



Disecionando los efectos de la marihuana en el cerebro

David F. Delgado S. y Laura Vargas-Parada

23 de enero de 2019

La marihuana está de moda. Se discute sobre su legalización, sobre su uso terapéutico, sobre su uso recreativo. Sin embargo, y a pesar de la creciente popularidad de la droga, aún hay muchas preguntas que los científicos no han logrado resolver para explicar los múltiples efectos que la cannabis tiene en el cerebro.

El pasado 21 de enero, Edgar Soria Gómez, psicobiólogo e investigador del *Laboratory of Ultrastructural and Functional Neuroanatomy of the Synapse* de la Universidad del País Vasco, España, presentó mediante videoconferencia la ponencia *Control cannabinérgico de la conducta* dentro del ciclo dedicado a las neurociencias “De sinapsis, ensambles y sistemas dinámicos” organizado por el Centro de Ciencias de la Complejidad (C3) y la Facultad de Psicología de la UNAM.



La marihuana, explicó Soria, tiene diversos efectos en el cuerpo, algunos positivos (terapéuticos) como analgésico, ansiolítico y estimulante del apetito; pero también tiene efectos negativos: la marihuana puede causar amnesia, psicosis y catalepsia –inhabilidad para iniciar un movimiento—. Estos efectos son mediados por una molécula llamada CB1, “mi materia de estudio”, dijo el doctor en ciencias biomédicas por la UNAM. “Estudio el receptor cannabinoide CB1 como una herramienta para estudiar la complejidad del cerebro”.

Soria busca comprender cómo actúa la marihuana en el cerebro, desde una perspectiva celular y molecular usando novedosas técnicas, con miras a que en un futuro ese conocimiento pueda aplicarse en el desarrollo de terapias para problemas motores y de memoria. Soria busca también comprender los efectos secundarios del consumo de cannabinoides.

El sistema endocanabinoide

Los efectos que produce la planta *Cannabis sativa* se deben al tetrahidrocanabinol o THC. El THC tiene efecto en el cuerpo debido a que un sistema de comunicación propio del cuerpo, el sistema endocanabinoide, es blanco del THC. El blanco exacto del THC se identificó en 1988, en un estudio realizado con cerebros de ratas: un grupo de receptores conocidos colectivamente como receptores cannabinoide o CBRs.

En el cuerpo los receptores CBRs responden a moléculas (ligandos) elaboradas por el propio cuerpo, endocannabinoides como la anandamida o el araquidonilglicerol. Por similitudes en su estructura, los CBRs también pueden responder a cannabinoides externos como el THC.

Hasta ahora dos receptores de cannabinoides han sido los más estudiados (aunque se han encontrado otros): el CB1R (sobre el que actúa el THC) presente en células del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y en adipocitos de grasa epididimal (localizados en vísceras), y el CB2R presente en células y tejidos del sistema inmune.



DE SINAPSIS, ENSAMBLES Y SISTEMAS DINÁMICOS

21 al 25 de ENERO | AUDITORIO DEL C3



“Para realmente comprender el papel de CB1R en la regulación de procesos fisiológicos y patológicos es necesario diseccionar su sitio de acción a nivel regional, celular y subcelular”, escribió Soria junto con sus colaboradores en un [artículo](#) publicado *Bioessays*. Más aún, “se ha demostrado que el CB1 dependiendo de su localización tiene diferentes vías de señalización”, dijo Soria durante su ponencia. Para el investigador, la amplia amplia distribución de CB1 en los tejidos y el hecho de que sea “el receptor acoplado a proteína G más abundante del cerebro”, convierte a CB1 en una molécula muy atractiva para estudiarse.

Soria y su equipo buscan responder dos preguntas fundamentales: cómo participa CB1 en diferentes funciones cerebrales y si hay diferencias en su función en distintas regiones cerebrales. Para ello, utilizan diversas aproximaciones experimentales, entre ellas, genética conductual con técnicas como el bloqueo del gen CB1 en diferentes tejidos y células para producir ratones knockout específicos. La técnica de knockout permite modificar a un grupo de ratones para quitarles un gen específico (en este caso CB1) con el fin de observar qué pasa con los ratones cuando no tienen CB1.

En otros casos, los investigadores inhiben la producción del receptor CB1 y luego restablecen la producción (ratones *rescue*), lo que permite confirmar la función del receptor. “Así se puede estudiar el papel del receptor en diferentes funciones cerebrales como la ingestión de alimento, la memoria y el metabolismo”.

Para Corinne J. Montes Rodríguez, psicóloga especialista en ensamblajes neuronales y plasticidad sináptica, quien no participa en estas investigaciones, el trabajo de Soria es innovador porque en las neurociencias clásicamente se han estudiado los sistemas neuroquímicos, pero el sistema canabinoide es un sistema neuromodulador, esto es, con efecto sobre múltiples sistemas neuroquímicos, lo que aumenta la complejidad de la tarea.

