

RECEPTORES Y LIGANDOS A LOS CANABINOIDES

La marihuana, o más bien sus ingredientes activos, los canabinoides, activan receptores de la membrana celular de algunas neuronas. Hasta hace poco se pensaba que los efectos de esta droga eran debidos a que los canabinoides, interactuaban de manera inespecífica con los lípidos de la membrana. Investigaciones recientes han demostrado que existen receptores cerebrales a los canabinoides y que, en el cerebro, se produce una sustancia que normalmente los ocupa. Los receptores a canabinoides se han clonado y se sabe que pertenecen al grupo de receptores acoplados a proteínas G cuya activación origina la inhibición de la adenilato ciclase y modifica las corrientes de calcio en las membranas celulares. El ligando endógeno de los canabinoides fue descrito en 1992. Fue bautizado con el nombre de "anandamida", que deriva de una palabra en sánscrito ("ananda") que quiere decir "el bienestar interior", "la gloria", "la bienaventuranza".

El descubrimiento de los receptores a los canabinoides y de la producción de anandamida en el cerebro, permiten entender el mecanismo de acción de la marihuana. Al ser fumada, se aspiran sus productos activos, particularmente el delta-9-tetrahidrocannabinol, una vez en el cerebro se unen a los receptores que normalmente ocupa la anandamida alterando el funcionamiento cerebral normal.

En el organismo, la anandamida se produce a partir del ácido araquidónico, que es una molécula común en todas las células. Se trata de una molécula relativamente simple que se denomina araquidonil-etanol-amida. Desafortunadamente, aún se desconocen cuáles son los mecanismos que regulan su producción así como sus acciones fisiológicas. Se ha demostrado que al modificar los movimientos del ion calcio en las membranas celulares, los canabinoides modifican la liberación de mensajeros químicos en el sistema nervioso, acción que probablemente explique su inespecificidad y que permite proponer que la anandamida funciona como un neuromodulador. Se piensa que en condiciones de activación sostenida, el aumento de los niveles intracelulares de calcio determina la activación de una fosfolipasa y el consecuente aumento en la síntesis de anandamida y disminución de la actividad sináptica.

Indudablemente quedan aún muchas interrogantes. Poco sabemos de los mecanismos de regulación y de los desórdenes en la producción de anandamida y cómo éstos pueden afectar la actividad mental. No cabe duda que sus agonistas, los canabinoides tienen efectos cognoscitivos notables que ponen en evidencia la importancia funcional de este nuevo sistema de mensajeros químicos en el organismo.

El estudio de la neuroquímica cerebral y de los efectos de algunas drogas, tiene interés no únicamente en relación con el posible uso y abuso de estas sustancias, sino porque abren caminos para comprender la actividad mental. Es probable también que estemos andando ya las rutas hacia los nuevos mundos y modos de vivir que entrevio Aldous Huxley.

Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, G., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A. y Mechoulam, R. "Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor", *Science*, (1992), Vol. 258, pp 1946-1949.

Matsuda, L.A., Lolait, S.J., Brownstein, M.J., Young, A.C., y Bonner, T.I., "Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA", *Nature*, (1990), Vol. 346, pp. 561-564.

Enrique Soto Eguibar