitoil etanolamina; THC,  $\Delta^9$ -tetrahidrokannabinola; NAPE-PLD, N-arakidonoilfosfatidiletanolamina-fosfolipasa D; FAAH, gantz-azidoen amida hidrolasa; GnRH, hipotalamoko hormona gonadotropina-askatzailea; LH, hormona luteinizatzailea; T<sub>3</sub>, triiodotironina; T<sub>4</sub>, tiroxina; GPR, G proteinari loturiko hartzailea.

## 2. ERREGULAZIO SISTEMAK ETA SISTEMA KANNABINOIDEA

Sistema kannabinoidearen ekintza bizidunen erregulazio-sistemetan zein ehun periferikoetan deskribatu da (1. irudia). Geroz eta onartuago dago sistema kannabinoidea sistema modulatzailea dela, eta egun, esan daiteke sistema kannabinoideak gorputzeko hiru erregulazio-sistema nagusiei eragiten diela: neurotransmisio-sistemari (Barrondo eta kideek eta Morera eta kideek Ekaiako ale berezi honetan aurkeztu bezala), immunitate-sistemari eta sistema endokrinari.



**1. irudia:** Barne sistema kannabinoidearen funtzioa hainbat organotan (Arkaitz Carracedo Doktoreak utzitako irudia).

## **2.1. Immunitate-sistema**

Immunitate sisteman, 2 motako kannabinoide-hartzailearen (CB2) espresioa CB1 hartzailearena baino 10-100 aldiz handiagoa da. Hori dela-eta, ondorioztatu da CB2 hartzaileak garrantzi handia duela immunitate sisteman fisiologian. B linfzitoetan eta NK (natural killer) zeluletan gertatzen da espresio nagusia, baina monozitoek, neutrofiloek, T linfzitoek eta mastozitoek ere espresatzen dute CB2 hartzailea. Era berean, frogatu da linfzitoetan badaudela anandamida (AEA) endokannabinoidea eta N-arakidonoilfosfatidiletanolamina-fosfolipasa D (NAPE-PLD) eta gantz-azidoen amida hidrolasa (FAAH) entzima kannabinoideak.

Kannabinoideek, dosi altuetan, linfzitoen ugaritzea eteten dute eta kontzentrazio txikietan, aldiz, linfzitoen ugaritzeko gaitasuna handitzen dute. Era berean, kannabinoideek makrofagoen funtzioak inhibitzeko gaitasuna dute. Modulazio kannabinoide hori guztiz ulertzen ez den arren, argi dago CB2 hartzailearen aktibazioak immunitate funtzioa erregulatzen duela, zeren eta CB2 gabeko arratoietan ekintza immunomodulatzaileak desagertu egiten baitira [2].

Bestalde, immunitate-sistemaren zelula askok sortzen dituzten zitokinek (immunitate-erantzunean parte hartzen duten proteina disolbagarriak) alterazioak jasaten dituzte kannabinoideen efektuengatik. Horrela,  $\Delta$ 9-tetrahidrokannabinol (THC) kanpo kannabinoideak zelula-immunitateko zitokinen (hantura aldeko zitokinen) ekoizpena txikitzen du eta immunitate humoralareko zitokinen (hantura kontrako zitokinen) ekoizpena handitzen du. Hori dela-eta, ikusi da kannabinoideek hantura duten gaixotasunetan efektu onuragarriak dituztela [3].

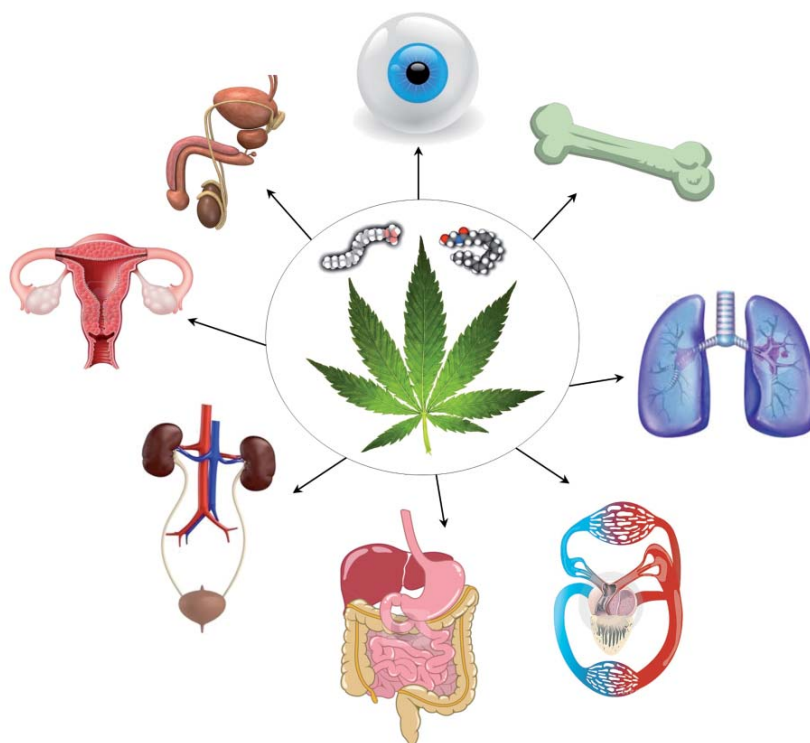
## **2.2. Sistema endokrinoa**

Neurotransmisioan gertatzen den bezala, orokorrean, inhibizioa da sistema endokannabinoidearen funtzio nagusia sistema endokrinoan. Besteak beste, hormona hauen alterazioa eragiten du: prolaktina, hazkuntza-hormona, sexu-hormonak [hipotalamoko gonadotropinen hormona askatzailea (GnRH), hormona luteinizatzailea (LH), testosterona eta obarioetako androgenuak] eta tiroideko hormonak [triiodotironina (T3) eta tiroxina (T4)] [4].

