

Potencial terapéutico de los cannabinoides como neuroprotectores

Therapeutical potential of cannabinoids as neuroprotective agents

Laymi Martínez García^I; Juan Enrique Tacoronte Morales^{II}; Yanier Nuñez Figueredo^{III}; Mayelin Montalbán^{IV}; Hirán Ramón Cabrera Suárez^V

^I Licenciada en Información Científico-Técnica y Bibliotecología. Centro de Ingeniería e Investigaciones Químicas.

^{II} Doctor en Ciencias Químicas. Investigador Auxiliar. Centro de Ingeniería e Investigaciones Químicas.

^{III} Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Aspirante a Investigador. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos.

^{IV} Licenciada en Bioquímica. Oficina Cubana de la Propiedad Industrial (OCPI).

^V Master en Ciencias Farmacéuticas. Instructor. Facultad de Ciencias Médicas de La Habana "Calixto García".

RESUMEN

La planta *Cannabis sativa* L. o cáñamo ha captado desde tiempos antiquísimos la atención del hombre en el campo de la salud y terapéutica humanas y todavía, a inicios del siglo XXI, continúa despertando polémicas en la comunidad científica como fuente natural y en el estudio y aplicación de sus derivados. Desde el punto de vista fitoquímico se han descrito más de 70 derivados de tipo canabinoide farmacológicamente activos sobre el sistema nervioso central. En la actualidad se han generado valiosísimas fuentes de información que relacionan la especie botánica *Cannabis sativa* L. y sus metabolitos secundarios con la medicina (tratamiento terapéutico), farmacología (modelos experimentales) y química sintética (diseño y generación de nuevas estructuras), las cuales avalan la importancia del estudio de esta planta, sus extractos, metabolitos y precursores como fuente de agentes terapéuticos. Por tal motivo se presenta una revisión de la información existente sobre las potenciales implicaciones terapéuticas de sistemas moleculares cannabinoidales (endógenos, naturales y sintéticos) en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central, que incluye: conceptos de tipos de cannabinoides, sistemas de receptores cannabinoides CB₁ y CB₂ y evidencias preclínicas de los efectos neuroprotectores de cannabinoides desde 1970 hasta el 2005.

Palabras clave: *Cannabis*, cannabinoides, neuroprotección, potencial terapéutico, isquemia, neurodegeneración.

SUMMARY

Cannabis sativa L. or cáñamo has focused man's attention for its therapeutical and medical application since ancient times, and yet, at the beginning of XXI century, this plant continues being polemic for the scientific community as a natural source and in the study and application of its derivatives. More than 70 cannabinoid compounds with pharmacological action on the central nervous system have been phytochemically described. At present, a great amount of valuable information and experimental data have been generated that correlate *Cannabis sativa* and its secondary metabolites with medicine (therapeutic treatment), pharmacology (experimental animal models) and synthetic chemistry (design and generation of new structures), showing the importance of the study about this plant, its extracts, metabolites and bio-precursors of therapeutic agents. Taking these points into consideration, this article reviews the therapeutic implications of cannabinoid systems (endogenous, natural, and synthetic) on the neurodegenerative diseases of the central nervous system, including concepts of cannabinoid types, cannabinoid CB₁ and CB₂ receptor systems and preclinical studies devoted to the neuroprotective effects of the cannabinoids from 1970 to 2005.

Key words: Cannabis, cannabinoid, neuroprotection, therapeutic potential, ischemia, neurodegeneration.

INTRODUCCIÓN

La historia de la humanidad en los últimos 5 000 años ha demostrado la versatilidad terapéutica de plantas y sus metabolitos secundarios. Una de las especies botánicas más controversiales y reconocidas por su acción farmacológica es la *Cannabis sativa* L. (cáñamo, Marihuana, Vieja Mary). De ella existen referencias literarias y datos etnofarmacológicos sobre su utilización en países como China, Egipto e India desde hace 3 000 años a.c.^{1,2}

