

CANNABINOIDES: EL CRECIENTE INTERÉS MÉDICO DETRÁS DE LA CONTROVERSIA

CANNABINOIDS: AN INCREASING MEDICAL INTEREST BEHIND THE CONTROVERSY

Jael Flores-Ayala y Rafael López-Cholula

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Biológicas

Licenciatura en Biotecnología

jaelfloresayala@yahoo.com.mx

rafa_1801@outlook.com

RESUMEN

Actualmente existen muchas drogas ilícitas, pero *Cannabis sativa* (marihuana) es indudablemente una de las más consumidas a nivel mundial. Sus efectos son diversos debido a la gran cantidad de compuestos que posee, de entre los cuales los cannabinoides han asumido un papel protagónico en las investigaciones más recientes sobre agentes anticancerígenos. Estas sustancias pertenecen a una familia de compuestos terpeno-fenólicos, los cuales ejercen la mayoría de sus acciones al unir y activar receptores específicos en el organismo, llamados receptores cannabinoides CB1 y CB2. Se ha demostrado que los cannabinoides tienen efectos antiproliferativos y antiangiogénicos en modelos de cáncer tanto *in vitro* como *in vivo*. Estos compuestos regulan procesos fundamentales de señalización involucrados en la supervivencia, invasión, angiogénesis y metástasis celulares. El propósito de este artículo es hacer un

estudio sobre los principales cannabinoides y su efecto en los receptores CB1 y CB2 como agentes terapéuticos. Asimismo, se discutirá sobre la legalización de la marihuana que representa un gran desafío en la actualidad, ya que es necesario reformar la legislación para usar *Cannabis sativa* en el desarrollo de fármacos efectivos contra diferentes enfermedades.

Palabras Clave: Cannabinoides, *Cannabis sativa*, receptores CB1 y CB2, cáncer, agentes anticancerígenos, legalización de la marihuana

ABSTRACT

Nowadays there is a great number of illegal drugs, but *Cannabis sativa* (marijuana) is undoubtedly one of the most consumed ones worldwide. Its effects are diverse because of the large number of compounds it has, among which cannabinoids have assumed a leading role in the latest research on anticancer agents. These substances belong to the family of terpene-phenolic compounds, which perform most of their actions by binding and activating specific receptors in the body, known as CB1 and CB2 cannabinoid receptors. Cannabinoids have shown to have antiproliferative and antiangiogenic effects both *in vitro* and *in vivo* in different cancer models. These compounds control key cell signaling pathways involved in cell survival, invasion, angiogenesis, and metastasis. This paper aims at studying the main cannabinoids and their effect on CB1 and CB2 receptors as therapeutic agents. In addition, the legalization of marijuana, which is currently one of the most controversial issues, will be discussed since it is necessary to reform the law so that *Cannabis sativa* is used to develop effective medications against various diseases.

Keywords: Cannabinoids, *Cannabis sativa*, CB1 and CB2 receptors, cancer, anticancer agents, legalization of marijuana.

INTRODUCCIÓN

La planta *Cannabis sativa*, también conocida como cáñamo índico, ha sido utilizada desde hace más de 8,000 años y su uso se ha extendido por todo el mundo. Tal difusión ha sido causada por sus usos analgésicos,

anestésicos, recreativos e incluso textiles (Suero-García, Martín-Banderas y Holgado, 2015). Esta planta contiene tres clases principales de moléculas bioactivas: flavonoides, terpenos y más de 60 tipos distintos de cannabinoides (Deiana Serena, 2012).



Figura 1. *Cannabis sativa*. Imagen tomada de <https://www.civilized.life/articles/what-is-cannabis-sativa/> Consultada el 19 de noviembre de 2017.

Los cannabinoides constituyen los compuestos activos de la planta de la marihuana, pero su uso ha sido cuestionado debido a sus efectos psicotrópicos adictivos. El constituyente más activo de la planta es el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), el cual fue descubierto entre 1940

y 1960 (Adams, 1942) y proporcionó la oportunidad para identificar la actividad molecular de varios tipos más de cannabinoides y receptores cannabinoides.

Los cannabinoides pertenecen a una familia de químicos complejos (compuestos terpeno-fenólicos) que

ejercen la mayoría de sus acciones al unir y activar receptores específicos acoplados a proteínas G α i, llamados receptores cannabinoides, CB1 (receptor central) y CB2 (receptor periférico), respectivamente (Bosier, Muccioli, Hermans y Lambert, 2010).

Los receptores de tipo CB1 se localizan de manera ubicua con mayor presencia en el sistema nervioso central (ganglios basales, hipocampo, cerebelo y corteza), donde median los efectos psicoactivos de los cannabinoides (Rodr *et al.*, 2005). También están presentes en las terminaciones nerviosas periféricas; en los tejidos extraneurales como testículos, útero, endotelio vascular, ojo, bazo, ileón; y en los adipocitos (Console-Bram, Marcu y Abood, 2012). En general, la distribución del receptor CB1 está estrechamente relacionada con los efectos farmacológicos que los cannabinoides producen (Katona y Freund, 2012; Lu y Mackie, 2016; Mechoulam, 2016). Por ejemplo, la gran densidad de este receptor en ganglios basales se correlaciona con el efecto de

los cannabinoides sobre la actividad locomotora y en áreas hipocampales y corticales sobre el aprendizaje, la memoria y los efectos anticonvulsivos (Hyder, Stanchina, Goldberg y Pao, 2017). A nivel subcelular, el receptor CB1 se localiza en mitocondrias del músculo estriado, cuya activación por THC reduce la respiración mitocondrial al igual que en el cerebro (Atance, 2017).

