

# El sistema endocannabinoide: estudio como posible biomarcador y nueva diana terapéutica en trastornos psiquiátricos

Grado en Farmacia  
Curso Académico 2022-2023

Clara Villa Villafañe

# Índice de contenidos

RESUMEN.....	1
Abreviaturas .....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. OBJETIVOS .....	3
3. METODOLOGÍA .....	4
4. DESARROLLO.....	4
El sistema endocannabinoide y la importancia de su papel neuromodulador .....	4
Alteraciones moleculares del SEC en los trastornos psiquiátricos .....	8
Depresión .....	11
Trastornos de ansiedad.....	14
Esquizofrenia .....	17
Trastorno de estrés postraumático (TEPT) .....	19
Trastornos adictivos.....	20
Nuevos enfoques y desafíos en la modulación del sistema endocannabinoide .....	21
5. CONCLUSIONES.....	23
6. BIBLIOGRAFÍA.....	24

## RESUMEN

El sistema endocannabinoide participa en la regulación de gran variedad de funciones fisiológicas importantes relacionadas con el comportamiento, el aprendizaje y la gestión emocional. Su extraordinaria capacidad para modular otros sistemas de neurotransmisión y neurohumorales y su amplia distribución en el cerebro humano explica su gran potencial terapéutico en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. La identificación de sus componentes y la comprensión de las consecuencias de su desregulación en estados patológicos resulta fundamental para la identificación de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas.

La complejidad de este sistema en cuanto a la abundancia de moléculas y receptores que lo componen, así como su fina regulación dentro de la dinámica neuronal, complican su estudio. Sin embargo, el uso de modelos animales que reproducen las características neuroquímicas y comportamentales de la enfermedad junto con los estudios realizados en tejidos *post-mortem* y muestras de sangre de los pacientes afectados, ofrecen evidencias esclarecedoras sobre el funcionamiento de este sistema y su innegable participación en la neurobiología de estos trastornos.

Aunque para su implementación como biomarcador aún sea necesaria la realización de más estudios clínicos que garanticen su especificidad en cada enfermedad y su reproducibilidad, la evidencia obtenida de estudios genéticos y el progreso de estas técnicas, han permitido estudiar parámetros tan importantes como la susceptibilidad del individuo a desarrollar determinados trastornos o la probabilidad de obtener respuestas favorables al tratamiento.

## Abreviaturas

Según indica la RAE, se recomienda, con carácter general, traducir las siglas extranjeras. Sin embargo, resulta preferible mantener la grafía original cuando se trate de siglas o acrónimos de origen extranjero que ya estén asentados en el uso o presenten dificultades de traducción<sup>[15]</sup>. Por tanto, en este trabajo se ha optado por no traducir aquellas siglas que se refieren a técnicas instrumentales, modelos animales y a los componentes del sistema endocannabinoide ya que en la literatura científica se encuentran de esta forma, incluso en los textos en castellano, por lo que su traducción puntual no tendría sentido. Otros nombres como las áreas cerebrales se han traducido para facilitar la lectura.

2-AG 2-Araquidonoilglicerol	CB1r Receptor Cannabinoide CB <sub>1</sub>
ACTH Hormona Adrenocorticotropina	CB2r Receptor Cannabinoide CB <sub>2</sub>
ADN Ácido desoxirribonucleico	CMS Chronic Mild Stress, Estrés leve crónico
AEA N-Araquidoniletanolamina, Anandamida	CNR1 Gen que codifica para el receptor CB1
AMI Amígdala Central	CPF Corteza Prefrontal
AMPc Adenosín monofosfato cíclico	CRH Hormona Liberadora de Corticotropina Hipotalámica
ATP Adenosina trifosfato	CUMS Chronic Unpredictable Mild Stress, Estrés leve crónico impredecible
ATV Área Tegmental Ventral	CUS Chronic Unpredictable Stress, Estrés crónico impredecible
BDNF Brain Derived Neurotrophic Factor, Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro	

DAG Diacilglicerol

DAGL Diacilglicerol Lipasas

DM Depresión Mayor

DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales quinta edición

eCBs Endocannabinoides

FAAH Fatty Acid Amide Hydrolase, Amida hidrolasa de ácidos grasos

FST Forced Swimming Test, Test de Natación Forzada

GABA Ácido  $\gamma$ -aminobutírico

GPCR G Protein Coupled Receptor, Receptor Acoplado A Proteínas G

HIP Hipocampo

HIPT Hipotálamo

HPA Eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal

HPLC - MS/MS High Performance Liquid Chromatography- Mass Spectrometry, Cromatografía Líquida De Alta Eficacia Acoplada A Espectrometría De Masas

ISRS Inhibidores Selectivos de la Recaptación De Serotonina

LTD Long-Term Depression

LTP Long Term Potentiation

MAGL Monoacilglicerol Lipasa

MAM Metil Azoxi Metanol

Nac Núcleo Accumbens

NAPE-PLD N-Acilsfosfatidiletanolamina

NGS Next Generation Secuentation, Secuenciación Paralela Masiva o de Próxima Generación

NPV Núcleo Paraventricular Del Hipotálamo

OEA Oleoiletanolamida

OMS Organización Mundial De La Salud

PBMC Primary Peripheral Blood Mononuclear Cells, Células Mononucleares de Sangre Periférica

PCR Polymerase Chain Reaction, Reacción en cadena de la polimerasa

PEA Palmitoiletanolamida

PEP Primer Episodio de Psicosis

PKA Proteína Quinasa A

PPAR Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas

SEA Estearoiletanolamida

SEC Sistema Endocannabinoide

SNC Sistema Nervioso Central

SNP Single Nucleotide Polimorfism, Polimorfismo de Nucleótido Único

TDAH Trastorno por Déficit De Atención e Hiperactividad

TEA Trastorno del espectro autista

TEM Tomografía de Emisión de Positrones

TEPT Trastorno de Estrés Post Traumático

THC Tetrahidrocannabinol

TRPV1 Transient Receptor Potential subfamily V1, Receptor de potencial transitorio vaniloide 1

UPLC-TOF/MS Ultra-high-Performance Liquid Chromatography-quadrupole Time-Of-Flight Mass Spectrometry, Cromatografía Líquida Ultraeficaz Conectada A Un Detector De Tiempo De Vuelo

WB Western Blot

WGS Whole Genome Sequencing, Secuenciación del genoma completo

WT Wild

## INTRODUCCIÓN

La neurona es una célula capaz de recibir un número incontable de señales externas, provenientes no sólo de los botones sinápticos sino también de las sustancias hormonales y otros mediadores presentes en el espacio extracelular. Esta información es incorporada, traducida e integrada, para finalmente emitir una respuesta, expresada mediante el uso de ciertos terminales sinápticos, que repercutirá en el funcionamiento de otras células adyacentes. Todos estos procesos que forman parte de nuestra compleja neuroquímica cerebral permiten que el sistema nervioso central (SNC) funcione de manera integrada y dinámica, siendo capaz de adaptarse rápidamente al cambio en el medio circundante. La neurofarmacología moderna se fundamenta en el conocimiento de estos sistemas de neurotransmisión, lo cual requiere la identificación de los grupos neuronales y los neuromoduladores que actúan sobre ellos, así como sus proyecciones, su disposición estructural en los núcleos cerebrales y los receptores con los que interactúan <sup>[14]</sup>.

Actualmente se están realizando progresos muy relevantes en la investigación de los circuitos neuronales que se ven afectados en las enfermedades psiquiátricas como la ansiedad, la depresión y la esquizofrenia. Este creciente interés subyace en la necesidad de crear terapias efectivas para su tratamiento, ya que su prevalencia en la población cada vez es más elevada. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2019 una de cada ocho personas (970 millones de personas en el mundo), padecían una enfermedad mental, siendo la ansiedad y la depresión las más comunes.<sup>1</sup> También se debe tener en consideración otros trastornos menos prevalentes como el trastorno de estrés post traumático (TEPT) o las adicciones, que también están ligados a comorbilidades significativas. A pesar del progreso de algunos países en la concienciación sobre la importancia de la salud mental, aún sigue siendo una causa de discriminación y estigma <sup>[28]</sup>.

Los fármacos más utilizados en la actualidad para el tratamiento de estas enfermedades psiquiátricas intervienen modulando la transmisión serotoninérgica, dopaminérgica o gabaérgica. Aunque se trate de fármacos relativamente seguros, no son eficaces en todos los pacientes y producen efectos secundarios relevantes que en ocasiones dificultan el cumplimiento terapéutico. La investigación del papel neuromodulador del sistema endocannabinoide podría ser una de las piezas clave que falta para obtener una visión más completa de la neurobiología de estas enfermedades, fundamental para mejorar su diagnóstico, tratamiento y pronóstico a largo plazo.

---

<sup>1</sup> Después de la pandemia provocada por el SARS-CoV-2, los datos recogidos en 2020 son aún más alarmantes: se estima que la prevalencia en la población aumentó en un 26% y 28% respectivamente en los trastornos de ansiedad y depresión mayor.

## *Cannabis sativa* y el sistema endocannabinoide

El uso de derivados de la planta *Cannabis Sativa* se remonta a la antigüedad. Existen evidencias que indican que en China se lleva utilizando como planta medicinal desde el año 4000 aC <sup>[17]</sup>. En 1964, en Israel, se aisló e identificó el principal compuesto psicoactivo de la planta: el  $\Delta$ -9 tetrahidrocannabinol (THC), gracias al trabajo de los científicos Raphael Mechoulam y Yechiel Gaoni <sup>[11]</sup>. Este hallazgo fue clave ya que propició la posterior identificación de los receptores cannabinoideos específicos para estas moléculas, lo que puso de manifiesto la existencia de un sistema cannabinoide endógeno en el SNC. Sin embargo, no fue hasta el año 1988 cuando Allyn Howlett y W.A. Devane describieron el sistema endocannabinoide (SEC), un complejo sistema neuromodulador compuesto por dos receptores: CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, los ligandos endógenos capaces de activarlos (eCBs) y las enzimas que intervienen en su biosíntesis y degradación <sup>[21]</sup>.