Aunque en el siglo XIX se investigaba la química del *Cannabis*, no fue hasta 1964 que se determinó la estructura química del tetrahidrocanabinol (Δ⁹-THC), uno de los componentes cannabinoides fundamentales, junto al canabidiol (CBD), canabicromeno (CBC) y canabigerol (CBG). Actualmente se han aislado 483 sustancias naturales, entre las que se encuentra la familia química de los cannabinoides (66 derivados) que actúan como ligandos específicos de los receptores cannabinoides CB₁ y CB₂, y sus compuestos afines.¹

Conceptos y definiciones

Las investigaciones de estos compuestos, orientadas a la modificación estructural de análogos naturales y a la utilización de fuentes ecosostenibles, han generado varias subcategorías que permiten una comprensión metodológica más útil:

- Canabinoides naturales: mediadores lipídicos (19 y 21 átomos de carbono de naturaleza tricíclica), que poseen grupos éter y un grupo funcional hidroxilo y constituyen metabolitos secundarios generados biosintéticamente en la planta *Cannabis sativa* L.
- Canabinoides naturales modificados: sistemas moleculares y entidades farmacológicas generadas a partir de metabolitos secundarios de origen vegetal y análogos estructurales con potencial acción farmacológica de tipo canabinoide por sus interacciones con receptores CB₁ y CB₂.
- Canabinoides sintéticos clásicos: mantienen las estructuras canabinoides anulares naturales y sus átomos de oxígeno.¹
- Canabinoides sintéticos no clásicos: abarcan moléculas cuya reorganización, adición o eliminación, con respecto a las estructuras prototípicas es más radical, o que tienen el reemplazamiento isostérico de un sustituto atómico.¹
- Canabinoides endógenos o endocannabinoides: estructuras lipídicas entre 12 y 18 átomos de carbono que se caracterizan por 3-4 insaturaciones y constituir precursores biosintéticos endógenos de liberación local cuyas concentraciones son dependientes del ambiente fisiológico.³

Estudios realizados con canabinoides aislados o con preparados a partir de la planta en forma natural han revelado los efectos terapéuticos de estos para indicaciones de: enfermedades psicóticas, ansiedad, depresión, anorexia y caquexia, asma (acción broncodilatadora), dolor, trastornos músculo-esqueléticos, artritis, neuralgias y neuropatía, dismenorrea, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn. Se ha evaluado su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático, oncológico y sintomático de la esclerosis múltiple (EM) en pacientes que no responden a los tratamientos habituales, epilepsia, espasticidad, glaucoma, náusea y vómitos, prurito y alergias, síntomas psiquiátricos y trastornos de la motilidad.^{1,2}

Dada la potencialidad terapéutica descrita para esta especie, en el presente trabajo se abordarán las principales implicaciones de sistemas cannabinoidales (endógenos, naturales y sintéticos) en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (SNC).

Canabinoides y neuroprotección

Desde 1960 se ha observado un auge en el diseño sintético y modelación farmacéutica de canabinoides a partir de extractos de *Cannabis sativa*.⁴ En el transcurso de 35 años se descubrió y caracterizó el sistema de receptores CB₁ y CB₂, que constituye el *leif motiv* del intenso estudio desarrollado por instituciones académicas e industriales para develar los secretos de la bioquímica molecular del sistema canabinoide y potenciar su aplicación como agentes terapéuticos⁵ en el control, prevención y tratamiento de alteraciones del SNC.

No obstante la singular relevancia entre las potenciales aplicaciones terapéuticas de derivados canabinoides, es el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y la rehabilitación y recuperación de células neuronales un punto focal de investigación y desarrollo actual. En este contexto y en esta revisión se valora la evidencia clínica y farmacológica que permite considerar a los derivados de tipo canabinoide (naturales, sintéticos y endógenos) como entidades moleculares farmacológicamente activas y precursores reales para el desarrollo de fármacos neuroprotectores.⁶

Sistemas de receptores cannabinoides CB₁ y CB₂

Hasta la fecha han sido clonados 2 receptores cannabinoides: el receptor CB₁ que se expresa en el SNC, específicamente en el ganglio basal, corteza, estriado e

hipocampo,⁷ y el receptor CB₂ que se localiza en el sistema nervioso periférico y células del sistema inmunológico, T-linfocitos, páncreas y microglía.⁸

La activación de estos receptores se asocia a procesos inflamatorios e incremento de los niveles de glutamato y óxido nítrico (NO),⁹ implicados en enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas.¹⁰ Estos efectos generados por la activación de los receptores CB₁ y CB₂ permiten valorar el potencial de este sistema como mediador en el desarrollo de agentes agonistas y antagonistas para el tratamiento terapéutico selectivo de enfermedades neurodegenerativas.