La expresión del receptor CB2 se restringe principalmente a elementos particulares del sistema inmune (área enriquecida del linfocito B) (Atwood, Straiker y Mackie, 2012). Los receptores CB2 se expresan en muchas células derivadas de macrófagos, incluyendo microglías, macrófagos circulantes, osteoclastos y osteocitos, células dendríticas y células hepáticas de Kupffer. La expresión del receptor CB2 está sujeta a una regulación estricta y es altamente inducida como respuesta a inflamación o después de alguna lesión tisular, como en el caso de las neuronas. Asimismo, los receptores CB2 modulan la respuesta inmune tanto positiva

como negativamente (Atwood y MacKie, 2010). En cualquier caso, no se ha observado que su activación produzca efectos psicoactivos y parece

ser el responsable de las propiedades inmunomoduladoras de la marihuana (Atance, 2017).

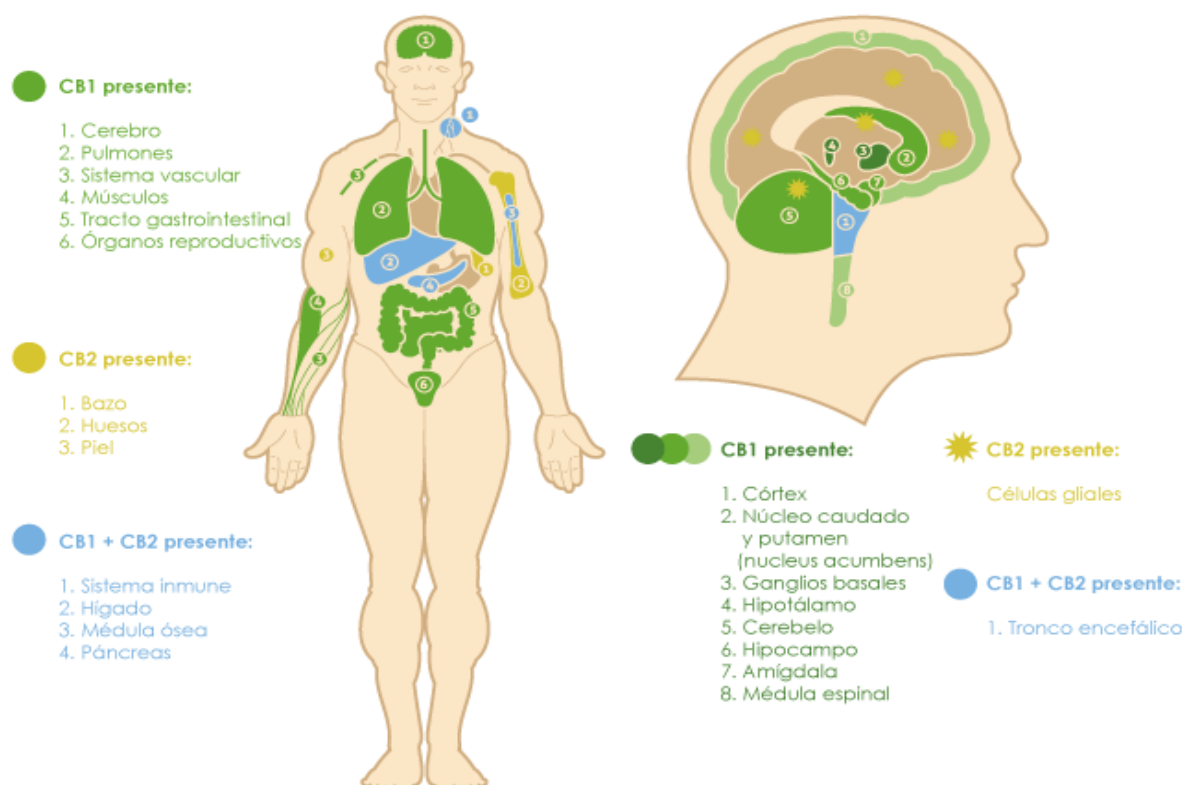


Figura 2. Distribución de receptores CB1 y CB2. Imagen tomada de <http://www.fundacion-canna.es/> Consultada el 19 de noviembre de 2017.

Los receptores cannabinoides y sus ligandos endógenos, denominados sistema endocannabinoide, se han usado como dianas moleculares putativas para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo cáncer, enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de

Alzheimer, mal de Parkinson, enfermedad de Huntington, etc.), dolores neuropático e inflamatorio, glaucoma, esclerosis múltiple, trastornos cardiovasculares, obesidad, entre otras (Bosier, Muccioli, Hermans y Lambert, 2010).