En la actualidad, la marihuana y el hachís están entre las drogas más consumidas en el mundo. Entre sus efectos más relevantes, destaca la capacidad de inducir un estado de relajación y bienestar eufórico <sup>[6]</sup>. Paradójicamente, el efecto no deseado que aparece más frecuentemente tras el consumo es la ansiedad. Los cannabinoideos, como el THC, activan el sistema endocannabinoide de forma externa y artificial, alterando inevitablemente muchas de las funciones fisiológicas en las que este está implicado, como la cognición, la memoria, la percepción sensorial, la actividad psicomotora y la conducta alimentaria. Conviene resaltar la especial vulnerabilidad de los jóvenes durante la adolescencia, etapa fundamental para el neurodesarrollo, ya que el consumo podría inducir estados psicopatológicos que se manifestaran en la edad adulta. Aunque el índice terapéutico del cannabis es muy alto, indicando que no presenta problemas relevantes de toxicidad aguda, el consumo crónico provoca importantes efectos adversos. El deterioro de la memoria y de la concentración, la tendencia a adquirir comportamientos depresivos, paranoia, alucinaciones, ataques de pánico, náuseas, vómitos y mareos, problemas cardiovasculares, respiratorios y oculares; son efectos adversos del consumo <sup>[20]</sup>. Estos efectos adversos, provocados mayoritariamente por la activación del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub> (CB1r), deben ser considerados a la hora de diseñar terapias que tengan este sistema como diana <sup>[27]</sup>.

El sistema endocannabinoide (SEC) se encuentra ampliamente expresado en el sistema límbico, áreas corticales prefrontales y otras estructuras cerebrales que regulan la respuesta al estrés; lo cual explica el papel fundamental de este sistema en el control de las emociones y la cognición. También interviene notablemente en la modulación de los circuitos de recompensa, esenciales en la respuesta fisiológica a los estímulos naturales que nos producen placer, como la comida, el sexo o las interacciones sociales <sup>[27,35]</sup>. Existen estudios realizados en voluntarios sanos que demuestran que realizar actividades como correr, andar

en bicicleta, cantar y bailar aumentan los niveles de eCBs, los cuales se correlacionan positivamente con las emociones descritas por los participantes: aumento de las emociones positivas, sensación de bienestar, disminución del estrés y la ansiedad y aumento del apetito. Estos efectos se han atribuido a un rasgo evolutivo, donde el refuerzo positivo conduce finalmente a un aumento en la ingesta de alimentos, la búsqueda de interacciones sociales beneficiosas para el individuo, mejora de la supervivencia y posterior transmisión de genes relevantes a la descendencia <sup>[34]</sup>.

## OBJETIVOS

Como ya se ha expuesto anteriormente, debido a la elevada prevalencia de algunas enfermedades psiquiátricas y a la escasez de estrategias terapéuticas eficaces, es fundamental una mejora en la comprensión de los sistemas de neurotransmisión que intervienen en la fisiopatología de estas afecciones. Por tanto, el objetivo principal de este trabajo es conocer y analizar la evidencia científica actual que existe sobre la relación entre el (SEC) y la neurobiología de los trastornos psiquiátricos, ya que su extensa distribución en el cerebro humano y la interacción con otros sistemas de neurotransmisión y neurohormonales, indica su papel central en el procesamiento cognitivo y comportamental <sup>[23]</sup>.

Entender el funcionamiento de este importante sistema neuromodulador y cómo puede verse alterado en condiciones patológicas, resulta básico para identificar los posibles biomarcadores para el diagnóstico de estas enfermedades y el diseño de nuevas estrategias terapéuticas. También, exponer todas aquellas limitaciones relacionadas con las propias enfermedades, como su origen complejo y multifactorial, resultante de la interacción entre múltiples genes y factores ambientales, lo que conlleva una gran variabilidad interindividual. Además, conviene mencionar factores como el sexo o el proceso de neurodesarrollo, que podrían tener influencia sobre el funcionamiento del SEC, pudiendo explicar las diferencias entre sexos en la prevalencia de algunas enfermedades psiquiátricas o la influencia de las primeras etapas de la vida en la vulnerabilidad o predisposición a padecer enfermedades mentales.

En cuanto a la investigación de nuevas moléculas que tienen como diana el SEC, describir cómo se puede actuar modulando la actividad de sus componentes y los efectos farmacológicos resultantes, analizando las limitaciones de su aplicación *in vivo*.

Aunque se trate de un tema complejo y muy extenso, el objetivo final es ofrecer una perspectiva general de cómo los avances en tecnología farmacéutica para el desarrollo de terapias innovadoras y las nuevas disciplinas como la farmacogenética, la metabolómica y el manejo de big data, suponen un futuro prometedor en el estudio del sistema endocannabinoide.

## METODOLOGÍA

La revisión de la literatura disponible consistió en la búsqueda de artículos científicos (todos ellos en inglés) en la base de datos PubMed, centrada en los términos: “endocannabinoid system”, “cannabinoid”, combinados mediante el operador booleano “AND” con el tema de interés: “psychiatric disorders”, “mood disorders”, “anxiety”, “depression” y “schizophrenia”. Se utilizaron las herramientas de búsqueda avanzada para filtrar los resultados por artículos más recientes y aquellos que incluyeran ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. Aunque la mayor parte de la evidencia proviene de estudios realizados en animales, también se han incorporado las investigaciones relevantes realizadas en humanos. Finalmente, no se aplicó ningún filtro para maximizar la selección de la información disponible, escogiendo aquellos artículos que se adecuaban al contenido del trabajo e incluyendo algún artículo de opinión.

## DESARROLLO

El sistema endocannabinoide y la importancia de su papel neuromodulador

El sistema endocannabinoide es un sistema neuromodulador ubicuotario que participa en múltiples vías de señalización intracelulares, modulando la actividad de otros sistemas de neurotransmisión <sup>[26]</sup>. Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR): CB1r y CB2r, sus ligandos endógenos denominados endocannabinoides (eCBs) y las enzimas que intervienen en su biosíntesis y degradación, son los principales componentes de este sistema, presente en el sistema nervioso central y periférico, así como en muchos otros tejidos <sup>[27]</sup>. Participa en la regulación de una gran variedad de funciones fisiológicas como la temperatura, el funcionamiento del sistema inmune, el apetito, la sensación de dolor, la fertilidad, el desarrollo pre y post natal, los procesos de neurogénesis, el procesamiento emocional, la memoria y el aprendizaje. Además, está involucrado de manera directa en la fisiopatología de muchas enfermedades como la ansiedad, la depresión, las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y el cáncer <sup>[21]</sup>.

CB1r es el GPCR más abundante en el cerebro, siendo el principal responsable de las acciones fisiológicas de los eCBs en el SNC. Su expresión es particularmente elevada en los ganglios basales, cerebelo, en las regiones corticolímbicas incluida la corteza prefrontal (CPF), núcleo accumbens (Nac) e hipocampo (HIP), y en áreas del cerebro relacionadas con las respuestas al estrés, como la amígdala central (AMI) y el núcleo paraventricular del

hipotálamo (NPV).<sup>2</sup> Además, también está presente en terminales de neuronas periféricas y células gliales <sup>[26]</sup>.<sup>3</sup>

Por otro lado, CB2r había sido inicialmente considerado como un receptor periférico implicado en la regulación del sistema inmune y su presencia en el SNC solo se había detectado en condiciones patológicas tales como la formación de placas seniles en la enfermedad de Alzheimer. Las investigaciones llevadas a cabo por Van Sickle *et al* describieron por primera vez la expresión de CB2r en condiciones normales en neuronas del tronco encefálico de ratones, ratas y hurones. Este hallazgo aumentó significativamente el interés en el estudio del CB2r y su papel en la regulación de la función cerebral. Posteriormente, diferentes estudios han identificado al CB2r en varias regiones del cerebro, incluida la corteza prefrontal, núcleo estriado, ganglios basales, amígdala, hipocampo y el área tegmental ventral <sup>[26]</sup>. Además, en algunas áreas cerebrales, CB2r no solo se detectó en la microglía, también en neuronas y astrocitos <sup>[27]</sup>.

CB1r y CB2r son bioquímicamente muy similares. Sin embargo, sí existe una diferencia relevante en el comportamiento de los dominios transmembrana tras la activación de los receptores. Cuando son modulados por diversos agonistas, la conformación del CB1r cambia de manera significativa tras la activación, mientras que el CB2r se mantiene estable. Esta habilidad podría explicar la facilidad del CB1r para responder a una mayor variedad de ligandos que el CB2r. Los futuros avances en la elucidación de sus estructuras podrían ofrecer una oportunidad para desarrollar ligandos altamente selectivos que tengan como diana un receptor cannabinoide específico <sup>[17]</sup>.

Estos receptores se encuentran en la neurona presináptica, acoplados a proteínas  $G_{i/o}$ , por lo que, al activarse, inhiben la actividad enzimática adenilil ciclasa, encargada de generar AMPc a partir del ATP. La acción del AMPc consiste en la activación de una proteincinasa específica llamada PKA, encargada de fosforilar otras proteínas. Estas proteínas  $G_{i/o}$  también propician la apertura de canales iónicos voltaje dependientes selectivos para el potasio, generando respuestas hiperpolarizantes, y el cierre de canales de calcio voltaje dependientes, oponiéndose a la liberación de neurotransmisores. Por tanto, la activación de CB1r y CB2r mediante la unión de sus ligandos, inhibe la liberación de neurotransmisores en el terminal presináptico donde se encuentran expresados <sup>[31]</sup>. La actividad óptima del CB1r juega un papel neuroprotector esencial, protegiendo al cerebro de la excitotoxicidad mediada por la excesiva

---

<sup>2</sup> Evidencia obtenida gracias a los experimentos de autoradiografía realizados en roedores empleando radioligandos con alta afinidad para el CB1r. Los estudios en humanos mediante tomografía de emisión de positrones (TEM) demuestran una distribución parecida a la observada en roedores.

<sup>3</sup> También se ha demostrado la presencia de CB1r en el aparato reproductor (útero, ovario, testículo, y próstata), en las glándulas suprarrenales, tejido adiposo, corazón, hígado, pulmón, médula ósea y timo. Su amplia distribución en el organismo es clave para entender la importancia del SEC en la fisiología humana.

liberación de glutamato. Esto se logra al menos en parte, al impedir el aumento de calcio intracelular mediado por AMPc que induce un aumento del estrés oxidativo, pudiendo provocar graves daños en la neurona [25].

Los dos eCBs principales y más abundantes en el cerebro son derivados de ácidos grasos poliinsaturados: *N*-araquidoniletanolamina (anandamida, AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Son moléculas de naturaleza lipídica que se sintetizan en la neurona postsináptica. AEA actúa como agonista parcial para CB1r y CB2r, mientras que 2-AG es un agonista total de ambos receptores, siendo capaz de activarlos prácticamente con la misma potencia y eficacia [27].

