

# Kanabinoideoak: onuragarriak ala kaltegarriak?

*Jon Zarate Sesma\**  
*Itziar Txurruka Ortega\**  
*Enrique Etxebarria Orella\*\**

\* Farmazian lizentziatuak

\*\* Medikuntzan doktorea

Fisiologia Saila, Farmazia Fakultatea

Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV-EHU), VITORIA-GASTEIZ

**Laburpena:** Kanabinoideoak konposatu psikoaktiboen talde bat da; munduan gehien kontsumitzen diren drogen artean daude eta beraien kontsumoa areagotuz doa gaur eguneko gizartean.

Konposatuok hainbat funtzio biologikoren erregulazioan garrantzitsuak direla ikusi da; adibidez, ikasketa- eta oroimen-prozesuetan parte hartzen dute. Jatorri kanabinoidea duten konposatuak funtzio biologiko horiekin harremanetan dauden patologien tratamendurako erabilgarriak izan daitezkeela uste da, hala nola, minaren, Parkinsonaren, Huntingtonen gaitasunaren, esklerosi anizkoitzaren, tumoreen eta abarren tratamendurako. Hori guztia dela eta, kanabinoideoen gaitasun terapeutikoa ikertzen ari da egun.

Hala ere, aipatzekoa da kanabinoideoek albo-ondorio garrantzitsuak ere eragin ditzaketela, adibidez, immunitate-sistemaren ahalmena murrizten dute eta jasankortasuna eta menpekotasuna sortzen dute...

Kanabisaren kontsumoa progresiboki areagotuz doa gazteen artean eta gero eta gazteago bilakatzen dira kontsumitzaile gure gazteak. Nerabezaroan kontsumoaren bilakaera gehiegizko kontsumoarekin hasten da eta abusu-raino eta adikzioraino heldu daiteke. Bilakaera horrek ondorioak izango ditu gizarte-harremanetan, eskolan, familian eta etorkizuneko osasunean. Kanabisa hartzen duten gazteetan eginiko ikerketek agerian jartzen dituzte ondorio horietako batzuk, abstinentzi sindromearen hasiera gisa.

## ZER DIRA KANABINOIDEOAK

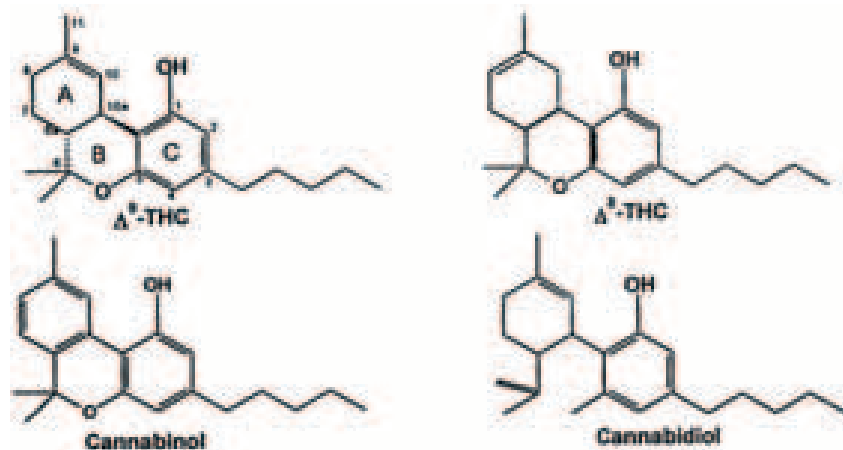
*Cannabis sativa*k 400 konposatu kimiko inguru dauzka eta horietatik 60k osatzen dute kanabinoideoen taldea. Kanabinoideoak konposatu psikoaktiboen talde bat da eta *Cannabis sativa* landarearen hostoetatik eta loratuta-

ko kimuetatik erauzten den erretxinan daude. Landare horretatik lortutako prestakin batzuk, hala nola haxixa eta marihuana, munduan gehien kontsumitzen diren drogen artean daude. (1.irudia).