Recientemente, se ha explorado el papel de los cannabinoides en diferentes áreas, incluyendo la investigación contra el cáncer. Esta enfermedad es causada por la proliferación descontrolada de células y la habilidad de éstas de invadir otros tejidos y propagarse. Los agentes anticancerígenos funcionan como agentes de apoptosis, agentes del ciclo celular defectuoso o agentes de daño al ADN. Uno de los descubrimientos más importantes en este tema ha sido el uso de cannabinoides para el tratamiento del cáncer por su capacidad de eliminar tumores selectivamente. Varios estudios preclínicos sugieren que Δ^9 -THC y otros cannabinoides naturales, agonistas de cannabinoides sintéticos y endocannabinoides tienen efectos anticancerígenos *in vitro* contra gliomas, epiteloma tiroideo, linfoma, neuroblastoma y cáncer de mama, pulmón, piel, útero, próstata y páncreas (Sarfaraz, Adhami, Syed, Afaq y Mukhtar, 2008). Estos hallazgos también han sido respaldados por estudios *in vivo* donde la mayoría de los

efectos de los cannabinoides están mediados por CB1 y CB2.

Además, los efectos paliativos de los cannabinoides incluyen la inhibición de náuseas y emesis asociadas con la quimioterapia o la radioterapia, la estimulación del apetito, el alivio del dolor, la elevación del estado de ánimo y el alivio del insomnio en pacientes con cáncer (Atance, 2017).

Este artículo se enfocará en un análisis de la controversia que existe con respecto al uso de los cannabinoides por sus implicaciones negativas en el cuerpo humano y se mencionarán las posibilidades de aplicación terapéutica principalmente como agente anticancerígeno y como dianas para el desarrollo de fármacos nuevos. Además, se hará hincapié sobre la situación legal de *Cannabis sativa*.

RECEPTORES CANNABINOIDES

Los cannabinoides pueden clasificarse en tres grupos según su origen: cannabinoides endógenos (endocannabinoides),

fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos (Deiana Serena, 2012). Asimismo, se han identificado sus dianas moleculares putativas (receptores CB1, CB2 o TRPV1). Los efectos centrales y periféricos de los cannabinoides se basan en la activación del receptor CB1.

Cannabinoides endógenos

Los cannabinoides endógenos producidos en nuestro cuerpo incluyen moléculas de lípidos que contienen ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, amidas, ésteres y éteres que se unen a los receptores CB1 o CB2 (Cervantes y González, 2011). Los endocannabinoides actúan principalmente como neuromoduladores o mensajeros retrógrados que afectan la liberación de varios neurotransmisores en los tejidos periféricos y neuronales. También actúan de manera importante en la inflamación, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la grasa y la energía. Dos de los endocannabinoides mejor caracterizados son la N-araquidonil-etanolamida (AEA-

anandamida) y el 2-araquidonil glicerol (2-AG), los cuales afectan el estado de ánimo, el apetito, la sensación de dolor, la respuesta inflamatoria y la memoria (Chakravarti, Ravi y Ganju, 2014).

Fitocannabinoides

Los fitocannabinoides sólo se conocen de manera natural en cantidades significativas en la planta de cannabis y se concentran en una resina viscosa que se produce en estructuras glandulares conocidas como tricomas. El Δ^9 -THC, el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN) son los cannabinoides naturales principales (Russo, 2011). Otros cannabinoides comunes son cannabiodiol (CBND), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabivarina (CBV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabicromevarina (CBCV), cannabigerovarina (CBGV) y cannabigerolmonoetiléter (CBGM).

Cannabinoides sintéticos

Los cannabinoides sintéticos han sido sumamente utilizados como agentes farmacológicos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para obtener una visión más detallada de la acción de los cannabinoides y, así, evaluar su posible uso clínico. Se ha demostrado que tienen actividad tanto antineoplásica como pretumoral según el tipo de agonista, los tejidos diana, la vía de administración, las dosis y la duración del tratamiento (Nasser *et al.*, 2011). Los cannabinoides sintéticos se clasifican en función de la estructura química de las moléculas y son capaces de desempeñar una activación más selectiva de los receptores cannabinoides.

CONTROVERSIA E IMPACTO SOCIAL

La planta *Cannabis sativa*, conocida popularmente como marihuana, es la droga ilícita más consumida a nivel mundial. En el *Informe Mundial sobre las Drogas*, emitido en 2016 por la UNODC (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2016), se informa que alrededor de 3.8% de la población mundial había consumido esta droga en

2014, destacando que esta cifra había permanecido constante desde 1998. Sin embargo, el aumento del consumo en los últimos años ha sido paralelo con el aumento de la población mundial, siendo América seguida de África los mayores continentes productores y consumidores de esta planta, cuya popularidad por su consumo está en un amplio rango de individuos de entre 15 a 64 años de edad.

La popularidad de los cannabinoides se debe a los efectos que producen en los consumidores por sus principios activos. Dichas sustancias se clasifican en dos grupos: cannabinoides naturales y cannabinoides sintéticos. Los fitocannabinoides, que corresponden al primer grupo, son los componentes primordiales de la planta *Cannabis sativa* y están representados por el Δ^9 -tetrahidrocannabinol, responsable principal de los efectos psicoactivos de dicha planta, tanto en su forma herbal (marihuana o cannabis en bruto) como en el hachís (resina de cannabis), y por más de 60 compuestos de la misma familia entre los que

destacan el cannabinoil (CBN), el cannabidiol (CBD) y el cannabigerol (CBG), los cuales proporcionan las propiedades biológicas demostradas y

las peculiaridades de esta especie vegetal (Ramón, Simón, Bárbara, Fernández y li, 2017).