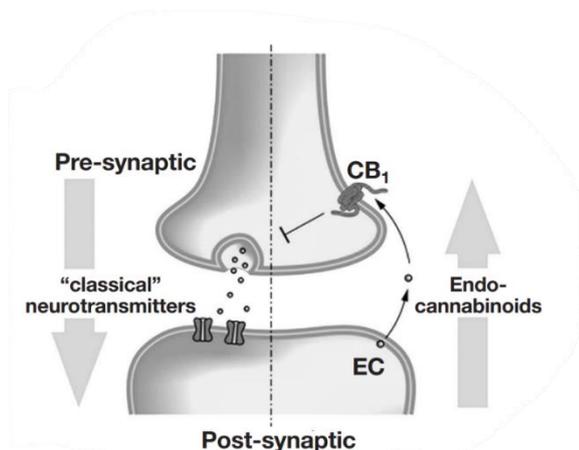


Figura 1 [23]. Funcionamiento retrógrado del SEC

Una característica fundamental de este sistema es que los eCBs no se almacenan en vesículas secretoras como ocurre con los neurotransmisores clásicos, sino que se sintetizan *de novo* en respuesta a cambios fisiológicos y otros estímulos. Las enzimas que sintetizan 2-AG y AEA se activan tras los aumentos del calcio intracelular producidos por la actividad neuronal sostenida, por lo que los ligandos se sintetizan y liberan “a demanda”. Una vez liberados en el

espacio extracelular activan de forma retrógrada CB1r y CB2r, localizados en los terminales presinápticos [26].

El hecho de que los eCBs se sinteticen “a demanda” y actúen de manera retrógrada, ejerciendo un feedback negativo sobre la actividad neuronal (tal como se observa en la figura 1), es de gran relevancia en la integración de los estímulos recibidos por la neurona y la elaboración de respuestas ejecutivas, tanto a nivel de la sinapsis como comportamental. Permite explicar los fenómenos de plasticidad sináptica que tienen lugar a corto y largo plazo, definiéndose como los cambios en la intensidad de la comunicación neuronal que se producen como consecuencia de la actividad precedente en esa sinapsis. Estas variaciones se denominan fenómenos de “long term depression” (LTD) y “long-term potentiation” (LTP). Desde una perspectiva neuroanatómica, CB1r se localiza principalmente en los terminales presinápticos de las neuronas gabaérgicas, glutamatérgicas, colinérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas. La importancia de la inhibición mediada por CB1r de la liberación de GABA y glutamato en los terminales presinápticos debe recibir un énfasis particular, ya que desempeña un papel predominante en la regulación de LTD y LTP. La interrupción de esos

procesos está implicada en la fisiopatología de los trastornos neuropsiquiátricos y puede ser una consecuencia, al menos en parte, de la actividad desregulada del CB1r [25].

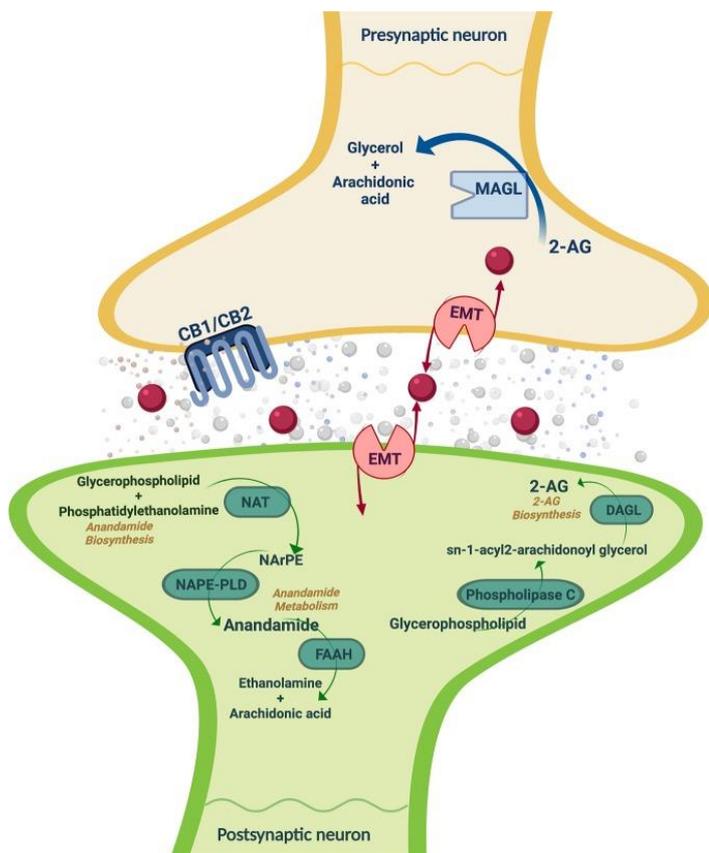


Figura 2 [26]. Resumen de los elementos más relevantes del SEC y el metabolismo de AEA y 2-AG. EMT es el transportador de membrana endocannabinoide

Tal como se observa en la figura 2, la síntesis de AEA se lleva a cabo por una fosfolipasa D específica, la *N*-acilfosfatidiletanolamina (NAPE-PLD), que hidroliza *N*-araquidonil-fosfatidiletanolamina localizado en las membranas celulares. La AEA es metabolizada en ácido araquidónico y etanolamina por la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) presente a nivel postsináptico. La síntesis de 2-AG en la neurona postsináptica se produce en respuesta a dos estímulos principales: la activación de receptores metabotrópicos acoplados a proteínas Gq y los cambios en las concentraciones intracelulares de calcio [25,26].

Posteriormente, DAG será sustrato de las diacilglicerol lipasas (DAGLα y DAGLβ) para finalmente sintetizar 2-AG. Por tanto, tras la activación de la neurona postsináptica, se producen las reacciones que dan lugar a la síntesis del endocannabinoide. Es decir, en el propio mecanismo activador de la frecuencia de disparo de la neurona, se está produciendo un mecanismo de control: la síntesis de 2-AG, que se liberará en el espacio sináptico y actuará sobre los receptores cannabinoide presinápticos, regulando la liberación del neurotransmisor que está actuando sobre la neurona postsináptica. Por último, la monoacilglicerol lipasa (MAGL), localizada en el

terminal presináptico metaboliza el 2-AG en ácido araquidónico y glicerol [26].

Los dos endocannabinoide más estudiados, AEA y 2-AG no interactúan sólo con CB1r y CB2r, sino que muestran un grado de promiscuidad que se aplica también a los eCBs derivados del ácido araquidónico menos estudiados. Estos son las etanolaminas de ácidos grasos saturados como palmitoiletanolamida (PEA), oleoiletanolamida (OEA), estearoiletanolamida (SEA) y linoleoiletanolamida. En los últimos años las investigaciones han comenzado a incluirlos ya que se considera que poseen propiedades similares a los eCBs [13] y que, como estos, también pueden activar receptores como el GPR-55, receptor de potencial transitorio vaniloide V1 (TRPV1) y la familia de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Por tanto, actualmente se utiliza el término “endocannabinoidoma” para hacer referencia a todos las moléculas y receptores que lo integran a parte de sus componentes clásicos descritos anteriormente [25]. Sin embargo, existen diferencias esenciales entre la farmacología de estos receptores, por lo que aún es necesario determinar su papel en determinados trastornos ya que la literatura es escasa [27]. El estudio de estos

nuevos ligandos y receptores y la elucidación de sus funciones aún se encuentra en fases iniciales puesto que plantea un escenario mucho más complejo que aún no se conoce en profundidad.

#### Alteraciones moleculares del SEC en los trastornos psiquiátricos

En esta sección se incluye la evidencia científica más relevante obtenida a partir de estudios realizados en animales y humanos, que demuestran de forma cualitativa y cuantitativa las alteraciones que se producen en el SEC, sus consecuencias en el funcionamiento de este sistema y su relación con el desarrollo de determinados trastornos psiquiátricos. También existen investigaciones que relacionan los receptores CB1 y CB2 con numerosas vías neuro-inmunes y neuro-oxidativas, cuya desregulación forma parte del sustrato fisiopatológico de algunas de estas enfermedades <sup>[25]</sup>. El estudio de estos mecanismos ofrece de nuevo una oportunidad muy amplia para la intervención terapéutica.

La exposición a ciertas condiciones ambientales y su interacción con factores genéticos pueden alterar la transmisión dopaminérgica, el funcionamiento neuroendocrino y cognitivo, los patrones de interacción interpersonal y el procesamiento afectivo, pudiendo conducir a un empeoramiento de la salud mental del individuo <sup>[7]</sup>. Las investigaciones que contribuyen a este conocimiento se basan sobre todo en modelos animales que reproducen algunos síntomas o características neuroquímicas de los trastornos psiquiátricos y en las alteraciones moleculares halladas en estudios clínicos realizados con tejido cerebral *post-mortem* o en muestras de tejidos periféricos de pacientes afectados con alguno de estos trastornos. Estas fluctuaciones con respecto a los individuos sanos se podrían utilizar no sólo como biomarcadores en el diagnóstico, también como indicadores de la gravedad de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. En este sentido las investigaciones se centran en la cuantificación de los elementos principales que componen el SEC. También se investigan los polimorfismos genéticos que podrían afectar al funcionamiento de estas proteínas y la frecuencia con la que aparecen en determinadas enfermedades <sup>[27]</sup>. Sin embargo, es necesario recordar que un biomarcador clínico debe estar validado, ser sensible, específico, factible y reproducible fácilmente, características que hacen que su implementación en este campo sea complicada <sup>[26]</sup>.

Se debe hacer hincapié en el papel del SEC en el establecimiento de la diversidad neuronal y la corticogénesis en el cerebro en desarrollo. Los receptores cannabinoides y sus ligandos endógenos AEA y 2-AG se han detectado en cerebro de rata después de un periodo de gestación de 11-14 días, mientras que en el ser humano CB1r se detectó desde la semana 14 de gestación. Por lo tanto, considerando su papel en el desarrollo cerebral y las variaciones genéticas y epigenéticas que afectan a sus componentes, las alteraciones en su

funcionamiento podrían estar asociadas con el desarrollo anormal del SNC. La exposición prenatal y postnatal a diferentes agentes externos como el estrés o ciertas sustancias podrían inducir cambios en el tono de este sistema, incrementando la vulnerabilidad a desarrollar enfermedades psiquiátricas en la edad adulta. La profundización en estos mecanismos es crucial, teniendo en cuenta que algunos de estos trastornos como el espectro autista (TEA) o el déficit de atención e hiperactividad (TDAH) presentan relevantes bases fisiopatológicas en el neurodesarrollo [27].