Izan ere, kannabinoideek hipotalamoan eta hipofisian eragiteaz gain, hipotalamo-hipofisi-gonada eta hipotalamo-hipofisi-tiroide ardatzak inhibitzen dituzte. Hala ere, hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatzaren kasuan, kannabinoideek eragindako inhibizioaz gain aktibazioa ere deskribatu denez, uste da kannabinoideek giltzurrun gaineko guruina ere zuzenean modula dezaketela [5].

Azken hipotesi hori oso garrantzitsua izan da kannabinoideen ikerkuntzan; izan ere, duela urte gutxi aurkitu zen kannabinoideek badutela zuzene-

nean ehun eta organo periferikoen funtzioak modulatzeko gaitasuna ere. Modulazio periferiko hori posiblea da ehun eta organo askotan (guztietan ez bada) sistema kannabinoidearen makinaria osoa (estekatzaileak, hartzaileak eta entzimak) ekoizten delako. Jarraian, aztertuko dugu kannabinoideek bestelako ehun, organo edota aparatuetan duten eragina (2. irudia)



**2. irudia:** Kannabinoideak organo periferikoetan.

### 3. BEGIA

Gizakien begi-ehunetan, AEA, 2-arakidonoilglizerola (2-AG) eta N-palmitoyl ethanolamina (PEA) estekatzaileen mailak neurtu izan dira gas-kromatografia bidez eta maila horiek begi-gaixotasunaren arabera aldatzen direla frogatu da [6]. Bestelako espezieen begi-ehunetan, besteak beste, zilio-gorputza, irisa, koroidea eta sare trabekularrean, ere aurkitu dira endokannabinoideak eta haien efektuak zehaztu dira [7]. Era berean, FAAH bi-

dezko AEAREN hidrolisia neurtuta dago txerri-irisean, geruza koroideetan, malko-guruinean eta ikusmen-nerbioan [8]. Gainera, ikusi da arratoiaren erretinan CB1 kannabinoide-hartzaileak daudela, eta neurri txikiago batean baita CB2 eta baniloide-hartzaileak ere [9].

Aspalditik jakina da marihuana erretzeak eragiten dituela korneako hodi-zabalkuntza (begien gorritzea) eta begi barneko presioaren jaitsiera [10]. THCK efektu horiek nerbio-sistema zentralaren bidez eragiten zituela uste zen arren, gaur egun ezaguna da kannabinoideek tokian tokiko jarduera ere badutela [11]. Oraindik mekanismoa ez da ondo ezagutzen baina markaketa bizia ikusi da humore urtsuaren ekoizpenean zein iraizketan parte hartzen duten guneetan [12] eta, beraz, humore urtsuaren iraizketa mekanismo hipotentsore nagusia egon litezkeela proposatu da. Bestalde, badirudi CB2-ak ez duela parte hartzen efektu horretan [13].

Oxidazio-estresa pairatzen duten erretinako gongoil-zeluletan, THC eta AEA gisako kannabinoideek eragin neurobabeslea izan lezaketela proposatu da [14]. Efektu hori CB1 hartzaileen bitartez gauzatzen da, bestelako bideak proposatu badira ere [15]. Era berean, ikusi da kannabinoideek ikusmen-nerbioaren gainean efektu baskular onuragarriak izan ditzaketela, zeren eta odol-hodien erlaxazioa eragiten baitute potasio-kannalen aktibazioa dela medio [16]. Eragin horiek guztiak direla-eta, kannabinoideak glaukomaren tratamendu topikorako erabil litekeela proposatu da [7].

#### 4. HEZURRA

Kannabinoideek eta haien hartzaileek funtzio garrantzitsua betetzen dute hezuraren metabolismoan. Besteak beste, frogatu da hezur-masa, hezur-galera eta hezur-zelulen funtzioak erregulatzen dituztela. 2AG eta AEA endokannabinoideak hezur-muinean eta barrunbe trabekularrean ekoizten dira [17]. AEA osteoblastoetan ekoizten da eta 2AG osteoblasto eta osteoklastoetan. CB1 hartzailea hezurak inerbatzen dituzten nerbio-zuntzetan agertzeaz gainera [18], hezur-muinaren immunitate-sistemako zeluletan [19], osteoblastoetan, osteoklastoetan eta hezur-muinetik eratorritako adipozitoetan aurkitu da [20]. Bestalde, CB2 eta G proteinari loturiko 55 hartzaileak (GPR55) osteoblasto, osteoklasto eta osteozitoetan ageri dira eta CB1 hartzailea baino maila altuagoetan [21, 22].

Ez da oso ondo ezagutzen nola eragiten dioten kannabinoideek hezur-zelulen aktibitateari. Badirudi, CB1 hartzaileak osteoblasto eta adipozitoen desberdintzapena erregulatzen duela, zelula barneko cAMP mailak modulatz [20]. CB2 hartzaileari dagokionez, aurkitu da honen agonistek osteoblastoei eragiten dietela Gi proteina-D1 ziklina eta ERK1/2 ardatzen bidez [23]. Gainera, CB1, CB2 eta GPR55 hartzaileek funtzio garrantzitsua dute osteoklastoen funtzioan eta hezur-birxurgapenean [24].

Kannabinoideek ere eginkizun garrantzitsua betetzen dute hezur-masa erregulatzen, egoera osasuntsuan zein gaixotasunean. Izan ere, CB1, CB2 edota GPR55 hartzaileren gabezia duten saguetan anormaltasunak ikusi dira hezur-masan [25]. Gainera, hezurreko hainbat gaixotasunetan likido sinobialeko endokannabinoideen mailak aldatzen dira [24]. Hala ere, oraindik ez da ezagutzen kannabinoideen erabilera egokia hezur-gaixotasunen aurkako tratamenduan [24].