La inflamación en el cerebro y la médula espinal desempeña una importante función en enfermedades neurodegenerativas tipo EM, isquemia cerebral y traumas cerebrales. Los efectos patológicos de la inflamación incluyen la liberación de citoquinas pro-inflamatorias e infiltración de células fagocitas periféricas y los cannabinoides reducen la producción de estas citoquinas. El derivado agonista WIN 55212-2, a concentraciones 3-50 mg/kg, reduce los niveles de TNF- α después de una infección generada por lipopolisacáridos (LPS)¹¹ y disminuye la neurotoxicidad inducida por IL-6 en neuronas granulares del cerebelo.¹² El metabolito secundario mayoritario (Δ^9 -THC) en el orden 0,1-10 μ M, reduce los niveles de IL-1, IL-6 y TNF- α en células corticales durante la infección por LPS.¹²

Ha sido reportado que los cannabinoides poseen actividad antioxidante, independientemente de la activación de receptores CB₁/CB₂, los cuales ejercen un efecto protector contra el estrés oxidativo en células neuronales. El derivado HU-211 (dexanabinol) protege a las neuronas contra procesos de oxidación degradativa generada por nitroprusida sódica¹³ y el Δ^9 -THC disminuye la neurotoxicidad del N-metil-D-aspartato (NMDA) mediante un mecanismo antioxidativo.¹⁴ Este mecanismo antioxidante requiere, como parámetro estructural, la presencia del fragmento fenólico como grupo farmacóforo, típico para cannabinoides naturales (canabidiol) y sintéticos (CP-55940).¹⁵

Canabinoides y efectos neuroprotectores. Evidencias preclínicas 1970-2005

El sistema canabinoide puede ser utilizado en la práctica terapéutica (clínica) para la protección de células neuronales en diferentes enfermedades que atraviesan por daño crónico o agudo.

Debido a la alta incidencia de afecciones neurodegenerativas asociadas con el aumento de la esperanza de vida en nuestro país y a la ausencia de tratamientos farmacológicos eficaces para revertir las secuelas relacionadas con diversas enfermedades (isquemia cerebral, Parkinson, EM, Alzheimer y otras), la búsqueda de nuevas fuentes de metabolitos secundarios y el diseño de nuevas entidades moleculares terapéuticamente activas es una imperiosa necesidad en la clínica médica.¹⁶ Ingentes esfuerzos se orientan al desarrollo de tratamientos clínicos y fármacos para el control de afecciones neurodegenerativas agudas y en similar contexto los cannabinoides han recibido especial atención por parte de la comunidad científica.¹

Excitotoxicidad

La excitotoxicidad, efectos tóxicos generados por la sobreactivación de los receptores de glutamato, es un proceso que influye en los mecanismos de muerte celular en la neurodegeneración aguda y crónica,¹⁷ por lo que su estudio conceptual y metodológico resulta de gran importancia para evaluar las propiedades neuroprotectoras de los cannabinoides naturales, modificados y sintéticos. El

canabinoide HU-211 ejerce un efecto protector para neuronas al ser expuestas al efecto de glutamato (EC_{50} 8,7 μ M),¹⁸ el endocanabinoide palmitoiletanolamida incrementa la supervivencia neuronal para células granulares del cerebelo en modelos de muerte celular inducida por glutamato (EC_{50} 54,6 μ M);¹⁹ el derivado WIN 55212-2 (100 nM) ejerce un efecto protector en neuronas del hipocampo en condiciones de muerte celular²⁰ y el compuesto natural Δ^9 -THC también protege neuronas (médula espinal) contra daño neuronal generado por excitotoxicidad vía actuación CB_1 .²¹ Estudios *in vivo* revelan que el Δ^9 -THC (1 mg/kg)²² y la anandamida (10 mg/kg)²³ protegen el cerebro de ratas neonatales contra excitotoxicidad inducida por ouabaina. El HU-210 (0,1 mg/kg) también ejerce efecto protector contra daño neuronal en la zona cortical inducido por amino hidroxioxazoles.