Los avances en las técnicas analíticas y su sensibilidad para detectar cambios en la cantidad de eCBs o la expresión de los receptores son fundamentales para clarificar la fisiopatología de estas enfermedades. A continuación, se resumen algunas de las técnicas más importantes.

#### Técnicas analíticas más relevantes [27]

Los cambios en las concentraciones de AEA y 2-AG se miden normalmente mediante cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a espectrometría de masas (HPLC- MS/MS) y sus variantes más avanzadas como la cromatografía líquida ultraeficaz conectada a un detector de tiempo de vuelo (UPLC- TOF/MS). Estas técnicas se pueden aplicar utilizando diversos tipos de muestras como plasma, cerebro y tejido adiposo.

En cuanto a los genes que codifican para las enzimas de metabolismo, se han identificado varios polimorfismos, llamados polimorfismos de nucleótido único (SNP)<sup>4</sup>, algunos de los cuales se han relacionado con el funcionamiento anómalo de la proteína y el consecuente desarrollo de ciertas enfermedades. Entre los métodos usados para determinarlos destacan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación genómica. Respecto a la última, actualmente existen técnicas muy poderosas como la secuenciación paralela masiva o de próxima generación (NGS), y la secuenciación del genoma completo (WGS). Gracias a ellas y a los nuevos enfoques computacionales, se pueden identificar espectros completos de alteraciones genómicas, lo que permite realizar análisis de riesgo poligenético para comprender la susceptibilidad a desarrollar un determinado trastorno.

Las alteraciones epigenéticas en estos genes también son muy relevantes, un proceso biológico que resulta fundamental para comprender la brecha entre el genotipo del individuo y el fenotipo resultante. Entre los procesos epigenéticos más importantes destaca la metilación del ADN que ocurre en la región promotora del gen, produciendo un cambio en la conformación de la cromatina abierta (transcripcionalmente activa) a cerrada (que no permite

---

<sup>4</sup> SNP son las variaciones genéticas más comunes en el genoma humano, donde un solo nucleótido puede ser remplazado, eliminado o añadido en la secuencia polinucleotídica.

la transcripción) y la metilación de las histonas, que controla los estados activos e inactivos de la cromatina.

Otra técnica muy relevante es el RNAscope. Se trata de una técnica de hibridación *in situ* capaz de detectar la expresión génica preservando la morfología del tejido, lo que proporciona valiosa información espacial y temporal sobre la expresión génica en una estructura anatómica o célula específica.

La técnica elegida normalmente para estudiar los niveles de proteínas específicas de síntesis (NAPE, DAGL) y degradación (FAAH y MAGL) es la Western Blot (WB). Aunque es menos eficiente para estudios cuantitativos, la WB es esencial para la investigación básica, ya que permite analizar diversas muestras, desde cultivos celulares hasta diferentes tejidos. En un estudio multicéntrico muy interesante llevado a cabo en seis hospitales españoles, participaron 95 pacientes que habían tenido un primer episodio de psicosis (PEP) y 90 individuos sanos como grupo control. El nivel de expresión de estas proteínas de síntesis y degradación, así como el CB2r se midió mediante WB, utilizando como muestra células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Pacientes con PEP tenían una expresión disminuida de CB2r y de ambas enzimas de síntesis (NAPE y DAGL) mientras que la expresión de FAAH y MAGL era mayor en comparación con el grupo control [7].

En relación con los receptores, la mayoría de los datos de las alteraciones genómicas corresponden al CB1r, sobre el que se han descrito numerosos polimorfismos en el gen que lo codifica, denominado CNR1. Algunos estudios muy interesantes relacionan ciertos polimorfismos como rs806372 y rs2180619 con determinadas características observadas en la personalidad de los participantes como la extraversión. También en otro estudio se demuestra que algunos parecen estar relacionados con rasgos del carácter como el neuroticismo o la poca amabilidad, que podrían aumentar el riesgo de desarrollar depresión mayor [19].

Finalmente, una herramienta muy valiosa para detectar las alteraciones funcionales del SEC en pacientes con trastornos psiquiátricos es TEM, utilizando radioligandos que tienen como diana los componentes del SEC. Estos datos pueden ser utilizados para estudiar la disponibilidad del CB1r. La variabilidad de los resultados obtenidos a partir de estos estudios se debe principalmente al uso de distintos ligandos, la distinta severidad y duración de los síntomas de la enfermedad y la edad, sexo y la raza de los pacientes seleccionados para los ensayos [33].

Antes de profundizar en las alteraciones moleculares más relevantes observadas en cada enfermedad es necesario comentar las diferencias básicas que presentan los estudios encontrados en la literatura, siendo la mayor parte de ellos, realizados en roedores. El primer

aspecto que limita la comparación entre ellos es el modelo utilizado para inducir los cambios neuroquímicos y en el comportamiento del animal. Existen estudios que para demostrar la existencia de alteraciones en el SEC utilizan tanto enfoques genéticos, por ejemplo, utilizando ratones knock-out, farmacológicos o modelos de estrés inducido. Por último, las regiones cerebrales utilizadas para el análisis <sup>[27]</sup> y el tratamiento estadístico de los datos obtenidos son factores que aumentan la variabilidad de los hallazgos entre investigaciones.

## Depresión

Según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) los rasgos que comparten los trastornos depresivos son la presencia de tristeza, sensación de vacío e irritabilidad acompañados de cambios cognitivos y síntomas somáticos que afectan significativamente a la vida del individuo y se producen en episodios de duración mayor a 2 semanas. Además, su estrecha relación con los trastornos de ansiedad hace que su diagnóstico diferencial sea complicado <sup>[4]</sup>.

La principal limitación farmacológica de los tratamientos actuales es el comienzo retardado en el tiempo del efecto antidepresivo, así como la aparición de importantes efectos adversos <sup>[10]</sup>. El éxito limitado en el descubrimiento de nuevas terapias se debe a la comprensión incompleta de los sustratos neurobiológicos de esta enfermedad <sup>[26]</sup>.

### Estudios en animales

Algunos de los modelos más utilizados en las investigaciones sobre el SEC son el estrés leve crónico (CMS: chronic mild stress) o el estrés crónico impredecible (CUMS: chronic unpredictable mild stress), el estrés por derrota social (se introduce un ratón agresivo dentro la jaula del animal), la indefensión aprendida y el estrés en la vida temprana. Todos ellos causan cambios significativos en el comportamiento y en el funcionamiento cerebral del animal. CMS/CUS incluyen los ensayos como la reversión de día-noche, agarre del animal por la cola o la privación de agua o comida en periodos superiores a 3 semanas. Estos estresores deben ser repetidos en el tiempo para evitar la adaptación que se podría producir tras un solo ensayo <sup>[9]</sup>.

Todos los estudios coinciden en que el SEC está directamente implicado en el desarrollo de los síntomas cognitivos, comportamentales y endocrinos de la depresión, confirmando la implicación del CB1r en la etiología de la depresión y afirmando que su funcionamiento adecuado es esencial para el mantenimiento de un estado de ánimo saludable. Este hecho

se verificó utilizando ratones knock-out o knock-down<sup>5</sup> para este receptor, los cuales mostraban claros comportamientos depresivos. Además, después de someter a estos ratones y a otros wild type (WT)<sup>6</sup> a CUS, se observó que el primer grupo desarrollaba con mayor frecuencia conductas relacionadas con la anhedonia y depresión, indicando mayor susceptibilidad a estos eventos estresantes que aquellos ratones con una expresión de CB1r normalizada <sup>[9]</sup>. Además, tiempo después se observó que este aumento de la desesperación en los ratones CB1 <sup>-/-</sup> estaba asociado con una regulación a la baja del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo, ya que la administración local de esta sustancia revertía el comportamiento depresivo en estos animales <sup>[26]</sup>. Esta proteína es responsable de la neurogénesis, crecimiento, mantenimiento y supervivencia de las células nerviosas <sup>[25]</sup>.

Las ratas macho Long-Evans expuestas a CUS presentaban un incremento en la densidad de CB1r en la CPF, mientras que se observó una reducción en HIP, hipotálamo (HIPT) y Nac. Además, los niveles de AEA eran significativamente menores en todas estas regiones. En ratas Sprague-Dawley se analizó el efecto de CUS dependiendo del sexo, obteniendo respectivamente niveles bajos y altos de expresión de CB1r en machos y hembras, mientras que los niveles de FAAH estaban aumentados en ambos sexos <sup>[26]</sup>.

La mejora de la señalización endocannabinoide se postula como una estrategia farmacológica prometedora en el tratamiento de trastornos relacionados con el estrés como la depresión o la ansiedad. Múltiples estudios demuestran que la administración de inhibidores de FAAH como URB597 o PF3845, que aumenta los niveles de AEA, previene los comportamientos depresivos inducidos por diferentes modelos de estrés como CUMS. Además, la inhibición de MAGL por la administración de JZL194 también resultó en similares efectos antidepresivos después de CUMS. En este último estudio se concluyó que los efectos producidos por la molécula JZL194 podrían estar relacionados con la mejora de la neurogénesis en el adulto y la plasticidad sináptica “long term” en el hipocampo <sup>[26]</sup>.

En cuanto al CB2r, aunque la evidencia es limitada, existen estudios que demuestran su papel en la neurobiología de la depresión, resultando ser un biomarcador prometedor. Se observó un descenso muy llamativo de estos receptores en el estriado, mesencéfalo e HIP de modelos animales de depresión. También se utilizaron ratones con una expresión excesiva de este receptor (CB2xP), en los cuales disminuían los comportamientos depresivos en condiciones basales y tras la exposición a CUS. Además, la administración crónica de un antagonista de estos receptores (AM630) suprimía los comportamientos depresivos inducidos por CUS, un

---

<sup>5</sup> El término knock-out se refiere al uso de ingeniería genética para eliminar uno o más genes específicos de un organismo. Estos animales se crean para estudiar el impacto de la eliminación de un gen de un organismo con el objetivo de elucidar cuál podría ser su función. La abreviatura CB1 <sup>-/-</sup> hace referencia a los ratones knock-out que carecen del gen que codifica para ese receptor.