**1. irudia.** *Cannabis sativa* landarea.

Landarearen kanabinoideo nagusiak, kontzentrazioari eta eraginari dagokienez, honako hauek dira:  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinola ( $\Delta^9$ -THC edo THC),  $\Delta^8$ -tetrahidrokanabinola ( $\Delta^8$ -THC), kanabidiola (CBD) eta kanabinola (CBN) [1, 2]. (2. irudia).



**2. irudia.** Kanabinoideo natural garrantzitsuenen egitura kimikoa.

*Cannabis sativa L.*-ko prestakinak, haxixa eta marihuana, erreta, janda zein injektatuta kontsumi daitezke.

1. Erreta: prestakinak zigarro gisa kontsumitzean osagai psikoaktiboak biriketarik xurgatzen dira, kearen gainontzeko osagaiekin batera. THC-aren odoleratzea eta ehunetarainoko garraioa oso azkar gertatzen dira, bena barneko administrazioan gertatzen denaren antzera. Odolean THC-aren gehieneko kontzentrazioa zigarroa amaitu aurretik lortzen da.
2. Janda: odolera kantitate gutxiago heltzen da urin gastrikoaren azidotatutik, hesteetan eta gibelean katabolizatzen direlako eta zirkulazio enterohepatikoan sartzean berriz ere digestio-aparatura bueltatzen direlako [3].
3. Injektatuta: odolean lortzen diren kontzentrazioak erretzean lortzen diren antzekoak dira.

THC-aren metabolitoen irazketa batez ere gorotzen (%68) eta gernuaren (%12) bidez egiten da; hala ere, ileetatik, listutik eta izerditik ere kanpora daitezke [4].

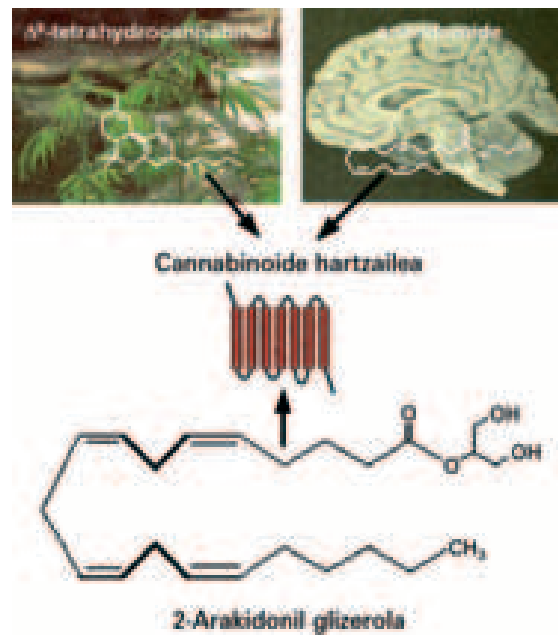
## **KANABINOIDEO-SISTEMA ENDOGENOA (K-SE)**

Denbora askoan ez da jakin izan konposatuok organismoari nola eragiten dioten. Zenbait ikerketak kanabinoideo-sistema endogeno bat aurkitu dute (K-SE), kanabinoideoen efektuen eragilea dena. Sistema hori proteina hartzaileekin lotzen diren substantzia endogenoek, hau da, endokanabinoideoek osatzen dute. Orain arte bi endokanabinoideo ezagutzen dira, anandamida (ANA) eta 2-arakidonil glizerola (2-AG). Endokanabinoideo deritze kanabinoideoen mimetikoak direlako eta CB (*Cannabinoid Binding*) kanabinoideo-hartzaileei, CB1-i eta CB2-ari, lotuz berezko eragin biokimiko eta fisiologikoak sortzen dituztelako. (3. eta 4. irudia).