## 5. ARNAS-APARATUA

Munduan gehien kontsumitzen den legez kanpoko droga kannabisa izan arren, harrigarria da ikustea kannabisak arnas-fisiologian duen eragina aztertzeke egin izan diren lanen eskasia. Gai honi buruz egindako lan gehienek kannabisa erretzeagatik birikan ager daitezkeen gaixotasunak aztertu dituzte, batez ere, minbizia. Horrez gain, kannabisak birikan sor dezakeen toxikotasuna ere aztertu da [26]. Arnas-aparatuko sistema kannabinoidearen makineriari erreparatuz, alboetako zeluletan CB1 hartzaileren mRNA aurkitu da [27]. Horren harira, giza birikan CB1 eta CB2 hartzailak ere aurkitu dira. Gainera, badirudi bi hartzailak gainespresatzen direla birika-adenokartzinometan [28]. Birika-zeluletatik at, baina beti arnas-aparatuaren barruan, bronkioetako nerbio bukaeretan CB1 hartzailak daude eta haien aktibazioak eragin bronkio-zabaltzailea izan dezake, batez ere muskulu leunean eragiten dutelako. Azken hori horrela izanik, asmaren tratamendurako oso aurkikuntza interesgarria izan liteke [29]. Hein berean, aurkitu da CB2 hartzaileren agonista batek arnasbideetako nerbio sentzorialak inhibitzen dituela eta ezularen aurkako farmako bezala joka dezakeela [30]. Azkenik, ikusi da birikak THC metaboliza dezakeela eta, ondorioz, pentsa daiteke biriketako kanpo kannabinoide horren hidrolisian parte hartzen duen sistemaren bat dagoela [31].

## 6. APARATU KARDIOBASKULARRA

Ikusi da CB1 eta CB2 hartzailak daudela miokardioan [32], gizakia-  
ren arteria koronarioaren endotelio-zeluletan eta muskulu leuneko zeluletan [33]. Horrez gainera, lehen esan dugun bezala, odoleko immunitate-zeluletan CB2 hartzaila agertzen da batez ere, baina baita CB1 hartzaila ere [34]. Aparatu kardiobaskularra aztertzeke in vitro zein in vivo egin diren ikerketetan kannabinoideek gidatutako hainbat eragin deskribatu dira [35]. AEAREN eraginez, endotelio baskularreko CB1 hartzaila eta banoide-hartzailak aktibatzen dira eta bradikardia eta bihotz-uzkurkortasunaren murrizketa gertatzen da [36, 37]. Hala ere, egoera fisiologiko normalean sistema endokannabinoideak zeregin mugatua du erregulazio kardiobaskularrean. Aldiz, egoera fisiopatologikoetan, sistema endokanna-

binoidea gainaktibatu egiten da. Horrela, bihotzeko hainbat gaitzetan CB1 hartzailen aktibazioa ikusi da, nahiz eta beraien eginkizuna oraindik ere ezezaguna izan [36]. Beti ere egoera patologikoez ari garela, ikusi da CB1 hartzailen aktibazioak ondorengo arrisku-faktore kardiobaskularrak eragin ditzakeela: obesitatea, diabetesa, plasmako lipidoen asaldura, sabel-obesitate, gibel-esteatosia, intsulinarekiko eta leptinarekiko erresistentzia, eta hantura. Horrez gain, endotelio-zeluletako CB2 hartzailen aktibazioak zelula horien hantura-erantzuna murrizten du. Era berean, CB2 hartzailen aktibazioagatik, murriztu egiten dira aterosklerosian gertatzen den hantura-zelulen aktibazioa, kimiotaxia eta zelulen atxikipena [35]. Hori dela-eta, ikertzaileak eztabaidatzen ari dira sistema endokannabinoidearen kanpo-modulazioak eragin onuragarriak izan ote dezakeen hanturarekin eta bihotz-ehunaren kaltearekin lotutako desoreka kardiobaskularrak; adibidez, hala gerta liteke bihotz-infartuan [36].

## **7. DIGESTIO-APARATUA**

Mendeetan zehar marihuana-prestakuntzak erabili izan dira sabeleko mina, gastroenteritisa, beherakoa edota goragalea bezalako desoreka gastrointestinalen tratamendu gisa [38]. Gaur egun, badakigu digestio-aparatuaren erregulazio kannabinoidea dagoela; izan ere, AEA eta 2-AG endokannabinoideak, haien hartzailak eta sintesi eta andeakuntza entzima ugari daude digestio-hodian.

Arratoiaren hestean, hartzailak aktibatzeke AEA eta 2-AG estekatzaileen nahikoa kontzentrazio topatu da eta, orokorrean, 2-AG mailak AEA-renak baino altuagoak dira. Hala ere, digestio-hodian zehar endokannabinoide mailak aldakorak dira, gune bakoitzean funtzio-jarduera desberdina erakutsiz [39]. CB1 hartzaila, nagusiki, nerbio-sistema enterikoan kokatzen da, batez ere, neurotransmisoreen jariatzea kontrolatzeko [40]. Aldiz, CB2 hartzaila ez da hain ugaria digestio-hodian eta, batik bat, immunitate-sistemaren espresatzen da. Adibidez, digestio-sistemaren hantura prozesuetan gainespresatuta aurkitzen da [41]. Horrez gain, digestio-aparatuaren kannabinoideekin uztartzen diren beste hartzailak batzuk ere topatu dira: GRP55, GRP119, TRPV1 [42].

FAAH entzima urdaileko plexu mienterikoen zelula-gorputzetan kokatzen da [40], MAGL entzima, aldiz, ileonaren muskulu eta mukosa geruzetan, duodenoan eta kolonean aurkitzeaz gain, nerbio-sistema enterikoaren zuntzetan ere aurkitu da [43].