<sup>6</sup> Son aquellos ratones “silvestres”, es decir no modificados genéticamente.

efecto que se relacionó con la regulación al alza de la expresión de CB2r y el aumento de BDNF en el hipocampo, en línea con el estudio anteriormente citado [27].

Además de las propias alteraciones del SEC en los trastornos depresivos, no se debe olvidar su relación con otros sistemas de neurotransmisión, cuya desregulación también contribuye a la fisiopatología de la enfermedad. Dada la gran utilidad terapéutica de la modulación del sistema serotoninérgico como el uso de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) [10], se han llevado a cabo varios estudios para conocer cómo interactúan estos dos sistemas. La administración de los fármacos ISRS fluoxetina y escitalopram modifica las concentraciones de diferentes componentes del SEC en condiciones basales de experimentación y en modelos animales de depresión. También se observó que los ratones CB1<sup>-/-</sup> tenían niveles bajos del transportador 5HT. La coadministración de dosis subefectivas de fluoxetina, potenció los efectos de dosis subefectivas de AEA y URB597 (inhibidor de FAAH). Asimismo, se ha demostrado que el SEC también interactúa con otros sistemas relacionados con la regulación emocional y el estrés, como el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) y los sistemas glutamatérgico, opiodérgico y colinérgico [26].

#### Estudios en humanos

La evidencia generada por la evaluación de los efectos del rimonabant en el comportamiento emocional ha sido clave para la investigación del rol del CB1r en los trastornos del estado de ánimo. Rimonabant es un antagonista selectivo del CB1r autorizado en la Unión Europea en 2006 para el tratamiento de la obesidad. En España se comercializó con el nombre Acomplia® [1]. Sin embargo, en 2008 se suspendió su comercialización debido a la aparición de síntomas depresivos, ideaciones suicidas e incluso suicidios consumados en los pacientes que habían sido tratados con rimonabant [12]. El estudio de lo sucedido mostró un escenario complejo, ya que en los ensayos con animales se obtuvieron resultados variables, demostrando la importancia de aspectos como la dosis y la duración del tratamiento. Algunos autores describen efectos antidepresivos, mientras que otros defienden lo contrario. Además, es importante resaltar algunos factores de confusión, como la inclusión en los estudios de pacientes obesos con historiales previos de depresión, un hecho que podría aumentar la posibilidad de detectar síntomas depresivos entre estos participantes. Por tanto, está claro que la realización de experimentos adicionales es necesaria para clarificar cómo la manipulación farmacológica de CB1r podría afectar en el tratamiento de trastornos afectivos [27].

Los estudios genéticos centrados en los polimorfismos del SEC relacionados con la DM sugieren un cierto grado de heredabilidad. Los polimorfismos de los genes que codifican para CB1r y CB2r se han asociado con comportamientos característicos de la depresión. Una de las asociaciones que podrían ser de gran utilidad terapéutica son los polimorfismos del CNR1

y su relación con la susceptibilidad a DM y la respuesta al tratamiento. En un estudio llevado a cabo en 181 pacientes con DM (uno de los subgrupos con tratamiento antidepresivo) y 80 personas sanas como control se observó que el polimorfismo rs806367 en CNR1 estaba asociado a un mayor riesgo de padecer depresión resistente al tratamiento. También se han reportado polimorfismos significativos en CNR2, sobre todo rs2501432, correlacionado positivamente con DM entre los sujetos estudiados [27].

En otro estudio donde participaron 858 personas se observó que el polimorfismo SNP rs324420 en el gen de FAAH, que conduce a una reducción de su actividad, estaba relacionado con episodios depresivos y ansiedad en la edad adulta, que se exacerbaban en aquellos sujetos que habían tenido problemas en la infancia [27]. Además, los autores declararon que este genotipo podría tener consecuencias farmacogenéticas, sobre todo inefectividad o mayor frecuencia de efectos adversos con la administración de inhibidores de FAAH [26].

En cuanto a los estudios en tejido de cerebro *post-mortem* se observó que la expresión de la proteína CB1r estaba disminuida en la corteza cingulada anterior en pacientes con DM. En todos los estudios los autores destacan el papel del CB1r en el control de la transmisión glutamatérgica en varios niveles cerebrales. También se encontraron concentraciones elevadas de CB1r en la CPF de pacientes depresivos comparados con los controles [27].

En los últimos años se han realizado esfuerzos para determinar los niveles de SEC, sobre todo de AEA y 2-AG en muestras de sangre de pacientes con DM. La monitorización de estos biomarcadores ofrecería información muy valiosa sobre el estado del paciente y la eficacia terapéutica del tratamiento. En un grupo de 28 mujeres con diagnóstico positivo y sin tratamiento, las concentraciones plasmáticas de 2-AG y AEA se vieron drásticamente reducidas, indicando un déficit en la actividad periférica de SEC [27]. Esta reducción se correlacionó negativamente con la duración del episodio depresivo. En otro estudio, la elevación de 2-AG se asoció significativamente a la terapia con ISRS [9].

Por último, es relevante mencionar que estos hallazgos no son estáticos ya que la magnitud y la dirección de las fluctuaciones descritas en el SEC podrían depender de la severidad de los síntomas depresivos [27].

#### Trastornos de ansiedad

Representan las alteraciones de la salud mental más frecuentes en el mundo dentro de diferentes regiones socioeconómicas [22]. Los síntomas más relevantes recogidos en el DSM-5 son el miedo y la preocupación excesiva (anticipación aprensiva) que la persona es incapaz de controlar [3]. Los sustratos neurobiológicos de la ansiedad se superponen con los circuitos

cerebrales que regulan el miedo, un proceso fisiológico necesario para dar respuesta a situaciones peligrosas inminentes. En cambio, la ansiedad es una respuesta emocional anticipatoria y desproporcionada ante situaciones estresantes o desafiantes que se podrían dar o no en el futuro, produciendo síntomas negativos tanto de tipo afectivo como cognitivo y somático [22].

Estudios en animales

Con el fin de elucidar el papel del SEC se han desarrollado modelos animales de exposición aguda y crónica a estrés. Su función es inducir las alteraciones comportamentales relacionadas con la ansiedad y observar qué cambios se producen en los componentes de este sistema [27]. A continuación, se resumen los hallazgos más significativos.

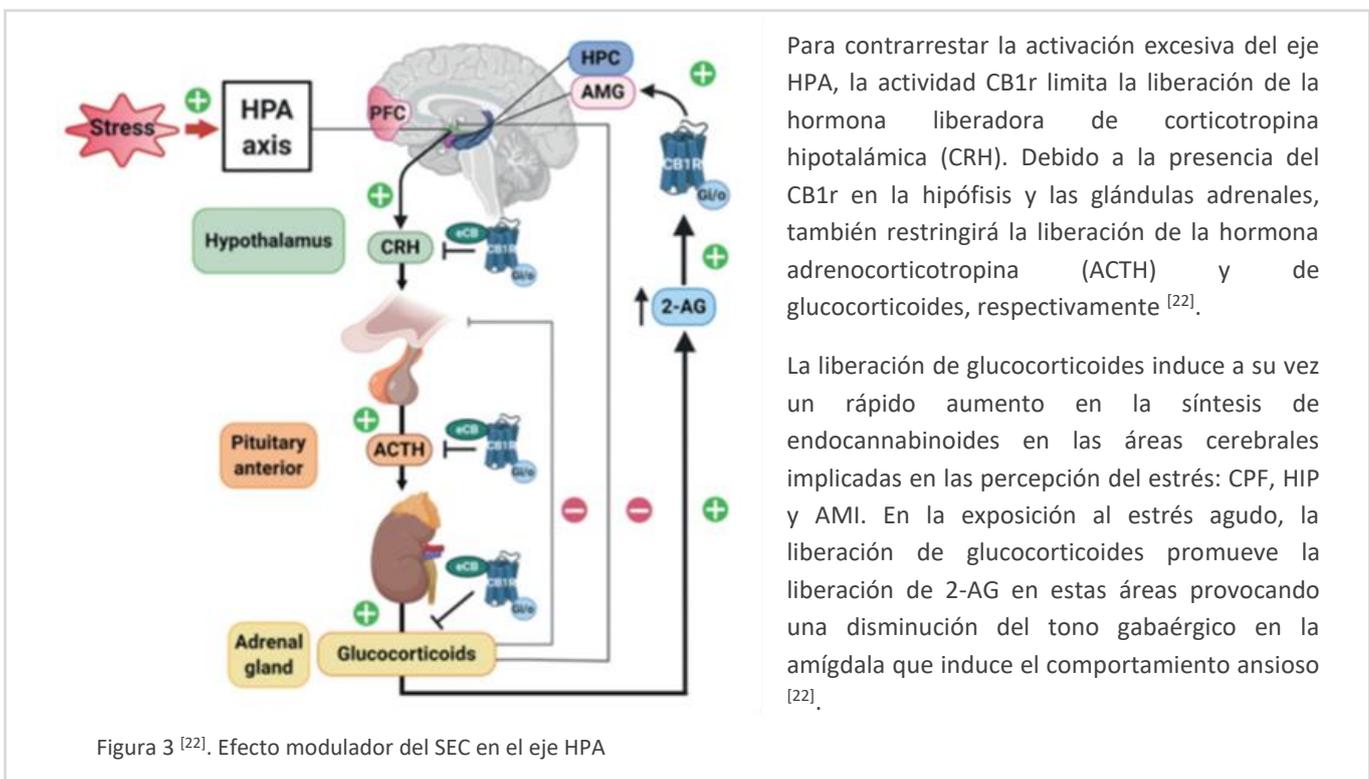
Utilizando como modelos agudos de ansiedad el estrés por inmovilización y el test de natación forzada (FST) se observó un descenso en la concentración de AEA en la AMI debido a un incremento en la actividad de FAAH en este área. Estas alteraciones estaban acompañadas por cambios en la densidad y complejidad dendrítica neuronal en la AMI y un aumento de los comportamientos ansiosos. Por tanto, se afirmó que FAAH estaba implicada en los procesos de hiperactividad neuronal y cambios a largo plazo de la AMI. Por el contrario, en línea con estos resultados, la inhibición de la actividad de FAAH en la CPF medial produjo un aumento de comportamientos relacionados con el afrontamiento del estrés, sugiriendo que una señalización del SEC normal es necesaria para una respuesta fisiológica al estrés adecuada [27].

Otra herramienta importante que demuestra la implicación del SEC en los trastornos de ansiedad es la delección del gen CNR1 en ratones (CB1  $^{-/-}$ ). Tras ser modificados genéticamente, los ratones macho presentan un claro comportamiento ansioso. Sin embargo, este fenotipo no se manifiesta en las hembras en comparación con las WT. Estas diferencias entre sexos también se han descrito en el antagonismo farmacológico del CB1r [26].