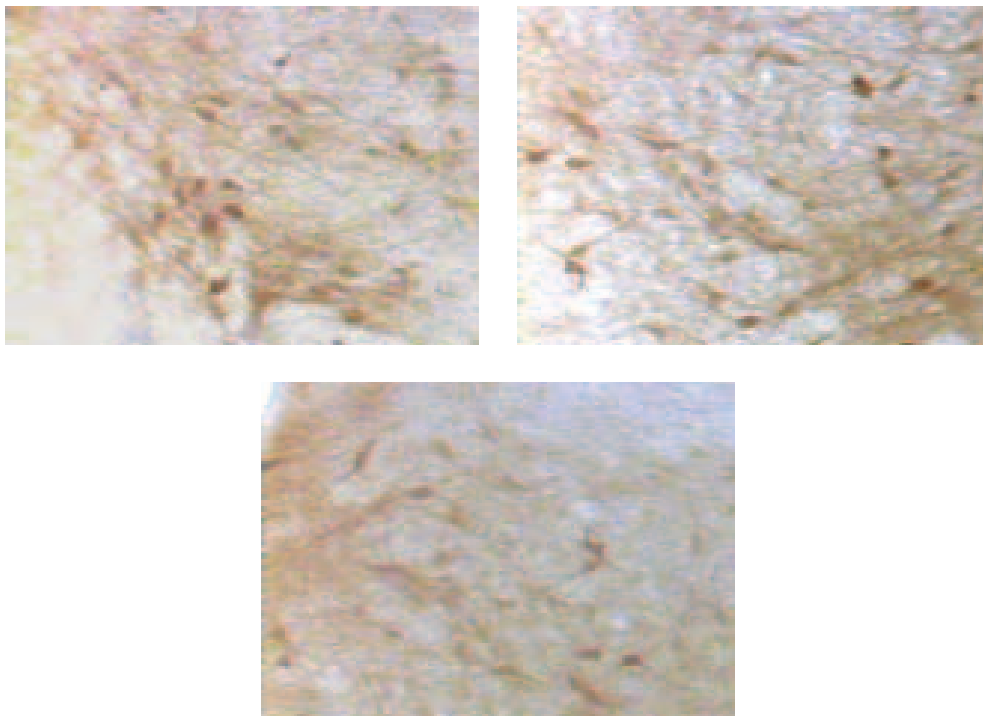
K-SEa, gehienbat, nerbio-sistema zentralean (N-SZ) eta immunitate-sistemako zeluletan aurki daiteke. CB1 hartzaileak batez ere N-SZean daude, nahiz eta ondorengo ehunetan ere aurkitu diren: biriketan, muskuluetan, odol-hodietan, zelula hematopoietikoetan eta barrabiletan [5]. CB2 hartzaileak berriz, immunitate-sistemako zeluletan bakarrik aurkitu dira [6].

## **KANABINOIDEOEN USTEZKO APLIKAZIO TERAPEUTIKOAK**

Azken urteotan K-SEaren biokimikari eta farmakologiari buruzko ikerkuntzak izugarriko aurrerapausoa eman du. Sistema hori hainbat funtzio biologikoren erregulazioan garrantzitsua dela ikusi da; beraz, jatorri kanabinoidea duten konposatuak funtzio biologiko horiekin harremanetan dauden patologien



**3. irudia.** Kanabinoideo-sistema endogenoa.



**4. irudia.** CB1 hartzalea agertzen duten neurona batzuen irudia arratoi garunean (immunoizitokimika teknikaren bidez tindatuta).

tratamendurako erabilgarriak izan daitezkeela uste da. Gaur egunera arte, kanabinoideoek hainbat gaixotasunetan duten ahalmen terapeutikoa erakusten duten ikerketa asko egin dira.

### **Kanabinoideoak eta mina**

Botika berriak bilatzea da gaur egungo farmakologia-ikerketa batzuen oinarrizko helburuetako bat. Ildo horretan opiazeoak bezalako gaurko analgesikoak baino botika hobekak lortu nahi dira. Hori dela eta, oso garrantzitsua da N-SZean eragiten duten, indar handiko eta albo-ondorio gutxiko analgesiko familia berriak ikertzea. K-SEan eragiten duten kanabinoideo endogenoen agonisten sintesiak minaren tratamenduan bide berriak zabaldu ditu.