Montes Rodríguez, del Grupo de Plasticidad Sináptica y Ensamblajes Neuronales, considera que las novedosas metodologías que utiliza Soria “son una estrategia que da mucha información y permite diseccionar el sistema”, aunque tienen la limitante de que al eliminar la función de un componente “no ves solamente la ausencia de dicho componente, también ves mecanismos que van a compensar la falta de esa función”.

Catalepsia

Durante su presentación, Soria explicó que uno de los efectos negativos de la cannabis es la catalepsia, una pérdida momentánea de la movilidad y la sensibilidad del cuerpo. La catalepsia es uno de los síntomas en enfermedades como Parkinson o epilepsia.

Soria y colaboradores encontraron que CB1 participa en la regulación a nivel molecular de la catalepsia. Observando dos poblaciones de ratones, una control y otra knockout (sin CB1), los resultados mostraron que la ausencia total de CB1 puede disminuir los efectos catalépticos. En otros experimentos identificaron que es la ausencia de CB1 en las mitocondrias —las centrales energéticas de la célula— lo que reduce el efecto de la catalepsia. Soria concluye que “los efectos catalépticos del THC se deben a los receptores mitocondriales del CB1”.

Amnesia

“Mientras se está bajo el efecto de la cannabis hay déficit de memoria” dijo la investigadora en neurociencias Emma Puighermanal de la *Stanford University* de acuerdo a una nota publicada por el diario [BBC News](#). Su afirmación se basa en múltiples estudios que han mostrado que el consumo de cannabis puede inducir pérdida de memoria en humanos y animales al afectar diversos procesos cognitivos.

Otros estudios han identificado a CB1R como un regulador clave en los procesos de memoria. Para estudiar la pérdida de la memoria Soria y su equipo utilizan la prueba de reconocimiento de objetos (ORT) que permite



DE SINAPSIS, ENSAMBLES Y SISTEMAS DINÁMICOS

21 al 25 de ENERO | AUDITORIO DEL C3



medir el aprendizaje a largo plazo en ratones. El modelo consiste en observar la conducta de los ratones, en un laberinto en forma de L, a los cuales se les da “un día de habituación, 24 horas después se pone al ratón libre para explorar dos objetos iguales durante 9 minutos”. Este proceso le sirve al ratón para que reconozca los objetos y guarde la imagen en su memoria. Un día después se pone al mismo ratón pero ahora uno de los objetos es el mismo que ya analizó y el otro es un objeto nuevo. El ratón tiende a explorar más los objetos novedosos que los familiares por lo que se miden los niveles de exploración y los tiempos de exploración para construir un índice de discriminación.

Para evaluar los mecanismos celulares detrás de este efecto e identificar en dónde está el CB1 que puede estar modificando este tipo de conducta (hay varias posibilidades: células glutamatérgicas, astrocitos, gabaérgicas, células dopamina D1-positivas), Soria y su grupo evaluaron la respuesta a cannabinoides en el cerebro de los ratones que no tienen CB1 en las células dopamina D1-positivas. Encontraron que estos ratones tienen un deterioro en la memoria a largo plazo pero no en la memoria a corto plazo lo que les permitió concluir que la señalización CB1 en estas células es necesario para el reconocimiento de objetos nuevos.

Para Soria estudiar la regulación de los cannabinoides en el cerebro es también un primer paso para comprender los potenciales beneficios de la cannabis. “Estas investigaciones podrían inhibir los efectos dañinos de la marihuana y potenciar sus efectos benéficos en las personas”, dijo.

Más comunicación

A pesar de que [Canadá y Uruguay](#), junto con algunos estados de la Unión Americana, han legalizado el uso recreativo de la marihuana (Canadá legalizó su uso terapéutico desde 2001), la investigación básica sobre los efectos de la cannabis tiene un enorme rezago debido a las restricciones impuestas por la prohibición de años para su utilización.

“La marihuana tiene otros cannabinoides y moléculas de los que se sabe muy poco sus efectos”, alertó Montes Rodríguez, doctora en Ciencias Biomédicas por la UNAM. Además, no es lo mismo estudiar los efectos fisiológicos que pueda tener un extracto de la planta que usar fármacos o moléculas sintetizadas en el laboratorio, “hay estudios que han mostrado que dependiendo de los compuestos que dejes en los extractos de las plantas pueden inhibir la ansiedad o provocar la ansiedad”. Más aún diversos estudios indican que incluso entre los botánicos hay discrepancias sobre cuántas especies de cannabis existen.

Otro aspecto que debe tomarse en cuenta es que la mayoría de los estudios disponibles sobre los efectos de la marihuana son a corto plazo. Se conoce muy poco sobre los efectos secundarios ya que es aún muy limitada la investigación que se realiza siguiendo los efectos de su consumo por largos periodos.

La marihuana “es una planta compleja, cuyos efectos dependerán de todas las moléculas que la componen, por lo que hay que tener mucho cuidado con las decisiones que se toman sobre su uso”, dijo Montes Rodríguez. De ahí que es fundamental que haya un diálogo entre científicos y legisladores. Diálogo que, para la académica, es una tarea pendiente en México.