Otro descubrimiento muy relevante es su contribución a los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas. La administración del compuesto AM251, un antagonista de CB1r, suprime completamente los efectos ansiolíticos y reduce considerablemente los efectos sedantes y amnésicos producidos por el alprazolam. Además, el aumento del tono endocannabinoide mediado por CB1r incrementa el efecto ansiolítico del diazepam [26]. Asimismo, se ha descrito que los efectos de los fármacos ansiolíticos bromazepam [16] y buspirona no se producían en los ratones CB1  $^{-/-}$ , sugiriendo un rol fundamental del CB1r relacionado con el control del tono gabaérgico mediado por los receptores GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>. Se debe tener en cuenta que la manipulación de este receptor produce efectos bidireccionales en cuanto al comportamiento relacionado con la ansiedad: se ha observado que la activación de CB1r utilizando bajas dosis

de fármaco reduce la ansiedad, mientras que su modulación con altas dosis o el uso de antagonistas, producen efectos ansiogénicos. Entre la literatura revisada sobre este aspecto, un estudio reveló que el CB1r en las neuronas glutamatérgicas corticales media los efectos ansiolíticos del agonista CP-55,940 a bajas dosis (ya que inhibe la liberación de glutamato), mientras que los efectos ansiogénicos se producen a dosis más altas, relacionándolos con la acción de los receptores CB1 y GABA<sub>B</sub> ubicados en los terminales gabaérgicos (restringiendo el tono inhibitorio por la liberación de GABA). Aunque los mecanismos que explican este fenómeno aún no se conocen completamente, se acepta que esta premisa puede verse modificada por varios factores como el tono endocannabinoide endógeno, la edad, sexo, diferencias entre especies, el tipo de modelo animal utilizado y la exposición previa a situaciones estresantes [26].

Una mejor comprensión de las conexiones funcionales del SEC con otros sistemas de neurotransmisión y neurohumorales es necesaria para utilizar sus componentes como biomarcadores en este trastorno. En los últimos años se ha estudiado intensamente su relación con el estrés, proceso directamente relacionado con la activación del eje HPA, del sistema simpático y límbico (de ahí su fuerte componente emocional). En tales circunstancias, aumenta el tono glutamatérgico, produciendo un desequilibrio entre transmisión excitatoria e inhibitoria. Para compensar esta sobreexcitación neuronal, se activa un mecanismo compensatorio adaptativo, regulando a la baja la expresión de CB1r en el terminal gabaérgico y restableciendo el equilibrio [22]. Esta respuesta adaptativa se ilustra en la figura 3.



El estrés crónico induce cambios prominentes y sostenidos en el sistema endocannabinoide, lo que conlleva una disminución en la señalización de CB1r en regiones cerebrales relacionadas con el procesamiento emocional como el HIP, NAc, CPF, núcleo dorsal del rafe, HIP y AMI. De hecho, se ha observado que el incremento sostenido de corticosterona después de inducir estrés repetido por inmovilización del animal promueve la actividad de FAAH. Como consecuencia, los niveles de AEA se mantienen bajos en el HIP, HIPT, CPF y AMI, lo que finalmente provoca hiperexcitabilidad y una remodelación estructural de los circuitos amigdalares implicados en la ansiedad [22]. Esta desregulación sostenida es un factor de riesgo importantísimo en el desarrollo de otros trastornos afectivos como la DM y el TEPT [27].

En cuanto al CB2r, en los ratones transgénicos que tenían sobreexpresión de este receptor en el cerebro se observó una reducción de los comportamientos relacionados con la ansiedad. Además, el bloqueo crónico de este receptor induce un efecto ansiolítico, explicado por una regulación al alza de la expresión de los receptores CB2 y GABA<sub>A</sub> en corteza y AMI. También se ha descrito que su expresión aumenta rápidamente en el hipocampo al exponer al animal a estrés por “derrota social”. Los experimentos genéticos que permiten la profundización en células específicas son clave para entender su contribución funcional a estos procesos [26].

Estudios en humanos

En un ensayo se estudió la relación entre dos polimorfismos genéticos: FAAH rs324420 y CNR1 rs110402, con el riesgo de desarrollar ansiedad. Se demostró que, igual que ocurría en los estudios preclínicos, el aumento de la actividad de FAAH, disminuía la concentración de AEA en la AMI, induciendo una pérdida del tono necesario para reducir la ansiedad y mantener la extinción del miedo [27].

### Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico e incapacitante caracterizado por síntomas psicóticos positivos como alucinaciones, delirios y lenguaje desorganizado y por síntomas negativos como disminución de la motivación y anhedonia. También aparecen déficits cognitivos que incluyen el deterioro de la memoria y del procesamiento mental [26]. Las causas principales de esta enfermedad son sobre todo genéticas y algunos defectos en el desarrollo cerebral temprano. Los tratamientos actuales muestran una eficacia limitada y no suelen ser bien tolerados [24], por lo que los pacientes muestran importantes déficits sociales, cognitivos y ocupacionales durante toda su vida [27]. En este sentido existe mucha evidencia para pensar que el SEC juega un papel fundamental en el desarrollo de esta patología, apoyada sobre todo por los síntomas psicóticos que induce el THC en consumidores de cannabis.

#### Estudios en animales

La activación de CB1r induce déficits en el funcionamiento del filtrado sensorial medidos mediante el paradigma de la inhibición prepulso<sup>7</sup>, mientras que el bloqueo de este receptor produce efectos opuestos. Varios estudios donde se utilizaron aproximaciones farmacológicas demuestran que la activación de este receptor induce en los animales comportamientos de tipo psicótico. De hecho, el bloqueo farmacológico de estos receptores mostró un importante potencial terapéutico en varios modelos animales de esquizofrenia como el antagonismo de los receptores *N*-metil-D- aspartato (NMDA) mediante la administración de fenciclidina o MK-801. La administración de antagonistas de CB1r como AM251, revirtió o atenuó los rasgos cognitivos y comportamentales inducidos por la administración de fenciclidina y MK-801 [27].

En el modelo animal de esquizofrenia llamado “three hit model”<sup>8</sup> la unión a CB1r y la activación de proteínas G mediada por el agonista disminuyó en regiones cerebrales corticales, subcorticales y en el cerebelo. Además, en ratas expuestas a un modelo animal de esquizofrenia basado en el neurodesarrollo en el que se administró metil azoxi metanol (MAM) durante la gestación, los niveles de mRNA CBr1 estaban bajos en la CPF y altos en el estriado dorsal de aquellas ratas adultas que habían estado expuestas a MAM. Curiosamente también se observó una sobreexpresión de CNR1P1 (una proteína intracelular que interactúa con el CB1r regulando su actividad intrínseca) en el HIP, lo que indujo significativas deficiencias cognitivas y de interacción social similares a las de la esquizofrenia, así como un aumento en la actividad de la población de neuronas dopaminérgicas en el ATV [27].

#### Estudios en humanos

Recientemente se ha identificado una asociación consistente entre el polimorfismo rs12720071 en CNR1 con el bajo rendimiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia. Estos pacientes homocigotos en la variante (C/C) presentaban dificultades motoras, problemas de fluidez verbal, atención y peor resolución de problemas que aquellos con el alelo T. También se han identificado algunos polimorfismos que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes que responden bien al tratamiento, como el alelo G en CNR1 rs1049353 o por el contrario aquellos con poca respuesta terapéutica. También hay otros relacionados con un menor riesgo de padecer síndrome metabólico inducido por el tratamiento antipsicótico. Esta información proporciona claves importantes por su potencial aplicación en farmacogenética con el fin de ofrecer a los pacientes un tratamiento personalizado [27].

---

<sup>7</sup> La respuesta de sobresalto (RS) es una contracción muscular refleja provocada por un estímulo repentino e intenso. El concepto de habituación se refiere a la reducción de la magnitud de la RS después de que un estímulo de sobresalto, inicialmente novedoso, es presentado repetidas veces para producir adaptación sensorial. La inhibición prepulso se refiere a la reducción o inhibición de la magnitud de la RS cuando se presenta un estímulo de baja intensidad (prepulso) antes del estímulo de sobresalto (pulso). En modelos animales de esquizofrenia estas reacciones están claramente desreguladas [30].

<sup>8</sup> 1er golpe: delección parcial de MAP-6 (proteína asociada a microtúbulos) y estrés postnatal temprano. 2do golpe: 24 h de separación materna en el día 9 postnatal. 3er golpe: exposición a THC día postnatal 32 al 52 en dosis de 8 mg/kg/día [8].

Estudios *post-mortem* revelaron niveles bajos de CB1r y una expresión del gen disminuida en CPF de pacientes esquizofrénicos. Las reducciones más significativas en la disponibilidad de CB1r se asociaron con una mayor severidad en los síntomas entre los sujetos de estudio [26].

Otra muestra biológica interesante es el neuroepitelio olfatorio, un epitelio especializado relativamente sencillo de obtener que ha emergido como una herramienta prometedora. En el epitelio de estos pacientes, comparado con los controles sanos, se observó un aumento en la expresión del heterómero formado entre CB1r y el receptor serotoninérgico 2A (5HT2Ar). Su expresión se correlacionó con un peor desempeño en la atención, sugiriendo su uso como biomarcador relacionado con el deterioro neurocognitivo en estos pacientes. Los análisis de sangre de pacientes con esquizofrenia revelan un gran aumento en las concentraciones de AEA, que se normalizaban con la remisión de los síntomas. También este aumento significativo se observó en el fluido cerebroespinal. De hecho, una concentración ocho veces superior a la del control se observó en pacientes esquizofrénicos que padecían su primer episodio psicótico. Estos estudios sugieren que estos parámetros se podrían utilizar como marcadores de la severidad y remisión de la sintomatología y como criterios de ingreso del paciente en unidades psiquiátricas [27].

#### Trastorno de estrés postraumático (TEPT)

Aunque tradicionalmente este trastorno estuviera clasificado como un trastorno asociado a la ansiedad, actualmente en el DSM-5 se define como un trastorno relacionado con traumas y factores de estrés. Se trata de un trastorno psiquiátrico complejo que incluye manifestaciones clínicas diversas como depresión, ansiedad, impulsividad y psicosis [5]. En cuanto a los modelos animales, muchos de ellos presentan limitaciones relacionadas con su escasa habilidad para inducir alteraciones intensas y de larga duración [27].

