

## ¿Pueden algunos derivados de la marihuana curar enfermedades como Alzheimer, Parkinson o esclerosis múltiple sin “colocar” a los pacientes?



**El derivado sintético de la marihuana “PM226” presenta un potencial terapéutico en enfermedades neurodegenerativas por su capacidad de disminuir la respuesta inflamatoria cuando ésta se ve incrementada de manera desmesurada en el sistema nervioso central.**



Es muy conocida la existencia de la planta de la marihuana y algunos de los efectos que puede provocar su consumo. Sin embargo no es tan conocida la existencia de las moléculas responsables de estos efectos, llamadas cannabinoides (sustancias presentes en la planta *Cannabis sativa*, en organismos animales o compuestos sintetizados en el laboratorio), así como los usos terapéuticos que pueden atribuírseles. Los distintos efectos que desencadenan los cannabinoides (lúdicos y terapéuticos) se deben a la presencia de unos receptores en el organismo que interactúan con estas sustancias llamados receptores cannabinoides, de los cuales se conocen dos tipos: CB<sub>1</sub> (ubicados fundamentalmente en neuronas) y CB<sub>2</sub> (mayoritarios en células del sistema inmune, incluidas las células de glía, que se encuentran en el sistema nervioso central).

Aunque la activación de ambos tipos de receptores cannabinoides puede suponer ventajas terapéuticas, los conocidos efectos adversos provocados por el consumo de cannabis o sus derivados son atribuidos a la activación de CB<sub>1</sub> (por su ubicación) y no a la activación de CB<sub>2</sub>, lo que confiere una clara ventaja a aquellas moléculas que activen este receptor de manera selectiva, si pensamos en ellas como posibles fármacos. Se ha observado que en todas las enfermedades neurodegenerativas tiene lugar un incremento desmesurado de la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central (conocido como neuroinflamación), la cual además se hace crónica, tratándose de uno de los efectos negativos más relevantes en el

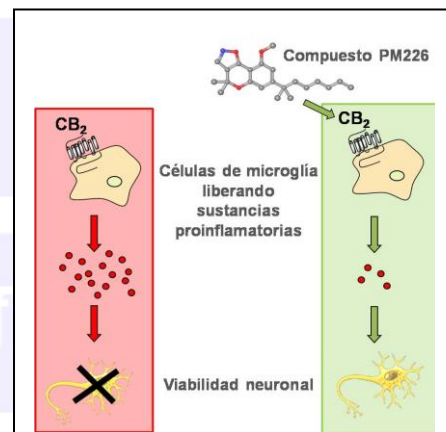


Fig.1. Esquema representativo del potencial neuroprotector del compuesto PM226. María Gómez Cañas.

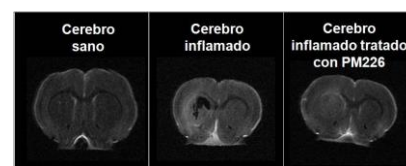


Fig.2. Imagen de Resonancia Magnética Nuclear que muestra la región estriatal de los animales empleados (ratas): animales sanos, animales a los que se les ha provocado neuroinflamación y animales con neuroinflamación y que han sido tratados con PM226. María Gómez Cañas.



desarrollo de estas enfermedades. También se ha observado cómo la activación del receptor CB<sub>2</sub> está implicado en la disminución de la respuesta inflamatoria, por lo que el desarrollo de sustancias que presenten la capacidad de activar de forma selectiva al receptor CB<sub>2</sub> de las células de glía del sistema nervioso central, y así reducir la neuroinflamación exacerbada, resulta una prometedora estrategia para abordar distintas enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple, ELA, Corea de Huntington, etc.

En este trabajo se han llevado a cabo distintos experimentos para validar la capacidad que presenta el derivado sintético de la marihuana PM226, como fármaco para disminuir la neuroinflamación, y por lo tanto como posible medicamento para el tratamiento de estas enfermedades por su capacidad de activar los receptores CB<sub>2</sub> del sistema nervioso central. Para ello, en primer lugar se estudió la capacidad que este compuesto presenta para unirse y activar los receptores CB<sub>2</sub> de forma selectiva (es decir, que se una a CB<sub>2</sub> y no a CB<sub>1</sub> y así no se desencadenen los efectos adversos provocados por los cannabinoides). A continuación se llevaron a cabo estudios que predijeron que PM226 presentaba las propiedades necesarias para que un fármaco no resulte tóxico y para que llegue al sistema nervioso central, lugar donde se espera que actúe.

Tras estimar que el compuesto llegaría al sitio adecuado en el organismo y que presentaba la capacidad de activar los receptores CB<sub>2</sub> selectivamente, se estudió la capacidad que PM226 presentaba para disminuir la neuroinflamación mediante el desarrollo de experimentos que simulaban una situación neuroinflamatoria exacerbada haciendo uso de células cultivadas en el laboratorio y mediante experimentos con animales. En ambos experimentos, se pudo observar que tras el tratamiento con el compuesto PM226, la neuroinflamación exacerbada simulada disminuía claramente, y se demostró que lo hacía por la activación selectiva del receptor CB<sub>2</sub> de las células de microglía (un tipo de célula de glía), implicadas en el proceso neuroinflamatorio, observándose además que mediante la modulación de la neuroinflamación las neuronas de las regiones afectadas no morían.

Por tanto se puede concluir que el compuesto PM226 presenta un gran potencial como posible fármaco para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas mediante la disminución de la neuroinflamación, por la activación de los receptores CB<sub>2</sub> de las células de microglía, todo ello sin dar lugar a los efectos adversos que provocan los cannabinoides que activan al receptor CB<sub>1</sub>. Así que, cabe pensar que el compuesto PM226 es una sustancia muy prometedora para el tratamiento de algunas de las enfermedades más relevantes del siglo XXI.



» **Gómez-Cañas M**, Morales P, García-Toscano L, Navarrete C, Muñoz E, Jagerovic N, Fernández-Ruiz J, García-Arencibia M, Pazos MR. Biological



characterization of PM226, a chromenoisoxazole, as a selective CB2 receptor agonist with neuroprotective profile. *Pharmacol Res.* **2016**, 110:205-15.

» Morales P, **Gómez-Cañas M**, Navarro G, Hurst DP, Carrillo-Salinas FJ, Lagartera L, Pazos R, Goya P, Reggio PH, Guaza C, Franco R, Fernández-Ruiz J, Jagerovic N. Chromenopyrazole, a Versatile Cannabinoid Scaffold with in Vivo Activity in a Model of Multiple Sclerosis. *J Med Chem.* **2016**. 28;59(14):6753-71.

» Tesis Doctoral de María Gómez Cañas. Caracterización de nuevos ligandos cannabinoides con potencial neuroprotector (Universidad Complutense de Madrid), Madrid, 2016.

María Gómez Cañas. Antigua alumna de la Universidad Complutense de Madrid. email: [mgc@med.ucm.es](mailto:mgc@med.ucm.es)

Grupo de investigación de Javier Fernández Ruiz en Cannabinoides y Enfermedades neurodegenerativas, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III, Facultad de Medicina U.C.M.  
Teléfono: 913941450