Isquemia cerebral

La isquemia cerebral, en términos generales, puede comprenderse como una reducción crítica del flujo de sangre, glucosa y oxígeno. Los modelos *in vitro* más apropiados para su estudio son: hipoxia y no suministro de glucosa a cultivos neuronales disociados en forma de cortes de zonas cerebrales. Se ha demostrado que el canabinoide sintético agonista WIN 55212-2 (3-100nM)²⁴ y el endocanabinoide anandamida (3-300 nM) ejercen un significativo efecto protector para neuronas corticales en condiciones de hipoxia y ausencia de glucosa.²⁵ El derivado HU-211 (4 mg/kg) suministrado 60 min después de la isquemia protege efectivamente en condiciones de oclusión e isquemia focal permanente.²⁶

Recientemente el canabinoide sintético agonista BAY 38-7271 mostró una efectiva capacidad protectora en caso de isquemia por oclusión de la arteria cerebral media al ser administrado durante 4 h (vía intravenosa) a 1 μ g/kg/h²⁷

El rango terapéutico de utilización de cannabinoides naturales o sintéticos depende, intrínsecamente, del mecanismo de acción, que es desencadenado por el compuesto o sus isoanálogos estructurales. Si el mecanismo se basa en la reducción de la liberación de glutamato el periodo de ventana terapéutica es corto, pero si se consideran sus propiedades antiinflamatorias el rango terapéutico potencial puede ser significativamente extendido ya que la fase inflamatoria en la enfermedad isquémica se inicia en estadios tardíos durante el desarrollo del daño isquémico.²⁸

Trauma cerebral

La participación del sistema canabinoide en las enfermedades de traumas cerebrales se fundamenta en el incremento de los niveles de anandamida observados en la corteza cerebral en neonatos de ratas después de traumas craneales.²⁹ El derivado HU-211 (25 mg/kg) es efectivo en la recuperación motora, memoria, reducción del edema cerebral y reorganización estructural de la barrera hematoencefálica (BHE) después de severos traumas craneales en ratas. Este mecanismo protector se basa en la disminución de los niveles de Ca^{2+} y reducción de los niveles de TNF- α .³⁰ Se ha reportado que el endocanabinoide 2-AG, administrado de manera exógena (5mg/kg) después de una hora del trauma, reduce las dimensiones de la zona isquémica y la recuperación neurológica.³¹ El análogo BAY 38-7271 reduce en un 70 % el daño neuronal al ser administrado en forma de infusión intravenosa y la recuperación alcanza 59 %.²⁷

Neurodegeneración crónica

Esclerosis múltiple

La evidencia que sugería que los cannabinoides podían ser una alternativa terapéutica se fundamentaba en el control de la espasticidad muscular con tratamientos prolongados.³² Estudios *in vivo* con modelos de EM demostraron la eficacia del Δ^8 -THC y del Δ^9 -THC,³³ los cuales incrementan la capacidad de supervivencia neuronal. El HU-211 ejerce un efecto de reducción en la cascada inflamatoria en la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). Todos estos efectos se relacionan en la mediación de receptores CB₁.³⁴

Se ha descrito el ácido ajulémico como un cannabinoide sintético CT-3 y análogo metabólico del THC, que además de no generar efectos psicoactivos muestra actividad analgésica y antiinflamatoria. Su administración intravenosa inhibe la espasticidad en modelos de EM en ratones y actualmente se encuentra en fase clínica I/II y el Ministerio de Defensa de USA ha comenzado su evaluación contra agentes neuroparalizantes.