Esperimentalki, kanabinoideoen eragin analgesikoa, morfina bezalako opiazeo batzuen antzekoa da [7].  $\Delta^9$ -THC-a bezalako substantziek morfina duen indarraren antzerako indarra dute; are gehiago, min neuropatikoa tratatzeko opioideoak baino eraginkorragoak dira [8]. Hala ere, ikerketa batzuek ondorioztatu dute min nozizeptiboan zenbait kanabinoideoen eragin analgesikoa morfinarena baino txikiagoa dela. Dena den, orokorrean kanabinoideoak opiazeoen aldean albo-ondorio gutxiago eta antzeko eragin analgesikoa dutela esan genezake.

Ikerketa batzuek frogatu dute elkarrekintza sinergikoak sortzen direla kanabinoideoen eta opiazeoen artean eta kanabinoideoen eta antiinflamatorio ez-esteroideoen (AIEEen) artean [7]. Hau da, elkarrekintza-faktore positibo bat agertzen da, eta berari esker lortutako ondorio terapeutikoa bakoitzaren eragina besterik gabe bestearenari gehituta baino handiagoa da.

Era berean, kanabinoideoen ahalmen analgesikoaren erabileren berri ematen duten bibliografia-erreferentzia ugari daude. Min akutuan administrazio-bide parenterala (bena barnekoa, muskulu barnekoa eta larruazalpekoa) erabiltzen da eta kronikoan aho-bidea da erabiliena. Adibidez, neoplasia minetan 10 mg THC-k 60 mg kodeinak (opiazeoa) beste indarra erakusten du. Bizkarrezur-muineko ependinoma (tumorea) baten ondorioz min neuropatikoa eta espastizitatea (hots, zurruntasun muskularra) zuen gaixo baten kasuan, 5 mg THC administratzea 50 mg kodeina administratzearen baliokide izan zen, eta gainera, kodeinarekin ez bezala, espastizitatea hobetzen zela ikusi zen. Adierazi beharrekoa da era berean kanabinoideoak hain ohikoa den migrainaren tratamenduan ere erabili direla.

### **Kanabinoideoak eta jarduera motorea**

Sistema kanabinoideoak mugimenduaren kontrolean parte hartzen duela frogatu denez, oso maiz gertatzen diren Parkinson gaixotasuna eta Hunting-

tonen gaixotasuna tratatzeko kanabinoideoen balizko erabilera aztertzeraz zuzendu dira ikerketa gehienak. Horrez gain, badira beste patologia neurologiko batzuk, hala nola Alzheimerra eta esklerosi anizkoitza, gaixotasun motoreak izan gabe, mugimenduaren asaldurak erakusten dituztenak [9]. Hori dela eta, sintoma horiek tratatzeko kanabinoideoen onura ikertzen ari da.

Parkinsonaren sintomatologian bradikinesia, dardara eta zurruntasuna azaltzen dira. *Post mortem* egindako ikerketetan gaixotasun horretan K-SEa hiperaktibatuta dagoela behatu da; beraz, Parkinsona hobetzeko CB1 hartzailak blokeatzen dituzten molekulen erabiltzea proposatu da [10].

Huntingtonen gaixotasunaren inguruan CB1 hartzailak galtzen direla dioen hipotesia dago. Gainera, arratoietan egindako azken ikerketetan kanabinoideok hartzaila horietan eraginda gaixotasuneko hiperkinesia (*tic* erako mugimenduak) murrizten dutela frogatu da [11].

Esklerosi anizkoitzari dagokionez, asaldura motoreak agertzeaz gain, neuronan egitura ere kaltetzen da; zehazkiago, neuronak mielinagabetzen dira eta axonak gal daitezke. Aurkikuntza batzuen arabera, neurobabesa da K-SEaren funtzio biologiko garrantzitsuenetakoa. Hori oso interesgarria da, mielinagabetzea eragotziz neuronak babestuko lituzketelako, asaldura motoreak arintzeaz gain. Are gehiago, kanabisa bere kabuz hartu duten gaixotzatzen zenbait sintomaren hobekuntza erakutsi dute, bai maiztasunari eta bai intentsitateari dagokienez. Sintoma horien artean espastizitatea eta mina dira batik bat hobetzen direnak [9].