Gibelean eta garunean AEA eta 2AG endokannabinoideen kontzentrazioa antzekoa den arren, gibelean garunean baino FAAH gehiago dago. CB1 hartzaila ere oso ugaria da gibelean eta CB2-a prozesu patologikoeetan baino ez da agertzen [44].

Nerbio-sistema enterikoa da kannabinoideen ekintza-gune garrantzitsuena digestio-aparatuan [45]. CB1 hartzaileen aktibazioak hestegorriko esfinterraren erlaxazioa eragiten du. Gainera, urdaileko eta hesteetako mugikortasunaren inhibizioa eta azidoen jariapenaren gutxiagotzea eragiten du. Kannabinoideak hantura-prozesuetan jariatzen dira eta antiemetikoak dira [46]. Horrez gain, gibleko hainbat gaixotasunetan (besteak beste zirrosian eta gibleko fibrosian) CB1 hartzailearen aktibazioa ikusi da [44].

Orokorrean, egoera fisiopatologikoetan gertatzen den urdaileko zein hesteko jariapen anormalean, kannabinoideek digestio-aparatua defendatzen dute. Babes-jarduera horri esker, digestio-sistemaren hainbat gaixotasunetarako kannabinoide-bidezko terapiak erabiltzea proposatu da [47].

## **8. IRAITZ-APARATUA**

Kannabinoideek giltzurrunetan betetzen duten funtzioa finkatzeko egin diren lan gehienak arratoian egin dira. Lehenik eta behin, giltzurrunetan AEAREN hidrolisia gertatzen dela ikusi zen [48] eta handik gutxira CB1 hartzailearen transkripto aurkitu zen [49]. Giltzurrunaren homogenatuetan AEA ere hauteman zen eta kultibatutako endotelioko giltzurrunzeluletan eta giltzurrun-zelula mesangialetan AEAREN hidrolisi eta andeakuntza-entzimak topatu ziren. Era berean, endotelioko zeluletan CB1 hartzailearen mRNA aurkitu zen eta zelula mesangialetan CB1 hartzailearen mRNAz gain CB2 hartzailearen mRNA ere agertu zen [50]. Gainera, CB1 hartzailearen mRNA iraitz-sistemaren arteriola eferente eta aferentetan eta tubuluetan ere topatu da; CB2 hartzailea, aldiz, ez da espresatzen [51,52].

Kannabinoideek irazketa prozesuari eragin diezaiokete sistema neuroendokrina modulatu; horrez gain, ikusi da tokian tokiko modulazioa egiten dutela. Horrela bada, AEAK, CB1 hartzailearen eta baniloide-hartzailearen bidez, arteriola aferentearen dilatazioa eragiten du eta, ondorioz, glomeruluetako iragazketa-tasa jaisten da eta giltzurruneko odol-fluxua handitzen da. Eta hori guztia gertatzen da batezbesteko presio arteriala modifikatu gabe [51].

Bestalde, kanpotik gehitutako AEAK giltzurrun-nerbio sinpatikoetako norepinefrinaren jariapena inhibitzen du. Gainera, CB1 aktibatzean giltzurruneko endotelioko zelulak estimulatzen dira eta oxido nitriko bitartekaria jariatzen da [48]. Horrez gainera, AEA bidezko CB1 hartzailearen aktibazioak irazitako gernu bolumena handitzen du eta, horren ondorioz gertatzen diren hainbat mekanismoren bitartez, odol-presioa jaitsi egiten da [53]. Gizakietan jatorri eta pronostiko desberdina duten giltzurrunetako hainbat minbizi-zelulak CB1 hartzailearen jaitsiera adierazgarria agertzen dute [54, 55], baina, jaitsiera horren arrazoa oraindik ez da aztertu.



## 9. UGAL-APARATUA

Kannabinoideek, ugaltze-sistemari eragiten diote maila desberdinetan arituz. Kannabinoideek ugal-funtzioa inhibitzen dute: GnRH eta hipofisiko prolaktina eta LH-aren mailak jaisten dituzte eta, ondorioz, Leydig zeluletan sortutako testosterona maila ere jaisten da. Bestalde, Leydig zeluletan dauden CB1 hartzaileetan eraginez, badirudi testosteronaren jaitsiera zuzenean gertatzen dela. Horrez gain, substantzia kannabinoide exogenoen (THC) kontsumoak ezegonkortasunak sortzen ditu emakumezkoen hilekoan eta haurdunaldian [56]. Eta hori gutxi balitz, kalteak sortzen ditu hazi-parametroetan eta, bereziki, espermatogenesisian eta espermatozoideen mugikortasunean.

Kannabinoideek ugalkortasunean nerbio-sistema zentralaren bidez zeharka eragiteaz gainera, ehun periferikoen bidez ugal-aparatuan zuzeneko eragina ere badute; izan ere, bada sistema kannabinoidearen makinaria bat ugal-aparatuko hainbat organo, ehun eta zeluletan. Alde horretatik, badakigu AEA agertzen dela saguen umetokian, emakumezkoen umetoki tronpetan eta arratoien testikuluetan. Bestalde, giza espermatozoideek zeharkatu behar dituzten likido batzuetan ere AEA aurkitu da: semenean, umetoki tronpetako likidoan eta folikulu-likidoan [57]. 2-AGari dagokionez, gaur arte, saguen epididimoan [58] eta uteroan [59] aurkitu da.

Arratoi arren ugal-sisteman CB1 hartzailea prostatan, testikuluetan eta Leydig zeluletan ikusi da, eta CB2 hartzailea prostatan, testikuluetan eta Sertoli zeluletan. Espermatozoideetan, CB1 kannabinoide-hartzailearen lehenengo ebidentziak itsas trikuan aurkitu ziren eta, geroago, giza, txerri, sagu, arratoi eta igel espermatozoideetan.