Enfermedad de Parkinson

Es reconocido que el sistema cannabinoide inhibe la transmisión glutamatérgica en la zona del *estriatum*, considerándose, además, que reduce la transmisión dopaminérgica.³⁵ Esto fundamenta la posibilidad de este sistema para tratamiento terapéutico de desórdenes neuromusculares como la enfermedad de Parkinson. Las investigaciones indican que la expresión de receptores CB₁ y los niveles de endocannabinoides se incrementa en los modelos de estudio.³⁶ Estos resultados implican la posibilidad de utilización de cannabinoides agonistas en terapias efectivas para tratamiento de enfermedades neuromotoras (disquinesias).³⁷

Enfermedad de Huntington

La patogénesis de esta enfermedad involucra al sistema cannabinoide y esta se caracteriza por una selectiva pérdida de neuronas GABA-érgicas en el *estriatum*, que genera el típico desorden motor.³⁸ En los modelos clínicos descritos en la literatura se ha observado un decrecimiento en los receptores cannabinoides así como significativas variaciones en los niveles de endocannabinoides en el *estriatum*.³⁹

En 1993 se observó para esta enfermedad una masiva pérdida de receptores CB₁ en la sustancia *nigra pars* reticulada, lo cual sugirió que los cannabinoides desempeñan una función importante en la progresión de la afección. Resultados contradictorios se obtuvieron en 2 modelos animales de neurodegeneración causados por administración de malonato y ácido-3-nitropropiónico respectivamente que involucran mecanismos bioquímicos diferentes; el primero actúa sobre la expresión de caspasas-3, y por lo tanto, induce apoptosis, mientras que el ácido-3-nitropropiónico involucra a la calpaína y la muerte celular se produce vía necrótica. El THC presentó efectos neuroprotectores en el segundo modelo animal empleado.³³

Desarrollo clínico de cannabinoides

Hasta diciembre de 2005 solo 3 cannabinoides: la nabilona, el dronabinol y el dexanabinol, tienen aplicación clínica. El desarrollo de cannabinoides se orienta hoy hacia el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas del SNC, obesidad, migraña y artritis reumatoide. Las evaluaciones clínicas para el desarrollo de agentes neuroprotectores son notoriamente costosas y extensas en los casos de traumas cerebrales e isquemia.⁴⁰

Cinco compañías farmacéuticas han iniciado pruebas para la evaluación de análogos de cannabinoides: Pharmos Corp., GW-Pharmaceuticals, Pfizer-USA, Solvay Pharmac. Netherlands y la Bayer USA-Alemania. La Pharmos Corp. utiliza el derivado HU-211 en fase clínica II para tratamiento de traumas cerebrales y recuperación de funciones neurológicas.⁴¹ En vías de desarrollo se encuentran cannabinoides de segunda generación, PRS-211092 y PRS-211095, para tratamiento de isquemia cerebral. La Bayer AG ha lanzado, para su evaluación en fase clínica, el canabinoide agonista BAY 38-7271 para tratamiento de isquemias y traumas cerebrales.⁴²

CONSIDERACIONES FINALES

Los cannabinoides y la utilización del sistema canabinoide endógeno poseen un gran potencial en el tratamiento terapéutico de enfermedades neurodegenerativas. Este potencial como agentes neuroprotectores, se asocia con la activación-inactivación de los receptores CB₁. La activación de estos es responsable de las propiedades psicoactivas de los cannabinoides agonistas y la efectividad neuroprotectora se alcanza a dosis inferiores a las que se generan efectos adversos, siendo, por tanto, resulta de suma importancia el rango terapéutico y sus correlaciones con los índices de lipofilidad y las variaciones farmacocinéticas para cada paciente. Si los agonistas (antiinflamatorios) de los receptores CB₂ se desarrollasen en los próximos 5-7 años (hasta fase clínica III), estos derivados se caracterizarían por su gran potencial de aplicación clínica, considerando que estos receptores CB₂ se expresan en las células de microglía y participan en la regulación inmunológica.