Hala ere, gai horren ildoan ikerketa sakonagoak egin behar dira. Izan ere, gaur egun ez dago nahikoa datu tratamendu horiek egokiro bideratzeko.

## **Kanabinoideak eta ikaskuntza- eta oroimen-prozesuak**

Kanabinoideok ikaskuntza eta oroimena bezalako prozesu kognitiboak kaltetzen dituztela frogatu da gizaki, tximino eta arratoietan. Garuneko hipokanpo deritzon zonaldeak ikasketa-prozesu batzuetan eta oroimenean parte hartzen du, eta bertan CB1 hartzailen dentsitate handia dago. Badi-rudi kanabinoideok oroimenaren gaineko efektu akutuak eragiten dituztela zuzenki hipokanpoan.

Marihuanak arratoiaren hipokanpoaren egitura eta funtzioa kronikoki kaltetzen ditu. Orohar, badirudi  $\Delta^9$ -THC-ak hipokanpoko neuronak deuseztu ditzakeela, eta gainera, CB1 hartzailak kitzikatuta hipokanpoaren funtzioa galtzen dela. Azken horrek azal ditzake marihuana erretzen ohi dutenek jasaten dituzten oroimen-arazoak [12, 13]. Kontsumo akutuak ere eragin ditzake horrelako oroimen-arazoak, baina kasu horretan egoera itzulgarria da, neuronak ez baitira hiltzen.

Aurreko hipotesian oinarrituz, CB1 hartzaileak blokeatzeak epe laburreko oroimena sendotzen lagundu dezake [13]. Espekulatzea bada ere, baliteke K-SEak informazio garrantzitsuaren hautaketan beste sistema neurokimiko batzuekiko elkarrekintzan parte hartu eta ikasketa- eta oroimen-prozesuak hobetzea.

### **Kanabinoideoak eta Immunitate-sistema**

1970. hamarkadatik aurrera hasi ziren kanabinoideoen eta immunitate-sistemaren arteko harremana ikertzen. Hasiera batean, marihuana-kontsumoa birusek eragindako zoldura- eta alergia-maiztasuna handitzearekin lotu zen. Beranduago, kanabinoideok, CB2 hartzaileari eraginez, organismoko ahalmen immunologikoa murrizten zutela egiaztatu zen laborategi-saioteko animalietan [14]. Gaur egun, ezinbestekoa da kanabinoideok immunitate-sisteman dituzten eraginak aztertzea; izan ere, berebiziko garrantzia du konposatu horien balio terapeutikoak eritasun autoimmunologiko eta inflamazio kronikoa erakusten duten prozesuetan, artritisean adibidez.

Gaixotasun inflamatorio eta autoimmunologikoetan kanabinoideok eragin onuragarriak dituztela esan badugu ere, kontuan hartzekoa da immunosupresioa oso arriskutsua dela HIESa, tumorogenesisia edo biriken alergia-hantura bezalako eritasunetan.

### **Kanabinoideoak garun-tumorearen tratamenduan**

Gizakietan eta animalietan eginiko ikerketa batzuek adierazten dute kanabinoideoak ebakuntza eta erradioterapiarekin batera erabil daitezkeela garun-tumoreak laborategi-saioteko tratatzeko, bai tumorearen hazkundera blokea dezaketelako eta bai arindu egiten dituztelako ohiko tratamenduek sortzen dituzten albo-ondorioak, adibidez gorakoak.

