

Problemas de sociabilidad por el cannabis

Un equipo de la Universidad de Salamanca describe los mecanismos específicos que regulan el metabolismo celular y corporal debido a que constituyen las funciones más relevantes moduladas por el sistema de señalización por endocannabinoides



> SALAMANCA

El cannabis causa problemas de sociabilidad

Un equipo de la USAL describe los mecanismos específicos que regulan el metabolismo celular y corporal. Por **E. Lera**

El cannabis causa problemas de sociabilidad. Una afirmación con evidencias científicas y una peculiar historia, relatada por Juan Pedro Bolaños, catedrático de bioquímica y biología molecular de la Universidad de Salamanca (USAL). ¿Nos acompaña a descubrirla? Todo empieza por el *Cannabis sativa* (cáñamo o marihuana), una de las plantas cultivadas más antiguas y, además, es muy probable que la recompensa obtenida por las primeras personas que la consumían fuera apetito.

Y es que no fue hasta mediados del siglo pasado cuando se comenzó a conocer qué contenido de la planta era capaz de producir sus conocidos efectos psicoactivos. Esto llevó a la identificación de uno de sus componentes químicos más importantes, el 9-tetrahidrocannabinol (designado comúnmente por sus siglas, THC), así como otros cannabinoides.

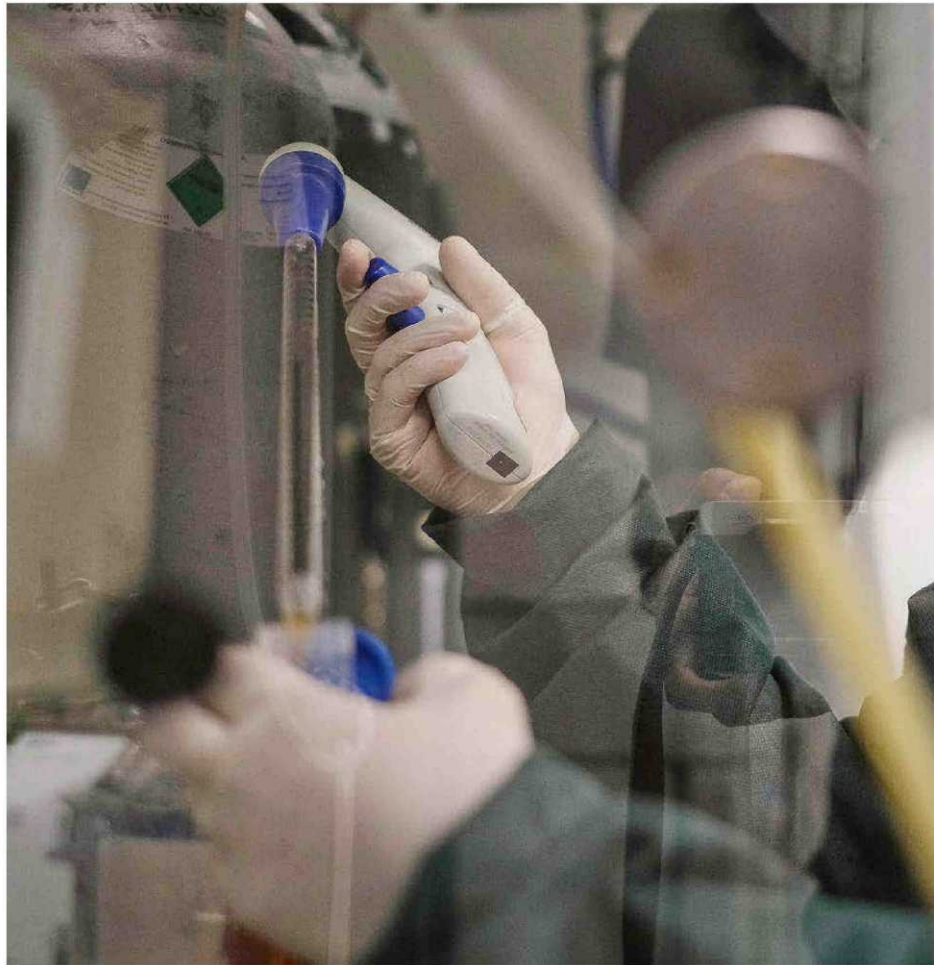
Más tarde se identificaron los receptores que están presentes en nuestras células, sobre los que actúan los cannabinoides, a los que se les denominó receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2). Y, a continuación, se conocieron los ligandos endógenos de estos receptores, es decir, los componentes naturales de nuestro organismo que interaccionan con los receptores CB1 y CB2, de naturaleza lipídica, como el 2-