Entre las actuales estrategias (modelo Solvay-Pharma) orientadas hacia la química médica de receptores CB₁, la síntesis y diseño molecular de antagonistas de este receptor ocupan un lugar significativo. El primer antagonista selectivo de receptores CB₁, el rimonabant (SR141716), descrito por Sanofi-Aventis, permite la recuperación de la memoria a través de la modulación del sistema canabinoide endógeno, lo que demuestra la estrecha relación estructura-función entre los sistemas canabinoide-dopaminérgico y las oportunidades terapéuticas de estos antagonistas de receptores CB₁ en el tratamiento de enfermedades neuroinflamatorias y neuroosteomusculares.⁴³ Dicha empresa ha desarrollado una II generación de antagonistas de CB₁ (SR-147778 en fase clínica I) con mayor duración del efecto terapéutico como neuroprotector antiinflamatorio.⁴⁴ Otros análogos han sido descritos por la Pfizer⁴⁵ empleando métodos de *molecular docking* y modelos farmacofóricos avanzados.

Una tendencia estratégica observada en los últimos 5 años en la temática de cannabinoides y su potencial como neuroprotector es la generación de modelos farmacóforos y sistemas QSAR que consideren parámetros conformacionales y sistemas 3D que permitan la generación de nuevas entidades químicas (NEQ) y nuevas entidades farmacológicas (NEF).^{46,47} El creciente interés sobre cannabinoides y su sistema de receptores se observa en el incremento sostenido del número de publicaciones seriadas listadas en la base de datos PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) que en 1972 constató 400 referencias, 250 durante el periodo 1982- 1989 y más de 3 600 entre 2000-2005.⁴⁸

CONCLUSIONES

Los cannabinoides naturales y sintéticos ejercen efectos neuroprotectores a través de diferentes mecanismos que incluyen la acción antioxidante y la inhibición de la excitotoxicidad a través de la disminución y bloqueo de la liberación de aminoácidos

y mediadores de la inflamación. Los moduladores del sistema canabinoide con potencial aplicación clínica en la neuroprotección incluyen agonistas y antagonistas del sistema de receptores CB₁ y CB₂ así como inhibidores de la degradación de endocannabinoides.

Los cannabinoides influyen positivamente en la recuperación neurológica de zonas afectadas por neurodegeneración crónica y aguda. Los efectos psicotrópicos de cannabinoides agonistas y el estigma sociocultural del *Cannabis* como droga de abuso aún constituyen los mayores obstáculos para la utilización terapéutica legal y el desarrollo de investigaciones farmacosintéticas ecosostenibles sobre los potenciales beneficios clínicos. No obstante, algunos derivados de cannabinoides se evalúan actualmente (fases clínicas I-III) en el tratamiento efectivo de enfermedades neurodegenerativas agudas (isquemia y trauma cerebral). El descubrimiento del sistema canabinoide en combinación con el desarrollo de NEQ-NEF, a través de la modificación de sustratos naturales y mediante métodos de diseño molecular, permitirán generar efectivos agentes neuroprotectores de amplio espectro de acción para el tratamiento de afecciones neurológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castellarte SL. Cannabis y cannabinoides: Farmacología, toxicología y potencial terapéutico. [s.l.]; 2003. p. 537
2. Duran M, Laporte JR, Capellà D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. Med Clin (Barc). 2004;122(10):390-8.
3. Pertwee RG. Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. Expert Opin Investig Drugs. 2000;9(7):1553-71.
4. Mechoulam R, Hanus L, Fride E. Towards cannabinoid drugs-revisited. Prog Med Chem. 1998;35:199-243.
5. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. Lancet Neurol. 2003;2(5):291-8.
6. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. Neuropharmacology. 2004; 47(Suppl 1):345-58.
7. Tsou K, Brown S, Sanudo-Pena MC, Mackie K, Walker JM. Immunohistochemical distribution of CB1 receptors in the rat central nervous system. Neuroscience. 1998;83(2): 393-411.
8. Galiegue S, Mary S, Marchand J. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues. Eur J Biochem. 1995;232: 4-61.
9. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Med Hypotheses. 2006;66(6):234-46.
10. Gerdeman G, Lovinger DM. CB1cannabinoid receptor inhibits synaptic release of glutamate in rat dorsolateral stratum. J. Neurophysiol. 2001; 85(1):468-71.