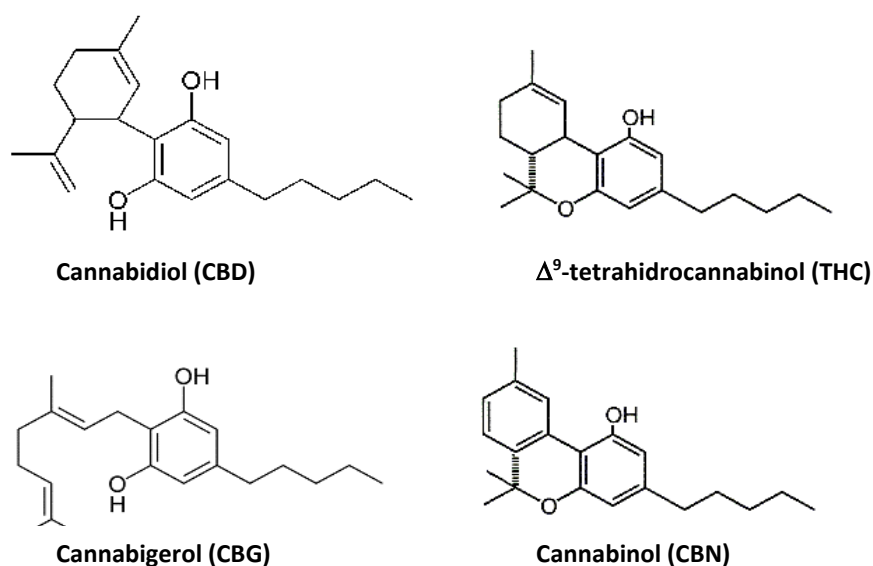


Figura 3. Estructuras químicas de los principales cannabinoide presentes en la planta *Cannabis sativa*. Imagen modificada de Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoide (Cervantes y González Claudia, 2011).

En 1964, Meucholan y Gaoni lograron la caracterización de la estructura química del delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) y, con base en esta estructura, notaron que al tener propiedades hidrofóbicas es un componente sumamente liposoluble, lo cual facilita que el organismo lo

absorba y aparezcan los efectos que produce. Además, al ser el cannabinoide presente en mayor cantidad en comparación con los otros componentes, éste es el principal psicoactivo existente en el género *Cannabis*.

Los efectos que comúnmente se conocen debido a este cannabinoide

pueden variar según la vía de administración, la dosis empleada, el

tipo de planta utilizada y el modo de preparación. Entre los efectos que se manifiestan, destacan somnolencia, tranquilidad, y percepción alterada del tiempo y del espacio. En casos de una alta ingesta del cannabinoide Δ^9 -THC, es decir, 0.5 mg/Kg, se puede experimentar alucinaciones visuales y auditivas, sensación de felicidad, excitación, euforia y ataques de hilaridad, pero estos efectos son acompañados de un estado depresivo posterior al consumo (Netzahualcoyotzi-Piedra, Muñoz-Arenas, Martínez-García, Florán-Garduño y Limón-Pérez de León, 2009).

Por otro lado, investigaciones recientes demuestran efectos benéficos de ciertos cannabinoideos, como los del cannabidiol (CBD), sustancia que no posee propiedades psicoactivas pero tiene una gama amplia de efectos terapéuticos potenciales para diversas enfermedades y las propiedades necesarias para antagonizar los efectos ocasionados por Δ^9 -THC (Suero-García, Martín-Banderas y Holgado, 2015).

Actualmente, hay nuevos y mejores conocimientos acerca del sistema endocannabinoide, los tipos de receptores, las sustancias cannabinoideas y la atribución de efectos medicinales a ciertos cannabinoideos, los cuales han ocasionado que en los últimos años la iniciativa de legalizar el consumo de *Cannabis sativa* en cualquiera de sus formas y derivados naturales haya tomado fuerza. También hay un creciente interés por parte de diversas compañías farmacéuticas en buscar derivados activos para su uso clínico, pero con esto también ha surgido cierta controversia ya que, si bien las investigaciones recientes demuestran los efectos benéficos, es verdad que no se pueden hacer a un lado los efectos nocivos producidos y los costos sociales que se desencadenarían (Carolina y Bahena, 2013).

CANNABINOIDEOS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS EN EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER

Estudios recientes demuestran una serie de aplicaciones terapéuticas

del cannabis como agente potencial anticancerígeno. Los componentes activos de *Cannabis sativa*, los cannabinoides, imitan los efectos de los cannabinoides endógenos al activar los receptores cannabinoides específicos, especialmente CB1 y CB2 que están en las células involucradas en el funcionamiento del sistema inmune. Los cannabinoides desempeñan un papel activo en la regulación de las vías

de señalización celular claves involucradas en la supervivencia celular, la invasión, la angiogénesis y la metástasis. En realidad, el delta-9-tetrahydrocannabinol, principal cannabinoide bioactivo de la planta, ha sido recetado para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia contra el cáncer y por la anorexia asociada con el síndrome de desgaste del SIDA.