araquidonil-2-glicerol (2-AG) y la anandamida (EAE), así como las vías metabólicas que se encargan de sintetizarlos y degradarlos.

El conjunto formado por los ligandos endógenos, sus vías de metabolización y los receptores CB1 y CB2, según explica, recibe el nombre de sistema de señalización por endocannabinoides. No obstante, añade que este término que está en continua evolución a medida que se van descubriendo nuevas moléculas que, bien de forma directa como indirecta, modulan las acciones del endocannabinoides que, a su juicio, representa uno de los más importantes mecanismos de regulación de funciones fisiológicas que van desde el control del hambre y saciedad, hasta las actitudes sociales y aprendizaje.

En esta línea, Bolaños afirma que es muy probable que la función primordial de este sistema sea la de favorecer la conservación de la energía de nuestro organismo. De hecho, este es el aspecto en el que se han centrado en el trabajo de revisión colaborativo que ha llevado a cabo este equipo salmantino con la colaboración de los investigadores Arnau Busquets-García y Giovanni Marsicano.

En concreto, expone que el sistema de señalización endógena por receptores CB1 –sobre el que



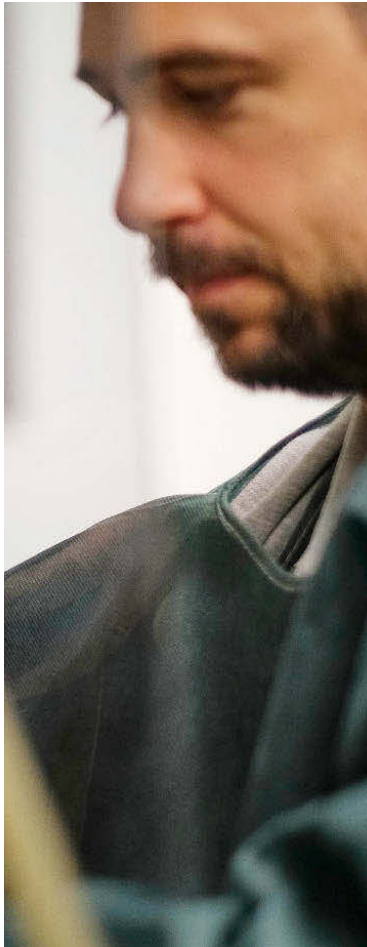
Un científico del equipo del proyecto en las instalaciones de la USAL. R. GRÁFICO: ENRIQUE CARRASCAL

han puesto el foco en el último estudio– se encarga de ajustar el metabolismo para acumular reservas energéticas. «Esta función se denomina exostática, es decir, acumulación de reservas para usarlas posteriormente en caso de necesidad. Esto contrasta con la función endostática, a través de la cual el organismo gasta las

reservas frente a una necesidad inmediata». De este modo, subraya que, entre otras funciones, los endocannabinoides reorientan el comportamiento de las personas hacia un incremento de la ingesta (ganas de comer), sobre todo alimentos sabrosos y energéticos.

Esto, tal y como apunta Juan Pedro Bolaños, no se limita a una

sensación cerebral, sino que, además, se acompaña de efectos periféricos, como son estimulación de la salivación, aumento de la absorción intestinal de nutrientes, acumulación de grasas en el tejido adiposo, incremento de la lipogénesis hepática y aumento de secreción pancreática de insulina. «Los efectos de la señalización



búsqueda y consumo de comida. Es más, agrega que el sistema endocannabinoide CB1 también favorece la percepción visual, olfato y gusto, es decir, situaciones encaminadas a facilitar la detección de nutrientes en el ambiente.