11. Smith SR, Terminelli C, Denhardt G. Effects of cannabinoid receptor agonist and an antagonist ligand on production of inflammatory interleukin-10 in endotoxemic mice. *J.Pharmacol. Exp Ther.* 2000;293:136-50.
12. Gruol DL, Sweeney DD, Conroy SM, Trotter C, Netzeband JG, Qiu Z. Cannabinoids alter neurotoxicity produced by interleukin-6 in central nervous system neurons. *Adv Exp Med Biol.* 1998;437:231-40.
13. Eshhar N, Striem S, Kohen R, Tirosh O, Biegon A. Neuroprotective and antioxidant activities of HU-211, a novel NMDA receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.* 1995;283(1-3):19-29.
14. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)-Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci (USA).* 1998;95(14):8268-73.
15. Marsicano G, Moosmann B, Hermann H, Lutz B, Behl C. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. *J Neurochem.* 2002;80(3):448-56.
16. Tulp M, Bohlin L. Unconventional natural sources for future drug discovery. *Drug Discovery Today.* 2004;9(10):450-8.
17. Doble A. The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease : implications for therapy. *Pharmacol Therapy.* 1998;81:163-221.
18. Eshhar N, Striem S, Biegon A. HU-211, a non-psychotropic cannabinoid, rescues cortical neurones from excitatory amino acid toxicity in culture. *Neuroreport.* 1993;5(3):237-40.
19. Skaper SD, Buriani A, Dal Toso R, Petrelli L, Romanello S, Facci L, et al. The Alkamide palmitoylethanolamide and cannabinoids, but not anandamide, are protective in a delayed postglutamate paradigm of excitotoxicity death in cerebellar granule neurons. *Proc Nat Acad (USA).* 1996;93(9):3984-9.
20. Shen M. Cannabinoid receptor agonists protect from excitotoxicity. *Molecular Pharmacol.* 1998;54:459-62.
21. Abood ME, Rizvi G, Sallapudi N, McAllister SD. Activation of CB1 cannabinoid receptor protects cultured mouse spinal neurons against excitotoxicity. *Neuroscience Lett.* 2001;309(3):97-201.
22. Van Der Stelt M, Veldhuis WB, Bar PR, Veldink GA, Vliegenthart JF, Nicolay K. Neuroprotection by Delta9-tetrahydrocannabinol, the main active compound in marijuana, against ouabain-induced in vivo excitotoxicity. *J.Neurosci.* 2001;21(17):6475-9.
23. Van Der Stelt M, Veldhuis WB, van Haften GW, Fezza F, Bisogno T, Bar PR, et al. Exogenous anandamide protects rat brain against acute neuronal injury in vivo. *J Neurosci.* 2001;21(22):8765-71.
24. Nagayama T, Sinor AD, Simon RP, Chen J, Graham SH, Jin K, et al. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *J Neurosci.* 1999;9(8):2987-95.