Gainera, zenbait ikerketek baieztatu dute kannabinoideek itsas trikuen espermatozoideen ugaltzeko gaitasuna inhibi dezaketela erreakzio akrosomikoaren blokeoaren bidez. Era berean, hainbat kannabinoideekin egindako saioretan ikusi da espermatozoideen mugikortasuna eta erreakzio akrosomikoa inhibitzeko gaitasuna dutela CB1 hartzailearen aktibazioa dela bide [60]. Are gehiago, frogatua dago txerri-espermatozoideek AEA sintetizatu (NAPE-PLD), lotu (CB1, TRPV1) eta andeatu (FAAH) ahal izateko makinaria biokimiko guztia dutela [61]. Duela gutxi, giza espermatozoideetan aurkitu da CB1 hartzaileaz gain CB2 hartzailea ere adierazten dela eta, gainera, espermatozoideetan modulatzeko den hartzailearen arabera, (CB1 edo CB2) haien mugikortasuna era batean edo beste batean maldatuko da [62].

Arratoi eta giza emeen ugal-sistemari dagokionez, CB1 kannabinoide-hartzailea umetokian eta umetoki tronpetan ikusi da. CB1 eta CB2 hartzaileak giza oozitoetan agertzen dira eta oozitoen heltze prozesuan (meiosian) hartzaileen kokalekua aldatzen dute. Hipotesi gisa plazaratu da hartzaileen kokapen-

aldaketa hori kannabinoideen eraginaren ondorio bat izan litekeela [63]; izan ere, El-Talatini eta lankideek [64] ikusi dute AEAREN kontzentrazioa igotzen dela folikulogenesiak aurrera egiten duen heinean. Azkenik, espermatozoidea eta oozittoa elkartzean sortzen den enbrioari dagokionez, badirudi bi hartzaile mota (CB1 eta CB2) eta FAAH adierazten dituela.

Gainera, azpimarratzekoa da saguen enbrioian eta umetoki-tronpetan (espermatozoideak eta obuluak elkarrekin topo egiten duten gunean), «AEA tonu» desberdinak ezarriko direla AEAREN sintesi eta andeakuntzagatik (FAAHgatik). Horrez gain, badirudi «AEA tonu» hori oso garrantzitsua izan daitekeela espermatozoideek ernal-gaitasuna eskuratzeko, enbrioia umetoki-tronpatik garraiatzeko, enbrioia garatzeko eta enbrioia umetokian ezartzeko (berrikuspenerako, [65, 60]). Oraingoz, ez dago ikerketarik 2-AGren funtzioari buruz.

## 10. AZKEN HITZA

Agerikoa da sistema endokannabinoideak funtzio modulatzailea duela gorputzeko hainbat ehun, organo eta aparatutan eta, oraindik asko ikeritzeko badago ere, hainbat orokortasun begiztatu ditzakegu:

Alde batetik, ikusi dugu ehun periferikoen prozesu fisiopatologiko ia guztietan endokannabinoideen kontzentrazioa aldatu egiten dela. Orokorrean, kannabinoide-hartzaileak gainespresatzen dira, eta endokannabinoideen ekoizpena handitzen da (sintesi eta andeakuntza entzimek erregulazioa galtzen dutelako). Badirudi, beraz, ehun periferikoetako sistema endokannabinoidea estres-erantzun mekanismo garrantzitsua izan daitekeela; izan ere, aktibatu egiten da homeostasia galtzen den egoeretan.

Bestalde, litekeena da kannabinoideek eragin fisiologikoa duten organo periferiko horietan, kannabinoide bidezko terapiarako aplikazioak ere agertzea. Hala ere, kasu batzuetan, sistema endokannabinoidearen gainaktibitatea moteltzeko konposatu farmakologikoak bilatuko dira baina, beste kasu batzuetan, aktibitate kannabinoidea areagotzeko farmakoak behar izango dira. Beraz, agonista eta antagonista kannabinoideekin probak eginez lortuko diren emaitzak oso garrantzitsuak izan daitezke. Badu beraz etorkizun erakargarria kannabinoideen ikasketak sistema periferikoan.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] PERTWEE, R. 2005. «Cannabinoids, Handbook of Experimental Pharmacology. Springer argitaletxea, Germany.
- [2] ARÉVALO-MARTÍN, A.; MOLINA-HOLGADO, M. eta GUAZA, C. 2002. «Acciones de los cannabinoides sobre el sistema inmunitario». Guía básica sobre los cannabinoides 105-112. SEIC. Madrid.