Hala ere, oraindik badago hainbat auzi argitzeke:

- a) Terapia hori gizakietan aplikagarria al da? Ikerketa fase prekliniko-tik klinikora igarotzea oso zaila da. Medikamenduaren Agentzia Espainiarrak 2001eko azaroan entsegu kliniko pilotua egiteko baimena eman zuen; entseguaren helburua THC-ak zenbait tumore motaren berrerritzean duen eragina ikertzea litzateke. Dena den, entsegua hasteko izapide burokratiko asko konpontzeko dago tartean.
- b) Marihuana-zigarroek garun-tumoreak senda ditzakete? Eztabaidagai da egun marihuana-zigarroen erabilpen terapeutikoa, «porro terapeutiko» bezala ezagutzen dena hain zuzen ere. Egoera jakin batzuetan porroei eragin terapeutikoak onartu behar zaizkie. Ikusi da kanabinoideok tumoreak osa ditzateketela bertan zuzenean aplikatuz.

Hala ere, arnasbidea ez da egokiena ezein botikarentzako, THC-az gain landarearen beste konposatu batzuek alda dezaketelako eragin hori, txarrerako zein onerako. Horrez gain, porroa erretzen denean landarearen konposatu kantitate txiki bat besterik ez da heltzen garunera eta beraz, tumorera. Kontuan hartzekoa da aipatutako kanabinoideoen efektu immunoezabatzailea, organismoaren tumore baten kontrako defentsa ahuldu dezakeena [15].

- c) Kanabinoideoek garunekoak ez diren beste tumore batzuen hazkuntza eragoz ditzakete? Izan ere, kanabinoideoek, in vitro behintzat, prostatako eta bularreko tumore-zelulen hazkundera geldiarazten dute [16,17].

Azkenean, geroak esango digu posible den kanabinoideoak tumoreen aurkako terapian erabiltzea.

## **KANABINOIDEOEN ALBO-ONDORIOAK**

Kanabinoideoek hainbat albo-ondorio kaltegarri eragin ditzakete.

Epe laburrean, gaixoaren N-SZaren depresioa eragin dezakete. Landareko molekula psikoaktiboena  $\Delta^9$ -THC-a da. Itsualdia, desorientazioa, ataxia, bertigoak, ahoko lehortasuna, ikusmen lausotua eta oroimenaren nahasmenduak ekartzen ditu.

Epe luzean, ondoko bi hauek dira arazo nagusiak:

- Jasankortasuna garatzen da, eragina denbora iragan hala txikiagoa da eta gero eta kantitate handiagoak hartu behar dira.
- Menpekotasun psikologikoa, fisikoa edo biak.

Dena den, oso eztabaidatua da substantzia horrek gizakietan adikzioa eragiteko duen ahalmena [18]. Gauza jakina da kanabisetik eratorritako substantziek eragin subjektibo argia dutela eta horrexek eragiten du indibiduoek droga bilatzea eta kontsumitzea. Kanabisa era kronikoan hartzeak alterazio kognitiboak dakartza, batez ere oroimenean eta ikasketan. Hala ere, ez dira alkohola bezalako drogek eragin ditzaketen parekoak. Gainera, kanabisak aurretiaz buru-gaixotasunak dituztenen egoera trakestu dezake; adibidez, eskizofrenia eta bestelako psikosien maiztasuna sei aldiz handiagoa da kontsumitzaileen artean. Bestalde, frogatu da kanabisak abstinentsia sindromea eragiten duela, heroina bezalako opioideoek sortzen dutenaren antzerakoa baina askoz ere intentsitate txikiagokoa. Arnas aparatuari dago-kionez, erretako kanabis-dosi handiak bronkitis kronikoa areagotzeari eta biriki-funtzioa galarazteari lotu zaie. Horrez gain, haurdun dauden emakumeek haur goiztiarrak izan ditzakete.

Kanabinoideoek toxikotasun oso txikia azaltzen dute, eta ez da kanabisak eragindako heriotzaren berririk plazaratu.