25. Sinor AD, Irvin SM, Greenberg DA. Endocannabinoids protect cerebral cortical neurons from in vitro ischemia in rats. *Neurosci Lett*. 2000;278(3):157-60.
26. Leker RR, Shohami E, Abramsky O, Ovadia H. et al. Dexanabinol: a novel neuroprotective drug in experimental focal cerebral ischemia. *J Neurol Sci*. 1999;162(2):114-9.
27. Mauler F, Mittendorf J, Horvath E, De Vry J. Characterization of the diarylether sulfonylester (-)-(R)-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl-4,4,4-trifluoro-1-sulfanote (BAY 38-7271) as a potent cannabinoid receptor agonist with neuroprotective properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(1):359-68.
28. Iadecola C. Cerebral ischemia and inflammation. *Curr Opin Neurol*. 2001;14:89-94.
29. Hansen HH, Schmid PC, Bittigau P, Lastres-Becker I, Berrendero F, Manzanares J, et al. Anandamide, but not 2-arachidonoylglycerol, accumulates during in vivo neurodegeneration. *J Neurochem*. 2001;78(6):1415-27.
30. Shohami E, Gallily R, Mechoulam R, Bass R, Ben-Hur T. Cytokine production in the brain following closed head injury after head injury: dexanabinol (HU-211) is a novel TNF-alpha inhibitor and an effective neuroprotectant. *J Neuroimmunol*. 1997;72(2):169-77.
31. Panikashvili D, Simeonidou C, Ben-Shabat S, Hanus L, Breuer A, Mechoulam, et al. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature*. 2001;413(6855):527-31.
32. Sarne Y, Mechoulam R. Cannabinoids: between neuroprotection and neurotoxicity. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005;4(6):677-84.
33. Wirguin I, Mechoulam R, Breuer A, Schezen E, Weidenfeld J, Brenner T. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by cannabinoids. *Immunopharmacology*. 1994;28(3):209-14.
34. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in multiple sclerosis model. *Nature*. 2000;404(6773):84-7.
35. Cadogan AK, Alexander SP, Boyd EA, Kendall DA. Influence of cannabinoids on electrically evoked dopamine release and cyclic AMP generation in the rat striatum. *J Neurochem*. 1997;69(3):1131-7.
36. Lastres-Becker I, Cebeira M, de Ceballos ML, Zeng BY, Jenner P, Ramos JA. Increased cannabinoid CB1 receptor binding and activation of GTP-binding proteins in the basal ganglia of patients with Parkinson's syndrome. *Eur J Neurosci*. 2001;14(11):1827-32.
37. Lange JM, Kruse C. Medicinal Chemical Strategies to CB1 cannabinoid receptor antagonists. *DDT*. 2005;10(10):693-702.
38. Glass M. Cannabinoids and neurodegeneration. *Prog Neurophysiopharmacol Biol Psy*. 2000;25:743-65.

39. Lastres-Becker I, Berrendero F, Lucas JJ, Martin-Aparicio E, Yamamoto A, Ramos JA, et al. Loss of mRNA levels, binding and activation of GTP-binding proteins for cannabinoid CB1 receptors in the basal ganglia of a transgenic model of Huntington's disease. *Brain Res.* 2002; 929(2):236-42.
40. Grotta J. Neuroprotection is unlikely to be effective in humans using current trial designs. *Stroke* 2002; 33(1): 306-07.
41. Feigenbaum JJ, Bergmann F, Richmond SA, Mecholam R, Nanler V, Kloog Y, et al. Nonpsychotropic cannabinoid acts as a functional N-methyl-D-aspartate receptor blocker. *Proc Natl Aca. Sci (USA)*. 1989; 86(23):9584-7.
42. Bayer AG. Drug Development pipeline: New Projects in development at Bayer (1 February 2002).
43. Smith RA, Fathi Z. Recent advances in the research and development of CB1 antagonists. *Drugs.* 2005; 8(1):53-66.
44. Miscoria G. Synthesis, SAR and therapeutic uses of pyrazole-carboxamide derivatives. WO Patent 2004/058744.
45. Sakya SM. Cannabinoid receptor ligands and uses thereof. WO Patent 2004/099157.
46. Salo OM, Lahtela-Kakkonen M, Gynther J, Jarvinen T, Poso A. Development of a 3D model for the human cannabinoid CB₁ receptor. *J Med Chem.* 2004; 47(12):3048-57.
47. Lima LM, Barreiro EJ. Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design. *Curr Med Chem.* 2005; 12(1):23-49.
48. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drugs Targets CNS Neurol Disord.* 2005; 4(5):507-30.

Recibido: 30 de mayo de 2007.
Aprobado: 2 de julio de 2007.

Lic. *Laymi Martínez García*. Centro de Ingeniería e Investigaciones Químicas, Vía Blanca, sn, e/ Infanta y Palatino, Cerro, CP 12 000, La Habana, Cuba. Correo electrónico: laymi@ciiq.minbas.cu
Centro de Ingeniería e Investigaciones Químicas