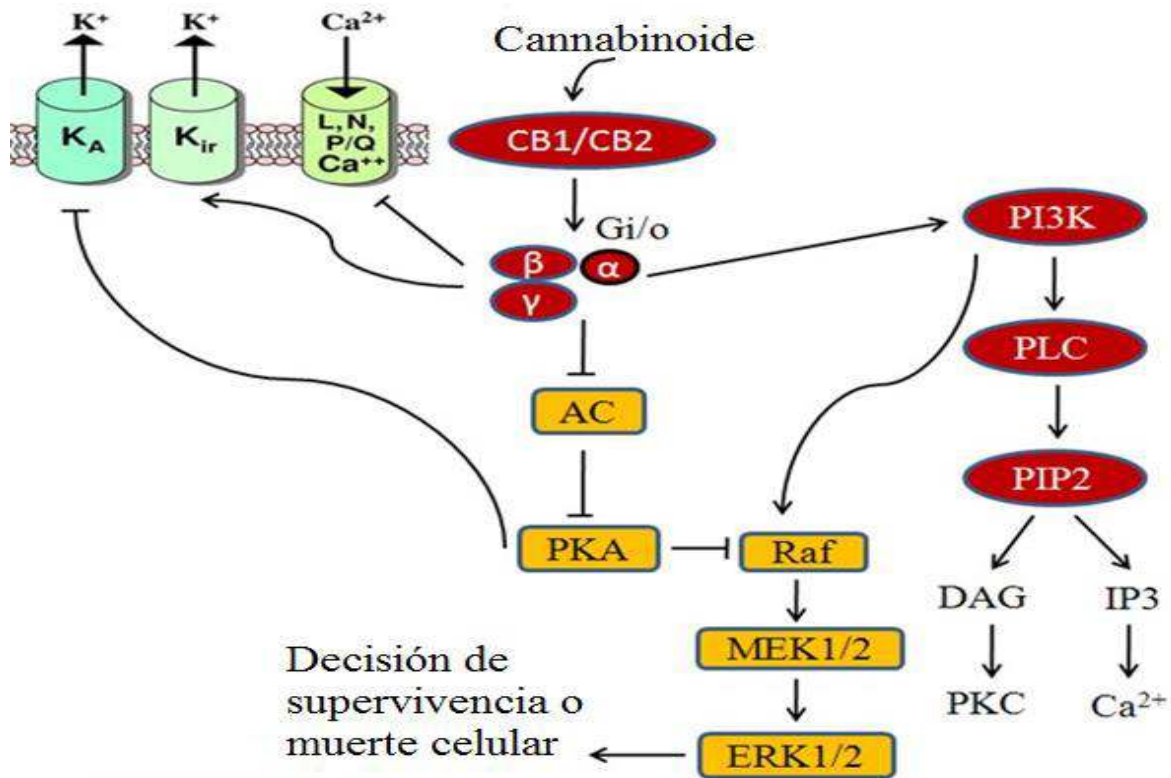


Figura 4. Esquema de la señalización mediada por cannabinoides en células cancerígenas. Los cannabinoides activan los receptores CB1 y CB2, los cuales

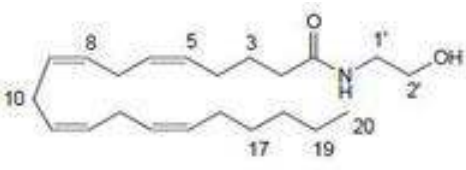
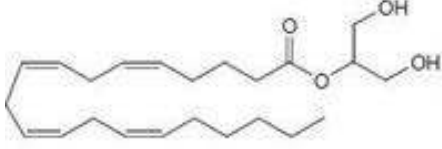
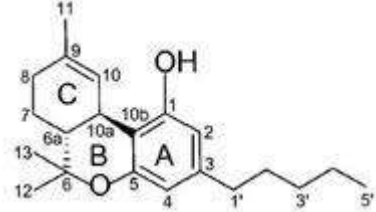
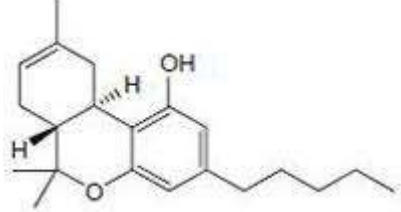
modulan diversos objetivos como respuesta. Imagen modificada de Oncotarget (Chakravarti, Ravi y Ganju, 2014).

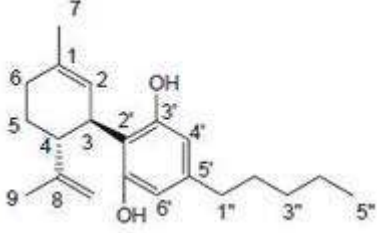
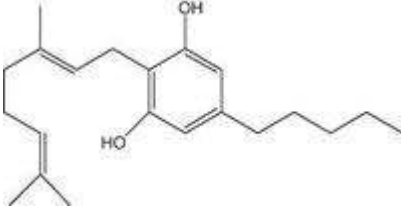
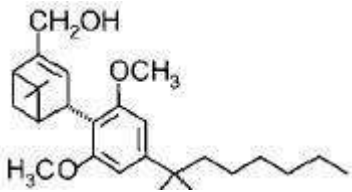
En el cáncer, la señalización es mediada por los receptores CB1 y CB2, donde su amplia distribución regula diversas funciones fisiológicas centrales y periféricas, como el desarrollo neuronal, los procesos neuromoduladores, el metabolismo energético y otras; sin embargo, estos receptores también son responsables de la proliferación, motilidad, invasión, adhesión y apoptosis de las células cancerígenas tanto *in vitro* como *in vivo*. La activación de los receptores CB1 y CB2 conduce a diferentes eventos como la afectación de los canales de Ca²⁺ y K⁺, la modulación de la

adenilciclase y de los niveles de AMP cíclico (c-AMP) en la mayoría de los tejidos, y la regulación de miembros de la familia de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) como señales extracelulares reguladas por las quinasas 1 y 2 (ERK1 y 2) vía p38, MAPK y c-Jun N-terminal quinasa (JNK) (Bosier, Muccioli, Hermans y Lambert, 2010).