## BIBLIOGRAFIA

- [1] TURNER, C.E., ELSOHLY, M.A., BOEREN, E.G. 1989. «Constituent of Cannabis Sativa L. A review of the natural constituent». *J. Nat. Prod.* **43**, 169-234.
- [2] MECHOULAM, R., BEN-SHABAT, S., HANUS, L., LIGUMSKY, M., KAMINSKI, N.E., SCHATZ, A.R., GOPHER, A., ALMOG, S., MARTIN, B.R., COMPTON, D.R., PERTWEE, R.G., GRIFFIN, G., BAYEWITCH, M., BARG, J., VOGEL, Z. 1995. «Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors». *Biochem. Pharmacol.* **50**, 83-90.
- [3] AGURELL, S., HALLDIN, M., LINDGREN, J., OHLSSON, A., WIDMAN, M., GILLESPIE, H., HOLLISTER, L. 1986. «Pharmacokinetics and metabolism of delta-9-THC and other cannabinoids with emphasis of man». *Pharmacol. Rev.* **38**, 21-42.
- [4] HUESTIS, M.A., MITCHELL, J.M., CONE, E.J. 1996. «Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy- $\delta^9$ -tetrahydrocannabinol in humans after single smoked doses of marihuana». *J. of Analytical Toxicology.* **20**, 441-452.
- [5] MATSUDA, L.A., LOLAIT, S.J., BROWNSTEIN, M.J., YOUNG, A.C., BONNER, T.I. 1990. «Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA». *Nature.* **346**, 561-564.
- [6] MUNRO, S., THOMAS, K.L., ABU-SHAAR, M. 1993. «Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids». *Nature.* **365**, 61-65.
- [7] PERTWEE, R.G. 2001. «Cannabinoid receptors and pain». *Prog. neurobiol.* **63**, 569-611.
- [8] FOX, A., KESINGLAND, A., GENTRY, C., MCNAIR, K., PATEL, S., URBAN, L., JAMES, I. 2001. «The role of central and peripheral cannabinoid 1 receptors in the antihyperalgesic cannabinoids in a model of neuropathic pain». *Pain.* **92**, 91-100.
- [9] FERNÁNDEZ-RUIZ, J.J., LASTRES-BECKER, I., CABRANES, A., GONZÁLEZ, S., RAMOS, J.A. 2002. «Endocannabinoids and basal ganglia functionality». *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* **66**, 263-273
- [10] BROTHCHIE, J.M. 2000. «The neural mechanisms underlying levo-dopa induced dyskinesia in Parkinson's disease». *Ann Neurol.* **47**, S105-S114.
- [11] GLASS, M., DRAGUNOW, M., FAULL, R.L.M. 2000. «The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA-A receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease». *Neuroscience.* **97**, 505-519.
- [12] AMERI, A. 1999. «The effects of cannabinoids on the brain». *Prog. Neurobiol.* **58**, 315-348.
- [13] TERRANOVA, J.P., STORME, J.J., LAFON, N., PERIO, A., RINALDI-CARMONA, M., LE FUR, G., SOUBRIE, P. 1996. «Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor agonist, SR 141716». *Psychopharmacology.* **126**, 165-172.
- [14] LEE, S.F., NEWTON, C., WIDEN, R., FRIEDMAN, H., KLEIN, T.W. 2001. «Differential expression of cannabinoid CB2 receptor mRNA in mouse immune cell subpopulations and following B cell stimulation». *Eur. J. Pharmacol.* **423**, 235-241.
- [15] ZHU, L.X. eta laguntzaileak. 2000. «Delta-9- Tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor mediated, cytokine-dependent pathway». *J. Immunol.* **165**, 373-380.

- [16] DI MARZO, V. eta laguntzaileak. 2000. «Endocannabinoids and fatty acid amides in cancer, inflammation and related disorders». *Chem. Phys. Lipids.* **108**, 191-209.
- [17] GUZMÁN, M. eta laguntzaileak. 2001. «Control of the cell survival/death decision by cannabinoids». *J. Mol. Med.* **78**, 613-625.
- [18] FERNÁNDEZ-RUIZ, J., GONZÁLEZ, S., CEBEIRA, M., RAMOS, J.A. 2001. «Bases moleculares y farmacológicas de la tolerancia/dependencia de cannabinoides». *Conductas adictivas*. (<http://www.conductasadictivas.org>).