Uno de los modelos que se usan habitualmente es la exposición del ratón a un depredador. Una semana después de este suceso, se evaluó los cambios en la expresión de CNR1 en diferentes regiones cerebrales. Se observó una reducción de su expresión en AMI y CPF y un aumento de comportamientos relacionados con el miedo y la ansiedad. En otro estudio con un modelo de larga duración (5 semanas) se evaluó la expresión del gen CB1r y CB2r en la AMI, justo después de la exposición y 9 semanas después. La expresión del gen CNR2 había aumentado en los dos ensayos, a corto y largo plazo. En cuanto a CNR1, había disminuido en el primer ensayo, pero se observó un aumento en sus niveles después de las 9 semanas. Esta regulación tiempo-dependiente se relaciona probablemente con las alteraciones en el funcionamiento del eje HPA descritas anteriormente. También se han descubierto diferencias entre sexos, al igual que ocurrió en las investigaciones sobre ansiedad [27]. En ambos sexos la exposición a un fuerte estrés redujo la expresión del gen CB1r en el cerebelo,

incrementando la forma fosforilada de CB1 (inactiva) sólo en las hembras. Esto podría explicar en parte la mayor susceptibilidad de las mujeres a los trastornos relacionados con el estrés [26].

En cuanto a los estudios en humanos la evidencia existente aún es escasa ya que la variación en el tiempo de los eCBs en estos pacientes podría afectar a la reproducibilidad de las evaluaciones. Un estudio muy interesante utilizó muestras de pelo<sup>9</sup> de soldados que habían vuelto de la guerra con y sin diagnóstico de TEPT. Se midieron los niveles de PEA, OEA y SEA. Después de analizar los datos se concluyó que existía una fuerte relación negativa entre el nivel de eCBs y la severidad de los síntomas [26].

### Trastornos adictivos

Debido a la presencia del SEC en todas las áreas del cerebro relacionadas con el proceso de recompensa y su relación con el sistema dopaminérgico, directamente relacionado con la conducta adictiva, se están realizando grandes esfuerzos para entender cómo se desregula este sistema y cómo se podría enfocar la intervención terapéutica, ya que actualmente el éxito en el tratamiento de estos trastornos es escaso [27]. En experimentos animales se observó que el bloqueo de CB1r, especialmente en el ATV, disminuía la autoadministración de nicotina y alcohol (modelo ampliamente utilizado en investigación para estudiar las propiedades reforzadoras de las sustancias). También existen evidencias que sostienen la hipótesis de que el consumo de drogas no cannabinoides desregula la señalización endocannabinoide, modificando las concentraciones de 2-AG y AEA. Sin embargo, estos estudios presentan una limitación fundamental, como la dosis de droga utilizada, el método de administración y la duración del tratamiento, que hacen que los resultados obtenidos en este campo aún no sean esclarecedores. También se ha estudiado el SEC en relación con las influencias genéticas y la susceptibilidad a desarrollar trastornos adictivos por uso de sustancias y otras patologías como disfunciones de la conducta sexual, el juego o formas patológicas de la alimentación. Existe una evidencia sustancial sobre la relación entre mecanismos epigenéticos y la inducción de cambios de larga duración en la expresión de genes relacionados con estas conductas. Por tanto, las influencias genéticas preexistentes sobre el SEC o la desregulación de sus funciones inducida por el uso de drogas participan en el desarrollo y mantenimiento de los comportamientos adictivos. Otro estudio muy interesante observó que, en roedores, el estrés en la vida temprana producido por la separación maternal, está asociada con una elevada metilación del DNA en la región promotora del gen CNR1, lo que conlleva una

---

<sup>9</sup> El pelo como matriz biológica presenta ciertas ventajas frente a otras como el plasma que hacen que su uso en estas investigaciones sea interesante, como son la facilidad de recogida de la muestra, su almacenamiento y la estabilidad de los componentes en la queratina.

reducción de la expresión de CB1r, pudiendo contribuir a una desregulación afectiva y aumentando la susceptibilidad a desarrollar adicciones en el futuro <sup>[29]</sup>.

En esta sección se ha incluido la evidencia más relevante sobre algunos trastornos mentales en los cuales las investigaciones en relación con el SEC están en fases más avanzadas. Aunque por la extensión de este trabajo no es posible incluir otras condiciones mentales como el TEA, TDAH, cuyas bases patológicas están muy ligadas al neurodesarrollo, existen suficientes investigaciones que corroboran la relación del SEC con el desarrollo de estos trastornos, sobre todo relacionando al CB1r con la desregulación de circuitos dopaminérgicos y la falta de control de la impulsividad <sup>[27]</sup>.

Nuevos enfoques y desafíos en la modulación del sistema endocannabinoide

La manipulación funcional de los componentes del SEC según las evidencias anteriormente expuestas ofrece un gran potencial terapéutico. El bloqueo o la delección genética de CB1r están relacionados con el desarrollo de alteraciones en el comportamiento como se demostró en los modelos animales de DM, ansiedad y TEPT, mientras que la activación farmacológica de este receptor produce una mejora de los síntomas en estos trastornos. Por otro lado, en los modelos animales de esquizofrenia se observó que la activación del CB1r induce la aparición de síntomas psicóticos, mientras que su bloqueo produce el efecto contrario.

Respecto al CB2r, la activación farmacológica o su sobreexpresión mejora la ansiedad y la depresión, así como algunos comportamientos característicos de la esquizofrenia. Su participación en la neurogénesis, así como en procesos neuroinflamatorios, indica que podría ser una diana terapéutica relativamente segura <sup>[12]</sup> en el tratamiento de algunos trastornos psiquiátricos <sup>[26]</sup>. El principal problema en este caso es la activación periférica de este receptor, ya que, debido a su contribución en la regulación del sistema inmunológico, su manipulación podría estar asociada a un descenso en la respuesta inmune <sup>[17]</sup>.

Sin embargo, el SEC se activa a menudo a demanda y de forma específica en determinadas células dentro de un tiempo definido durante estímulos fisiológicos o patológicos, ejerciendo su función homeostática. Por tanto, el uso de agonistas sistémicos directos o inversos, que indiscriminadamente activen o inhiban la función de CB1r, podría interferir con su funcionamiento adecuado en otras células a las que el fármaco no iba dirigido <sup>[12]</sup>.

Además, la activación directa del CB1r mediante la administración de agonistas sintéticos es responsable de tres efectos adversos muy característicos como la disminución de la actividad locomotora, hipotermia y catalepsia. Su activación también produce hiperfagia, sedación y dependencia psíquica <sup>[17]</sup>.

En los últimos años las investigaciones se han centrado en la manipulación de las enzimas metabólicas de los eCBs con el objetivo de aumentar el tono endocannabinoide sin actuar directamente sobre sus receptores. Principalmente se han desarrollado fármacos que inhiben la actividad de FAAH, aunque también existen inhibidores de MAGL [2]. No obstante, una de las consecuencias de la promiscuidad y redundancia que poseen las enzimas catabólicas endocannabinoideas es que los efectos de su inhibición pueden ser impredecibles. Esto se produce porque su inhibición afecta al metabolismo de otras moléculas bioquímicamente relacionadas como las *N*-aciletanolaminas y 2-acilgliceroles, ya mencionadas anteriormente y otros mediadores lipídicos, pudiendo interferir con otras vías de señalización independientes de CB1r/CB2r [12].

Además, se ha observado que el receptor TRPV1 puede ser activado por los eCBs y otros compuestos cannabinoides de la planta. De hecho, una de las consecuencias de la inhibición de FAAH es la activación indirecta de TRPV1, que no solo exacerba la sensación de dolor, sino que también está implicado en el desarrollo de ansiedad y depresión. Por tanto, debido a la interacción de los eCBs con múltiples receptores, alterar los niveles endógenos de los eCBs con el fin de indirectamente manipular la actividad de CB1r y CB2r, podría no ser más seguro o selectivo que directamente utilizar como diana estos receptores [12].

Además, es necesario comentar los principales retos a los que se enfrenta el desarrollo de la farmacogenética como son el elevado número de polimorfismos, la dificultad para asociarlos e integrarlos dentro del fenotipo resultante y la posibilidad de que el efecto dependa de más de un haplotipo y no de un solo polimorfismo específico [32].

La gran variedad de oportunidades terapéuticas que ofrece la modulación del SEC se debe precisamente a su complejidad. Por tanto, se requieren técnicas analíticas muy sofisticadas que, junto con el progreso de la bioinformática, el manejo de big data y el desarrollo de las denominadas “omics”, nos pueden ayudar a lidiar con las complicaciones encontradas. La investigación en profundidad del endocannabinoidoma en los próximos años dará más sentido a toda la evidencia que involucra al SEC en tantos procesos fisiológicos y patológicos. Actualmente una de las incógnitas principales que se plantean es si existen perfiles específicos de estos cientos de mediadores en diferentes personas o para diferentes enfermedades y si su diferenciación pudiera conducir a nuevos diagnósticos y el desarrollo de terapias personalizadas [12].

## CONCLUSIONES

La participación del SEC en las alteraciones neuroquímicas que se producen en los trastornos psiquiátricos y durante el neurodesarrollo, es innegable. El uso de técnicas de neuroimagen y muestras de sangre para estudiar los componentes de este sistema junto con los estudios genéticos son herramientas fundamentales para identificar nuevos biomarcadores y posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de estos trastornos.

El estudio de estas enfermedades en modelos animales sirve para comprender mejor su neurobiología, sin embargo, el comportamiento humano es mucho más complejo por lo que existe un abanico más amplio de trastornos que conviene tener en cuenta ya que cada uno incluye manifestaciones muy diferentes. Por tanto, se necesitan más estudios clínicos que permitan estandarizar los biomarcadores para relacionarlos con enfermedades específicas y donde se incluya un mayor número de participantes que garantice la reproducibilidad de los resultados.

La mejora en los modelos animales, la gran sensibilidad de las técnicas analíticas utilizadas, el avance de las técnicas computacionales y el manejo de gran cantidad de datos como los bancos genéticos son pasos prometedores hacia la medicina y terapia personalizada. Estos avances también servirán para explicar rasgos fundamentales de estos trastornos como la diferencia entre sexos en la susceptibilidad a desarrollar determinadas patologías.