En la Tabla 1, se resume el papel anticancerígeno de algunos cannabinoides en procesos tumorigénicos y en otros procesos fisiológicos.

Nombre del Cannabinoide (Abreviatura y Diana)	Estructura	Funciones Desempeñadas
---	------------	------------------------

<p>Anandamida (AEA) Agonista de CB1</p>		<p>Analgésico, antiemético, estimulante del apetito, inhibidor del crecimiento tumoral (Mimeault, Pommery, Wattez, Bailly y Hénichart, 2003)</p>
<p>2-araquidil- glicerol (2-AG)</p> <p>Agonista de CB1 y CB2</p>		<p>Analgésico, antiemético, estimulante del apetito, inhibidor del crecimiento tumoral (Mimeault, Pommery, Wattez, Bailly y Hénichart, 2003)</p>
<p>Δ^9- tetrahidrocannabinol (Δ^9-THC)</p> <p>Agonista de CB1 y CB2</p>		<p>Analgésico, antiemético, estimulante del apetito, inhibidor del crecimiento tumoral (Mimeault, Pommery, Wattez, Bailly y Hénichart, 2003)</p>
<p>Δ^8- tetrahidrocannabinol (Δ^8-THC)</p>		<p>Agente antitumoral, inhibidor del consumo mitocondrial de O₂ en esperma humano, antiemético, estimulante del</p>

<p>Agonista de CB1 y CB2</p>		<p>apetito (Donadelli <i>et al.</i>, 2011)</p>
<p>Cannabidiol (CBD) Agonista de CB1</p>		<p>Agente antitumoral, atenuante de la catalepsia, inmunosupresor, agente inflamatorio y antiinflamatorio (Gomes, Del Bely y Guimarães, 2013)</p>
<p>Cannabigerol (CBG)</p>		<p>Esclerosis múltiple, antiemético, agente antiinflamatorio, tratamiento para trastornos neurológicos (Deiana Serena, 2012)</p>
<p>HU-308 Agonista selectivo de CB2</p>		<p>Inhibidor del crecimiento tumoral en glioma, carcinoma de piel y linfoma (Mimeault, Pommery, Watez, Bailly y Hénichart, 2003)</p>

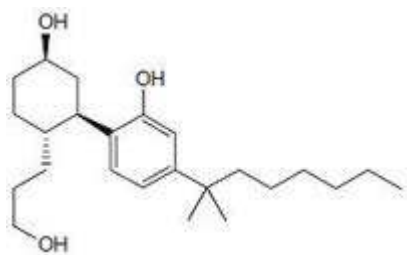
<p>CP55940</p> <p>Agonista de CB1 y CB2</p>		<p>Analgésico, antiemético, estimulante del apetito, inhibidor del crecimiento tumoral, esclerosis múltiple (Braida, Pozzi y Cavallini, 2001)</p>
---	--	---

Tabla 1. Cannabinoides, estructura y función desempeñada en diferentes procesos fisiológicos. Tabla modificada de Oncotarget (Chakravarti, Ravi y Ganju, 2014).

ASPECTOS LEGALES REFERENTES AL USO DE LOS CANNABINOIDES PROVENIENTES DE *CANNABIS SATIVA*

El gran desafío actual para lograr un uso correcto de la marihuana es el desarrollo de nuevos fármacos que permitan eliminar los diferentes efectos adversos de la molécula o moléculas cannabinoides empleadas para poder atacar sólo a la enfermedad diana.

En varios países se ha legalizado la marihuana debido principalmente a que se puede consumir con fines terapéuticos, pero hay muchas lagunas en materia legal que dificultan el aprovechamiento adecuado de sus propiedades curativas. Algunos

ejemplos de esto son el uso, la venta y la posesión ilegal de *Cannabis* ante la ley federal en los Estados Unidos. Sin embargo, el uso de la marihuana está permitido para propósitos terapéuticos en 17 estados, los cuales son: Alaska, Carolina del Norte, Colorado, Connecticut, Massachusetts, Michigan, Nueva York, California, Nevada, Oregón, Minnesota, Nebraska, Maine, Ohio, Mississippi, Hawái y el Distrito de Columbia. Como resultado de esta anuencia, las autoridades del estado de California han detectado que los usuarios avalados en los registros médicos estadounidenses como pacientes que padecen enfermedades tales como esclerosis múltiple han aumentado de manera excesiva,

cuando en realidad no se les ha diagnosticado la enfermedad, lo cual evidencia que esta planta también se

está usando para propósitos recreativos (Carolina y Bahena, 2013).