- [3] WANG, H.; DEY, S. K. eta MACCARRONE, M. 2006. «Jekyll and hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility». *Endocr Rev.* **27(5)**, 427-448.
- [4] BROWN, T. T. eta DOBBS, A. S. 2002. «Endocrine effects of marijuana». *J Clin Pharmacol.* **42**, 90-96.
- [5] PAGOTTO, U.; MARSICANO, G.; COTA, D.; LUTZ, B. eta PASQUALI, R. 2006. «The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance». *Endocrine Reviews* **27**, 73-100.
- [6] CHEN, J.; MATIAS, I.; DINH, T.; LU, T.; VENEZIA, S.; NIEVES, A.; WOODWARD, D. F. eta DI MARZO, V. 2005. «Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma». *Biochem Biophys Res Commun.* **330**, 1062-1067.
- [7] PINAR-SUEIRO, S.; RODRÍGUEZ-PUERTAS, R. eta VECINO, E. 2011. «Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma». *Arch Soc Esp Oftalmol.* **86(01)**, 16-23
- [8] MATSUDA, S.; KANEMITSU, N.; NAKAMURA, A.; MIMURA, Y.; UEDA, N.; KURAHASHI, Y. eta YAMAMOTO, S. 1997. «Metabolism of anandamide, an endogenous cannabinoid receptor ligand, in porcine ocular tissues». *Exp Eye Res.* **64**, 707-711.
- [9] HE, F. eta SONG, Z. H. 2007. «Molecular and celular changes induced by the activation of CB2 cannabinoid receptors in trabecular meshwork cells». *Mol Vis.* **13**, 1348-1356.
- [10] GREEN, K. 2000. «The ocular effects of cannabinoids. Curr. Top. Eye Res 1979;1:175-215. Song ZH, Slowey CA. Involvement of cannabinoid receptors in the intraocular pressure-lowering effects of WIN55212-2». *J Pharmacol Exp Ther.* **292**, 136-139.
- [11] YAZULLA, S. 2008. «Endocannabinoids in the retina: from marijuana to neuroprotection». *Prog Retin Eye Res.* **27(5)**, 501-526.
- [12] STRAIKER, A. J.; MAGUIRE, G.; MACKIE, K. eta LINDSEY, J. 1999. «Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina». *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **40**, 2442-2448.
- [13] LTMANNS, M. H.; SAMUDRE, S. S.; CASTILLO, I. G.; HOSSEINI, A.; LICHTMAN, A. H.; ALLEN, R. C.; LATTANZIO, F. A. eta WILLIAMS, P. B. 2008. «Topical WIN 55212-2 alleviates intraocular hypertension in rats through a CB1 receptor-mediated mechanism of action». *J Ocul Pharmacol Ther.* **24**, 104-115.
- [14] MARSICANO, G.; MOOSMANN, B.; HERMANN, H.; LUTZ, B. eta BEHLT, C. 2002. «Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1». *J Neurochem.* **80**, 448-456.
- [15] EL-REMESSY, A.B.; KHALIL, I. E.; MATRAGOON, S.; ABOU-MOHAMED, G.; TSAI, N. J.; ROON, P.; CALDWELL, R. B.; CALDWELL, R.W.; GREEN, K. eta LIOU, G. I. 2003. «Neuroprotective effect of (-)Δ9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-Methyl-D-Aspartate-induced retinal neurotoxicity». *Am J Pathol.* **163**, 1977-2008.

- [16] ROMANO, M. R. eta LOGRANO, M. D. 2006. «Cannabinoid agonists induce relaxation in the bovine ophthalmic artery for CB1 receptors, nitric oxide and potassium channels». *Br J Pharmacol.* **147**, 917-925.
- [17] BAB, I.; OFEK, O.; TAM, J.; REHNELT, J. eta ANDZIMMER, A. 2008. «Endocannabinoids and the regulation of bone metabolism». *J Neuroendocrinol.* **20(Suppl.1)**, 69-74.
- [18] TAM, J.; OFEK, O.; FRIDE, E.; LEDENT, C.; GABET, Y.; MULLER, R.; ZIMMER, A.; MACKIE, K.; MECHOULAM, R.; SHOHAMI, E eta BAB, I. 2006. «Involvement of neuronal cannabinoid receptor CB1 in regulation of bone mass and bone remodeling». *Mol Pharmacol.* **70**, 786-792.
- [19] KLEIN, T. W.; NEWTON, C.; LARSEN, K.; LU, L.; PERKINS, I.; NONG, L. eta FRIEDMAN, H. 2003. «The cannabinoid system and immunomodulation». *J Leukoc Biol.* **74**, 486-496.
- [20] IDRIS, A. I.; SOPHOCLEOUS, A.; LANDAO-BASSONGA, E.; CANALS, M.; MILLIGAN, G.; BAKER, D.; VAN'T HOF, R. J. eta RALSTON, S. H. 2009. «Cannabinoid receptor type 1 protects against age-related osteoporosis by regulating osteoblast and adipocyte differentiation in marrow stromal cells. *Cell Metab*» *Cell Metab.* **10**, 139-147.
- [21] OFEK, O.; KARSAK, M.; LECLERC, N.; FOGEL, M.; FRENKEL, B.; WRIGHT, K.; TAM, J.; ATTAR-NAMDAR, M.; KRAM, V.; SHOHAMI, E.; MECHOULAM, R.; ZIMMER, A. eta BAB, I. 2006. «Peripheral cannabinoid receptor CB2 regulates bone mass». *Proc Natl Acad Sci USA.***103**, 696-701.
- [22] WHYTE, L. S.; RYBERG, E.; SIMS, N. A.; RIDGE, S. A.; MACKIE, K.; GREASLEY, P. J.; ROSS, R. A. eta ROGERS, M. J. (2009). «The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo». *Proc Natl Acad Sci USA.* **106**, 16511-16516.
- [23] OFEK, O.; ATTAR-NAMDAR, M.; KRAM, V.; DVIR-GINZBERG, M.; MECHOULAM, R.; ZIMMER, A.; FRENKEL, B.; SHOHAMI, E. eta BAB, I. 2011. «CB2 cannabinoid receptor targets mitogenic Gi protein-cyclin D1 axis in osteoblasts». *J Bone Miner Res.* **26**, 308-316.
- [24] IDRIS, A. I. eta RALSTON, S. H. 2012. «Role of cannabinoids in the regulation of bone remodeling». *Front Endocrinol (Lausanne).* **3**, 136.
- [25] SOPHOCLEOUS, A.; RALSTON, S. H. eta IDRIS, A. I. 2012. «Combined deficiency of the CB1 and CB2 receptors enhances peak bone mass by inhibiting osteoclast differentiation but increases age-related bone loss by promoting adipocyte differentiation and reducing osteoblast differentiation». *Bone.* **50**, S32.
- [26] LEE, M. H. eta HANCOX, R. J. 2011. «Effects of smoking cannabis on lung function» *Expert Rev Respir Med.* **5(4)**: 537-547.
- [27] RICE, W.; SHANNON, J. M.; BURTON, F. eta FIEDELDEY, D. 1997. «Expression of a brain-type cannabinoid receptor (CB1) in alveolar Type II cells in the lung: regulation by hydrocortisone». *Eur J Pharmacol.* **327(2-3)**, 227-232.
- [28] PREET, A.; QAMRI, Z.; NASSER, M.W.; PRASAD, A.; SHILO, K.; ZOU, X.; GROOPMAN, J. E. eta GANJU, R. K. 2011. «Cannabinoid receptors, CB1 and CB2, as novel targets for inhibition of non-small cell lung cancer growth and metastasis». *Cancer Prev Res (Phila).* **4(1)**, 65-75.