Por último, los progresos en tecnología farmacéutica moderna y la capacidad para desarrollar fármacos con materiales y técnicas punteras desde el punto de vista tanto tecnológico como farmacológico posibilitarán el desarrollo de terapias altamente específicas y selectivas, que permitirán aprovechar el potencial terapéutico del sistema endocannabinoide, contribuyendo a la desestigmatización y la promoción de la salud mental.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2008). *Nota informativa sobre Rimonabant (Acompla) y trastornos psiquiátricos*. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad. Obtenido de [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2008/ni\\_2008-12\\_rimonabant/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2008/ni_2008-12_rimonabant/)
- [2] Aizpurua-Olaizola, O., Elezgarai, I., Rico, I., Zarandona, I., Etxebarria, N., & Usobiaga, A. (Agosto de 2016). Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discovery Today*, 22(1), 105-110. doi:10.1016/j.drudis.2016.08.005
- [3] Asociación America de Psiquiatría. (2014). Trastorno de Ansiedad Generalizada. En A. P. Association, *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5* (págs. 137-138). Arlington: American Psychiatric Publishing. Obtenido de <https://www.eafit.edu.co/ninos/reddelaspreguntas/Documents/dsm-v-guia-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf>
- [4] Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). Trastornos depresivos. En A. A. Psiquiatría, *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5* (págs. 104-108). Arlington: American Psychiatric Publishing. Obtenido de <https://www.eafit.edu.co/ninos/reddelaspreguntas/Documents/dsm-v-guia-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf>
- [5] Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés. En A. A. Psiquiatría, *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5* (págs. 159-160). Arlington: American Psychiatric Publishing. Obtenido de <https://www.eafit.edu.co/ninos/reddelaspreguntas/Documents/dsm-v-guia-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf>
- [6] Ayesta, F. J., Rodríguez, M., & Santamaría, J. (2014). Trastornos adictivos/Farmacodependencias. En J. Flórez, J. A. Armijo, & Á. Mediavilla, *Farmacología Humana* (págs. 547-560). Barcelona, España: Elsevier Masson.
- [7] Bioque, Miquel; García Bueno, Borja; MacDowell, Karina S.; Meseguer, Ana; Saiz, Pilar A.; Parellada, Mara; Gonzalez Pinto, Ana; Rodriguez Jimenez, Roberto; Lobo, Antonio; Leza, Juan C. and Bernardo, Miguel (31 de julio de 2013). Peripheral Endocannabinoid System Dysregulation in First-Episode Psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 38, 2568–2577. doi:10.1038/npp.2013.165
- [8] Bouet, Valentine; Percelay, Solenn; Leroux, Elise; Diarra, Boubacar; Léger, Marianne ; Delcroix, Nicolas; Andrieux, Annie; Dolfus, Sonia; Freret, Thomas and Boulouard, Michel (Febrero de 2021). A new 3-hit mouse model of schizophrenia built on genetic, early and late factors. *Schizophrenia Research*, 228, 519-528. doi:10.1016/j.schres.2020.11.043
- [9] Bright, U., & Akirav, I. (15 de mayo de 2022). Modulation of the Endocannabinoid System Components in Depression: Pre-Clinical and Clinical Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5526. doi:10.3390/ijms23105526
- [10] Castro, E., del Río, J., & Flórez, J. (2014). Fármacos antidepresivos y antimaníacos. En J. Flórez, J. A. Armijo, & Á. Mediavilla, *Farmacología Humana* (págs. 533-545). Barcelona, España: Elsevier Masson.
- [11] Crocq, M. A. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in clinical neuroscience*, 22(3), 223-228. doi:10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq
- [12] Di Marzo, V. (2018). New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Drug Discovery. Nature Reviews*, 17(9), 623-639. doi:10.1038/nrd.2018.115
- [13] Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. (s.f.). En A. N. Bukiya, & A. Bukiya (Ed.), *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology* (págs. 1-10). Springer. Obtenido de <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-21737-2>
- [14] Flórez, J., & Pazos, A. (2014). Neurotransmisión en el sistema nervioso central. En J. Flórez, J. A. Armijo, & Á. Mediavilla, *Farmacología Humana* (págs. 407-427). Barcelona, España: Elsevier Masson.
- [15] fundéuRAE. (2020). *Buscador urgente de dudas*. Obtenido de Siglas extranjeras: claves de escritura: <https://www.fundeu.es/recomendacion/siglas-extranjeras-escritura/>
- [16] García Gutierrez, M., & Manzanares, J. (2015). The cannabinoid CB1 receptor is involved in the anxiolytic, sedative and amnesic actions of benzodiazepines. *Journal of Psychopharmacology*, 24(5), 757-765. doi:10.1177/0269881109106910
- [17] Henna Dasram, M., Walker, R., & Khamanga, S. (30 de octubre de 2022). Recent Advances in Endocannabinoid System Targeting for Improved Specificity: Strategic Approaches to Targeted Drug Delivery. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13223. doi:10.3390/ijms232113223.
- [18] Hurlé, M. A., Monti, J., & Flórez, J. (2014). Fármacos ansiolíticos y sedantes. *Farmacología de los trastornos del sueño*. En J. Flórez, J. A. Armijo, & Á. Mediavilla, *Farmacología Humana* (págs. 447-455). Barcelona, España: Elsevier Masson.

- [19] Juhasz, Gabriella; Chase, Diana; Pegg, Emma ; Downey, Darragh; Toth, Zoltan G. ; , Kathryn Stones; Platt, Hazel; Mekli, Krisztina ; Payton, Antony; Elliott, Rebecca; Anderson, Ian M. and Deakin, JF. William (27 de enero de 2009). CNR1 Gene is Associated with High Neuroticism and Low Agreeableness and Interacts with Recent Negative Life Events to Predict Current Depressive Symptoms. *Neuropsychopharmacology*, 34(8), 2019-2027. doi:10.1038/npp.2009.19
- [20] Llorens, N., Tristán, C., León, L., García, N., Sánchez, E., & Brime, B. (2022). *Monografía. Cannabis: uso y consecuencias*. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España, Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional. Obtenido de [https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/catalogoPNSD/publicaciones/pdf/2022\\_OEDA\\_Monografia\\_Cannabis.pdf](https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/catalogoPNSD/publicaciones/pdf/2022_OEDA_Monografia_Cannabis.pdf)
- [21] Lowe, H., Toyang, N., Bryant, J., & Ngwa, W. (31 de agosto de 2021). The Endocannabinoid System: A Potencial Target for the Treatment of Various Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9472. doi:10.3390/ijms22179472.
- [22] Maldonado, R., Cabañero, D., & Martín García, E. (2020). The endocannabinoid system in modulating fear, anxiety, and stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(3), 229-239. doi:10.31887/DCNS.2020.22.3/rmaldonado
- [23] Marsicano, G., & B. Lutz. (2006). Neuromodulatory functions of the Endocannabinoid System. *Journal of Endocrinological Investigation*, 29(3), 27-30. Obtenido de [https://scholar.google.es/scholar?q=neuromodulatory+functions+of+the+endocannabinoid+system&hl=es&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholar](https://scholar.google.es/scholar?q=neuromodulatory+functions+of+the+endocannabinoid+system&hl=es&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar)
- [24] Martínez-Cué, C., & Flórez, J. (2014). Fármacos antipsicóticos neurolépticos. En J. Flórez, J. A. Armijo, & Á. Mediavilla, *Farmacología Humana* (págs. 519-529). Barcelona, España: Elsevier Masson.
- [25] Morris, Gerwyn; Walder, Ken; Kloiber, Stefan; Amminger, Paul; Berk, Michael; Bortolasci, Chiara C.; Maes, Michael; Puri, Basant K. and Carvalho, Andre F. (11 de junio de 2021). The endocannabinoidome in neuropsychiatry: Opportunities and potential risks. *Pharmacological Research*, 170, 105729. doi:10.1016/j.phrs.2021.105729.
- [26] Navarrete, F., García- Gutiérrez, M. S., Jurado Barba, R., Rubio, G., Gasparyan, A., Austrich-Olivares, A., & Manzanares, J. (27 de abril de 2020). Endocannabinoid System Components as Potencial Biomarkers in Psychiatry. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 315. doi:10.3389/fpsy.2020.00315
- [27] Navarro, Daniela; Gasparyan, Ani; Navarrete, Francisco ; Torregrosa, Abraham B.; Rubio, Gabriel; Mayor, Marta Marín; Costa, Gabriela B.; García Gutiérrez, Maria Salud and Manzanares, Jorge (26 de abril de 2022). Molecular Alterations of the Endocannabinoid System in Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4764. doi:10.3390/ijms23094764.
- [28] Organización Mundial de la Salud. (8 de junio de 2022). *World Health Organisation. Mental Disorders*. Obtenido de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- [29] Parsons, L., & Hurd, Y. (16 de septiembre de 2015). Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*. 16(10), 579-594. doi:10.1038/nrn4004
- [30] Rodríguez Jiménez, R., Rubio Valladolid, G., García Sánchez, F., & Martínez Grass, I. (2011). Inhibición prepulso del reflejo de la respuesta de sobresalto en los trastornos neuropsiquiátricos. *Revista de neurología*, 53(7), 422-432. doi:<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4520446>
- [31] Sallés, J., & Flórez, J. (2014). Acciones de los fármacos II. Dianas y mecanismos moleculares . En J. Flórez, J. A. Armijo, & Á. Mediavilla, *Farmacología Humana* (págs. 28-45). Barcelona, España: Elsevier Masson.
- [32] Sánchez, M. B., & Armijo, J. A. (2014). Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En J. Flórez, J. A. Armijo, & Á. Mediavilla, *Farmacología Humana* (págs. 121-129). Barcelona, España: Elsevier Masson.
- [33] Sloan, M., Grant, C., Gowin, J., Ramchandai, V., & Le Foll, B. (30 de agosto de 2018). Endocannabinoid Signaling in psychiatric disorders: a review of positron emission tomography studies. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40(3), 342-350. doi:10.1038/s41401-018-0081-z
- [34] Stone, N., Millar, S., Herrod, P., Barrett, D., Ortori, C., Mellon, V., & O'Sullivan, S. (26 de noviembre de 2018). An Analysis of Endocannabinoid Concentrations and Mood Following Singing and Exercise in Healthy Volunteers. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 269. doi:10.3389/fnbeh.2018.00269
- [35] Wei, D., Allsop, S., Tye, K., & Piomelli, D. (2017). Endocannabinoid Signaling in the Control of Social Behavior. *Trends in Neuroscience*, 40(7), 385-396. doi:10.1016/j.tins.2017.04.005