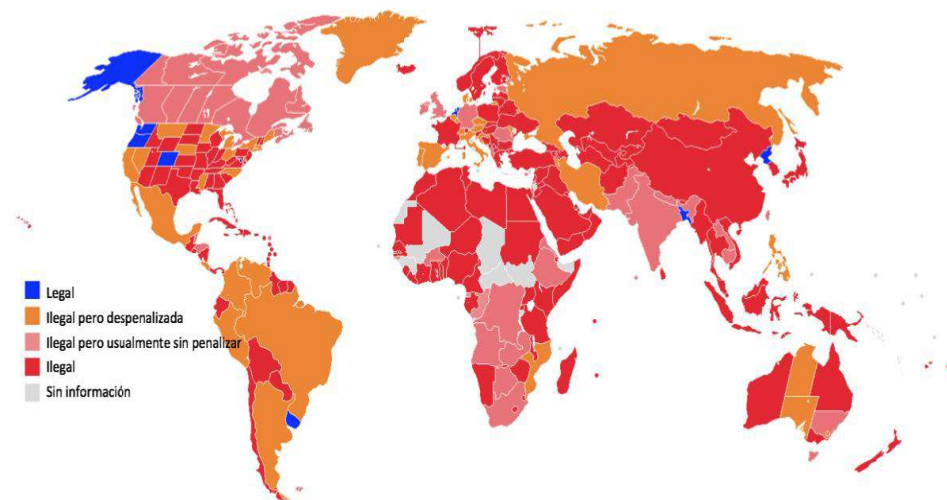


Figura 5. Situación legal de la marihuana en el mundo en 2014. Imagen modificada de: <http://singleseed.com/world-marijuana-news/>

Por otro lado, solamente dos estados americanos permiten el consumo de marihuana con propósitos recreativos (Colorado y Washington), pero tales estados aún no han podido

México es conocido a nivel mundial como uno de los países con mayor tráfico de drogas en el mundo, con *Cannabis sativa* como el principal producto traficado (Gamboa y Gutiérrez, 2013). La lucha contra las drogas ha generado prácticamente una guerra y un desafío constante, así que a

aprobar toda la normatividad necesaria para regular la producción, la comercialización y el consumo de esta droga.

través de la legislación y la política se ha tratado de encontrar al menos una disminución del problema. Por consiguiente, la legalización contempla más que los beneficios terapéuticos al incluir aspectos políticos, sociales y económicos asociados con el tráfico de

esta droga (López Daza y Gómez García, 2014).

Por medio de la despenalización del consumo de marihuana, se intenta tener un impacto en los ámbitos económico, social y cultural al reducir la capacidad de producción, corrupción y violencia del crimen organizado y destinar los recursos monetarios incautados a la persecución de las organizaciones delictivas, al sector educativo y al sector salud. No obstante, hay argumentos en contra, tales como evitar estragos a terceros debido principalmente a la inhalación del humo, evitar el aumento de la demanda de *Cannabis sativa*, preservar la moral y evitar la agresividad de los consumidores y problemas de salud pública (Carolina y Bahena, 2013).

Es muy importante que se haga un análisis exhaustivo de las ventajas y desventajas de la legalización de la marihuana antes de que las autoridades tomen una decisión, pues ésta podría ser contraproducente; sin embargo, en caso de que la opción de la legalización no sea viable, se deben

buscar alternativas para obtener los compuestos que son de interés clínico, sin alterar el orden público para lograr un beneficio social y mejorar la calidad de vida de aquellos pacientes que necesiten tratamientos que involucren compuestos activos de la planta *Cannabis sativa*.

Otro gran reto que se debe enfrentar es el enorme interés económico de las compañías farmacéuticas, las cuales están compitiendo por el monopolio del cannabidiol, un componente de la marihuana que no tiene propiedades psicoactivas. Según Motherboard, en los Estados Unidos hay compañías farmacéuticas presionando para que se legisle a favor de la legalización del aceite de CDB para convertirlo en medicamento y para que la FDA (Food and Drug Administration) apruebe este asunto. Aunque esto podría causar resultados benéficos por los efectos medicinales potenciales de los cannabinoides mencionados anteriormente, desafortunadamente también significa que para asegurar su

lugar en el mercado las compañías farmacéuticas intenten eliminar el uso legal de otros productos de cannabis que son naturales y mucho menos costosos.

El objetivo de la FDA es evitar la tendencia de la industria farmacéutica a establecer aseveraciones de ilegalidad sobre el cannabis y cuestionar el uso de todos los productos de CBD, debido a que los medicamentos con este compuesto están en espera de la aprobación.

Debemos asegurarnos de continuar involucrados en el proceso político relativo a la legalización de la marihuana en México porque, al hacerlo, estamos asegurando que se utilicen compuestos benéficos de esta planta para salvar miles de vidas que, de lo contrario, podrían ser destruidas por la adicción a analgésicos con consecuencias mortales. En caso de hacerlo así, existe el riesgo de que las compañías farmacéuticas se conviertan en un monopolio en detrimento de la sociedad.

CONCLUSIÓN

Los cannabinoides constituyen un conjunto de compuestos con grandes aplicaciones medicinales potenciales a corto y mediano plazo. El interés por estas sustancias y sus efectos terapéuticos han ocasionado que haya cada vez más estudios relacionados con este tema. Por lo tanto, es necesario incluir el punto de vista legal para asumir una postura consciente y responsable al colocar en una balanza tanto los aspectos positivos como negativos asociados con la legalización de la marihuana ya que, si bien se han reportado efectos benéficos, también se han observado actitudes irresponsables y negligentes por parte de los consumidores de marihuana en países que han optado por su legalización. Finalmente, la síntesis de sólo aquellos cannabinoides de interés clínico representa una alternativa más eficiente para evitar los diversos efectos negativos.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Dr. Enrique González Vergara por la orientación en la estructuración, redacción y revisión de este artículo y a la máxima casa de estudios,

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por proporcionar el acceso a los espacios y recursos necesarios para la investigación sobre este tema.