- [29] PINI, A.; MANNAIONI, G.; PELLEGRINI-GIAMPIETRO, D.; PASSANI, M. B.; MASTROIANNI, R.; BANI, D. eta MASINI, E. 2012. «The role of cannabinoids in inflammatory modulation of allergic respiratory disorders, inflammatory pain and ischemic stroke». *Curr Drug Targets*. **13(7)**, 984-993.
- [30] BELVISI, M. G.; PATEL, H. J.; FREUND-MICHEL, V.; HELE, D. J.; CRISPINO, N. eta BIRRELL, M. A. 2008. «Inhibitory activity of the novel CB2 receptor agonist, GW833972A, on guinea-pig and human sensory nerve function in the airways». *Br J Pharmacol. Oct.* **155(4)**, 547-557.
- [31] GRONEWOLD, A. eta SKOPP, G. A. 2011. «Preliminary investigation on the distribution of cannabinoids in man». *Forensic Sci Int.* **210(1-3)**, e7-e11.
- [32] BONZ, A.; LASER, M.; KULLMER, S.; KNIESCH, S.; BABIN-EBELL, J.; POPP, V.; ERTL, G. eta WAGNER, J. A. 2003. «Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle». *J Cardiovasc Pharmacol.* **41**, 657-664.
- [33] MUKHOPADHYAY, P.; BATKAI, S.; RAJESH, M.; CZIFRA, N.; HARVEY-WHITE, J.; HASKÓ, G.; ZSENGELLER, Z.; GERARD, N. P.; LIAUDET, L.; KUNOS, G. eta PACHER, P. 2007. «Pharmacological inhibition of CB1 cannabinoid receptor protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity». *J Am Coll Cardiol.* **50**, 528-536.
- [34] KLEIN, T. W.; NEWTON, C.; LARSEN, K.; LU, L.; PERKINS, I.; NONG, L. eta FRIEDMAN, H. 2003. «The cannabinoid system and immune modulation». *J Leukoc Biol.* **74**, 486-496.
- [35] PACHER, P.; BATKAI, S. eta KUNOS, G. 2005. «Blood pressure regulation by endocannabinoids and their receptors». *Neuropharmacology.* **48**, 1130-1138.
- [36] PACHER, P. eta STEFFENS, S. 2009. «The emerging role of the endocannabinoid system in cardiovascular disease». *Semin Immunopathol.* **31(1)**, 63-77.
- [37] ZYGMUNT, P. M.; PETERSSON, J.; ANDERSSON, D. A.; CHUANG, H.; SÖRGÅRD, M.; DI MARZO, V.; JULIUS D. eta HÖGESTÄTT, E. D. 1999. «Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide». *Nature.* **400(6743)**, 452-457.
- [38] GRINSPOON, L. eta BAKALAR, J. B. 1997. *Marihuana, the Forbidden Medicine*. Yale University Press, New Haven, USA.
- [39] PINTO, L.; IZZO, A. A.; CASCIO, M. G.; BISOGNO, T.; HOSPODAR-SCOTT, K.; BROWN, D. R.; MASCOLO N., DI MARZO, V. eta CAPASSO, F. 2002. «Endocannabinoids as physiological regulators of colonic propulsion in mice». *Gastroenterology.* **123**, 227-234.
- [40] DUNCAN, M.; DAVISON, J. S. eta SHARKEY, K. A. 2005. «Review article: endocannabinoids and their receptors in the enteric nervous system». *Aliment Pharmacol Ther.* **22**, 667-683.
- [41] WRIGHT, K. L.; DUNCAN, M. eta SHARKEY, K. A. 2008. «Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation». *Br J Pharmacol.* **153**, 263-270.
- [42] IZZO, A. A. eta SHARKEY, K. A. 2010. «Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts». *Pharmacol Ther.* **126**, 21-38.