Referencias

Adams, R. (1942). Marihuana. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 18 (1), 705-730. <https://doi.org/10.1002/dta.1425>

Atance, J. A. R. (2017). Efectos terapéuticos de los cannabinoides. Madrid: Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica de la Universidad Complutense de Madrid. Recuperado de <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/EFFECTOS-TERAPÉUTICOS-DE-LOS-CANNABINOIDES.pdf>

Atwood, B. K. y MacKie, K. (2010). CB2: A cannabinoid receptor with an identity crisis. *British Journal of Pharmacology*, 160 (3), 467-479. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00729.x>

Atwood, B. K., Straiker, A. y Mackie, K. (2012). CB2: Therapeutic target-in-waiting. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 38 (1), 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.12.001>

Bosier, B., Muccioli, G. G., Hermans, E. y Lambert, D. M. (2010). Functionally selective cannabinoid receptor signalling: Therapeutic implications and opportunities. *Biochemical Pharmacology*, 80 (1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.02.013>

Braida, D., Pozzi, M. y Cavallini, R. (2001). Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP55,940: Interaction with the opioid system. *Neuroscience*, 104 (4), 923-926.

Carolina, G. y Bahena, M. (2013). Regulación jurídica de la marihuana para uso terapéutico y recreativo. *Alegatos*, 989-1008.

Cervantes Rodolfo y González Claudia, C. S. (2011). Endocannabinoides e inflamación. *El Residente*, VI, 127-135. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115386> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4171598>

Chakravarti, B., Ravi, J. y Ganju, R. K. (2014). Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget*, 5 (15), 5852-5872. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2233>

Console-Bram, L., Marcu, J. y Abood, M. E. (2012). Cannabinoid receptors: Nomenclature and pharmacological principles. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 38 (1), 4-15. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.02.009>

Deiana Serena. (2012). Medical use of cannabis. Cannabidiol: A new light for schizophrenia? *John Wiley & Sons, Ltd.* <https://doi.org/10.1002/dta.1425>

Donadelli, M., Dando, I., Zaniboni, T., Costanzo, C., Dalla Pozza, E., Scupoli, M. T. y Palmieri, M. (2011). Gemcitabine/cannabinoid combination triggers autophagy in pancreatic cancer cells through a ROS-mediated mechanism. *Cell Death and Disease*, 2 (4), e152-12. <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.36>

Gamboa, C. y Gutiérrez, M. (2013). Legalización del consumo, producción y comercialización de las drogas, elementos para el debate en México. *Dirección General de Servicios de Documentación, Información y Análisis*.

Gomes, F. V., Del Bel, E. A. y Guimarães, F. S. (2013). Cannabidiol attenuates catalepsy induced by distinct pharmacological mechanisms via 5-HT1A receptor activation in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*,

46, 43-47. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.06.005>

Hyder, F., Stanchina, E., De Goldberg, S. y Pao, W. (2017). An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry*, 22 (2), 426-435. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0620.Afatinib>

López Daza, G. A. y Gómez García, C. F. (2014). La legalización por vía judicial del consumo de la dosis personal de droga: ¿un desafío al sistema democrático en América Latina? *Justicia Juris*, 10 (1), 102-116.

Mimeault, M., Pommery, N., Watzet, N., Bailly, C. y Hénichart, J. P. (2003). Anti-proliferative and apoptotic effects of anandamide in human prostatic cancer cell lines: Implication of epidermal growth factor receptor down-regulation and ceramide production. *The Prostate*, 56 (1), 1-12. <https://doi.org/10.1002/pros.10190>

Nasser, M. W., Qamri, Z., Deol, Y. S., Smith, D., Shilo, K., Zou, X. y Ganju, R. K. (2011). Crosstalk between chemokine receptor CXCR4 and cannabinoid receptor CB 2 in modulating breast cancer growth and invasion. *PLoS ONE*, 6 (9), 1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023901>

Netzahualcoyotzi-Piedra, C., Muñoz-Arenas, G., Martínez-García, I., Florán-Garduño, B. y Limón-Pérez de León, I. D. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. (En Español). *Marijuana and the Endocannabinoid System. (En Inglés)*, 20 (2), 128-153. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.035>

Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. (2016). Resumen ejecutivo: Informe Mundial sobre las Drogas 2016. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53 (9), 1689-1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Ramón, P. C. J., Simón, I., Bárbara, D., Fernández, L. y li, R. (2017). Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides Brief review on the pharmacology of

cannabinoids. *Medisan*, 21 (3), 351-362. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n3/san14203.pdf>

Rodr, U., Carrillo, E., Soto, E., Guzmán, M., Ashton, J. C., Glass, M. y Naguib, M. (2005). 6 Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro. *Current Neuropharmacology*, 5 (10), 177-193. <https://doi.org/10.2174/157015907780866884>

Russo, E. B. (2011). Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163 (7), 1344-1364. <https://doi.org/10.1111/bph.2011.163>

Sarfaraz, S., Adhami, V. M., Syed, D. N., Afaq, F. y Mukhtar, H. (2008). Cannabinoids for cancer treatment: Progress and promise. *Cancer Research*, 68 (2), 339-342. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2785>

Suero-García, C., Martín-Banderas, L. y Holgado, M. Á. (2015). Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica*, 56 (2), 77-87. <https://doi.org/10.4321/S2340-98942015000200002>