- [43] DUNCAN, M.; THOMAS, A. D.; CLUNY, N. L.; PATEL, A.; PATEL, K. D.; LUTZ, B.; PIOMELLI, D.; ALEXANDER, S. P. eta SHARKEY, K. A. 2008. «Distribution and function of monoacylglycerol lipase in the gastrointestinal tract». *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* **295**, G1255-G1265.
- [44] TAM, J.; LIU, J.; MUKHOPADHYAY, B.; CINAR, R.; GODLEWSKI, G. eta KUNOS, G. 2011. «Endocannabinoids in Liver Disease». *Hepatology.* **53(1)**, 346-355.
- [45] PERTWEE, R. G. 2001. «Cannabinoids and the gastrointestinal tract». *Gut.* **48**, 859-867.
- [46] COUTTS, A. A. eta IZZO, A. A. 2004. «The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: an update» *Curr Opin Pharmacol.* **4**:572-579.
- [47] MASSA, F.; MARSICANO, G.; HERMANN, H.; CANNICH, A.; MONORY, K.; CRAVATT, B. F.; FERRI, G. L.; SIBAEV, A.; STORR, M. eta LUTZ, B. 2004. «The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation». *J Clin Invest.* **113**:1202-1209.
- [48] DEUTSCH, D. G. eta CHIN, S. A. 1993. «Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist». *Biochem. Pharmacol.* **46(5)**, 791-796.
- [49] SHIRE, D.; CARILLON, C.; KAGHAD, M.; CALANDRA, B.; RINALDI-CARMONA, M.; LE FUR, G.; CAPUT, D. eta FERRARA P. 1995. «An amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing». *J Biol Chem.* **270(8)**, 3726-3731.
- [50] DEUTSCH, D. G.; GOLIGORSKY, M. S.; SCHMID, P. C.; KREBSBACH, R. J.; SCHMID, H. H.; DAS, S. K.; DEY, S. K.; ARREAZA, G.; THORUP, C.; STEFANO, G. eta MOORE, L. C. 1997. «Production and physiological actions of anandamide in the vasculature of the rat kidney». *J Clin Invest.* **100**, 1538-1546.
- [51] KOURA, Y.; ICHIHARA, A.; TADA, Y.; KANESHIRO, Y.; OKADA, H.; TEMM, C. J.; HAYASHI, M. eta SARUTA, T. 2004. «Anandamide decreases glomerular filtration rate through predominant vasodilation of efferent arterioles in rat kidneys». *J Am Soc Nephrol.* **14**, 1488-1494.
- [52] LARRINAGA, G.; VARONA, A.; PÉREZ, I.; SANZ, B.; UGALDE, A.; CÁNDENAS, M. L.; PINTO, F. M.; GIL, J. eta LÓPEZ, J. I. 2010. «Expression of cannabinoid receptors in human kidney». *Histol Histopathol.* **25(9)**, 1133-1138.
- [53] LI, J. eta WANG, D. H. 2006. «Differential mechanisms mediating depressor and diuretic effects of anandamide». *Journal of Hypertension.* **24(11)**, 2271-2276.
- [54] LARRINAGA, G.; SANZ, B.; PÉREZ, I.; BLANCO, L.; CÁNDENAS, M. L.; PINTO, F. M.; GIL, J. eta LÓPEZ, J. I. 2010. «Cannabinoid CB1 receptor is downregulated in clear cell renal cell carcinoma». *J Histochem Cytochem.* **58(12)**, 1129-1134.
- [55] LARRINAGA, G.; SANZ, B.; BLANCO, L.; PÉREZ, I.; CÁNDENAS, M. L.; PINTO, F. M.; IRAZUSTA, A.; GIL, J. eta LÓPEZ, J. I. 2013. «Cannabinoid CB(1) receptor is expressed in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma». *Clin Biochem.* doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.12.023.
- [56] SMITH, C. G. eta ASCH, R. H. 1987. «Drug-Abuse and Reproduction». *Fertil Steril.* **48(3)**:355-373.

- [57] SCHUEL, H.; BURKMAN L. J.; LIPPES, J.; CRICKARD, K.; FORESTER, E.; PIOMELLI, D. eta GIUFFRIDA, A. 2002. «N-Acylethanolamines in human reproductive fluids». *Chem Phys Lipids*. **121(1-2)**, 211-227.
- [58] COBELLIS, G.; RICCI, G.; CACCIOLA, G.; ORLANDO, P.; PETROSINO, S.; CASCIO, M. G.; BISOGNO, T.; DE PETROCELLIS, L.; CHIOCCARELLI, T.; ALTUCCI, L.; FASANO, S.; MECCARIELLO, R.; PIERANTONI, R.; LEDENT, C. eta DI MARZO, V. 2010. «A gradient of 2-arachidonoylglycerol regulates mouse epididymal sperm cell start-up». *Biol Reprod*. **82(2)**, 451-8.
- [59] WANG, H.; XIE, H.; SUN, X.; KINGSLEY, P. J.; MARNETT, L. J.; CRAVATT, B. F. eta DEY, S. K. 2007. «Differential regulation of endocannabinoid synthesis and degradation in the uterus during embryo implantation». *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. **83(1-2)**, 62-74.
- [60] WANG, H.; DEY, S. K. eta MACCARRONE, M. 2006. «Jekyll and hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility». *Endocr Rev*. **27(5)**, 427-448.
- [61] MACCARRONE, M.; BARBONI, B.; PARADISI, A.; BERNABO, N.; GASPERI, V.; PISTILLI, M. G.; FEZZA, F.; LUCIDI, P. eta MATTIOLI, M. 2005. «Characterization of the endocannabinoid system in boar spermatozoa and implications for sperm capacitation and acrosome reaction». *J Cell Sci*. **118(Pt 19)**, 4393-4404.
- [62] AGIRREGOITIA, E.; CARRACEDO, A.; SUBIRAN, N.; VALDIVIA, A.; AGIRREGOITIA, N.; PERALTA, L.; VELASCO, G. eta IRAZUSTA, J. 2010. «The CB(2) cannabinoid receptor regulates human sperm cell motility». *Fertil Steril*. **93(5)**, 1378-87.
- [63] PERALTA, L.; AGIRREGOITIA, E.; MENDOZA, R.; EXPÓSITO, A.; CASIS, L.; MATORRAS, R. eta AGIRREGOITIA, N. 2011. «Expression and localization of cannabinoid receptors in human immature oocytes and in unfertilized metaphase II oocytes». *Reprod BioMed Online*. **23**, 372– 379.
- [64] EL-TALATINI, M. R.; TAYLOR, A. H.; ELSON, J. C.; BROWN, L.; DAVIDSON, A. C. eta KONJE, J. C. 2009. «Localisation and function of the endocannabinoid system in the human ovary». *PLoS One*. **4(2)**, e4579.
- [65] SCHUEL, H. 2006. «Tuning the oviduct to the anandamide tone». *J Clin Invest*. **116(8)**, 2087-2090.