A nivel cerebral, dependiendo de la región donde se encuentran los receptores CB1, el control que ejercen sobre la ingesta o el balance energético puede ser muy diferente. Así, pone como ejemplo que los receptores CB1 que se expresan en una región cerebral llamada hipotálamo, son los responsables del control del apetito, la conservación de la energía y del comportamiento hedónico de la ingesta.

«En el hipotálamo, las neuronas denominadas POMC expresan pocos receptores CB1, pero son muy activos y controlan la ingesta. En el tejido adiposo, la activación de sus receptores CB1 ejerce múltiples efectos, entre los que cabe destacar la supresión de la formación de la hormona adiponectina, lo que se traduce en una disminución en la sensibilidad de los tejidos a la insulina, y en un aumento de leptina, lo que produce disminución de la sensación de la saciedad. En el hígado, la activación del sistema de señalización por endocannabinoides causa dislipemia, resistencia a la insulina y leptina, y esteatosis, todo lo cual está asociado con la obesidad por exceso de dieta», sostiene Juan Pedro Bolaños.

Este proyecto surgió porque este equipo salmantino lleva dos décadas trabajando para entender mejor la regulación de la interacción metabólica entre dos tipos de células cerebrales: las neuronas y los astrocitos. En este punto, indica que se sabe desde hace más de un siglo que estos dos tipos celulares interactúan entre sí, aunque el modo concreto en que lo realizan, las moléculas implicadas y la regulación del proceso son poco conocidos. «Nosotros hemos estado particularmente interesados en descifrar qué papel juegan los astrocitos

endocannabinoide por receptores CB1 no se quedan ahí, sino que van acompañados de otros, como son disminución del miedo, dolor y ansiedad, y pérdida de motivación por el ejercicio físico».

Por tanto, el catedrático de la USAL asegura que se trata de efectos que reducen la percepción de peligro para centrarse en la

en este proceso y por qué las neuronas carecen de algunas habilidades metabólicas que los astrocitos poseen».

A esto se ha sumado el conocimiento del grupo de Giovanni Marsicano, al que por entonces pertenecía Arnau Busquets-García, que había descubierto que los receptores CB1 se expresan en las mitocondrias, y que su activación resulta en la inhibición del complejo I mitocondrial, esto es, dice el catedrático, uno de los principales componentes de la maquinaria energética de nuestro organismo.

La fusión colaborativa entre estos grupos supuso la generación de la primera evidencia de que la activación continuada de receptores CB1 mitocondriales, en específico en los astrocitos, desencadena una respuesta metabólica que atenúa la comunicación de estas células con las neuronas. El efecto resultante observado a nivel de organismo vivo fue la pérdida de interacción social.

Esta secuencia de eventos la describieron en un artículo publicado en la revista *Nature* en el año 2020. La revisión que ahora han escrito de manera conjunta se les ocurrió al haber sido invitados por el editor de la publicación a escribir un artículo concreto para una serie de piezas sobre mensajeros metabólicos, y acordaron que la revisión de los aspectos energéticos del sistema de señalización por endocannabinoides a nivel central y periférico podrían ser de gran interés y utilidad a la comunidad científica.

No hay que olvidar, recalca Bolaños, que con este paso se proporciona un mecanismo molecular que explica la falta de sociabilidad a menudo asociada al abuso de cannabis. De hecho, celebra que hasta lo que alcanza su conocimiento, nunca se había propuesto un mecanismo descrito de modo tan detallado a nivel molecular que proporcione una relación directa entre el consumo de cannabis y el efecto sobre la sociabilidad.

JUAN PEDRO BOLAÑOS / CATEDRÁTICO DE LA USAL

«Los investigadores tenemos la obligación de incrementar la divulgación de nuestro trabajo»

Juan Pedro Bolaños, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca (USAL), asegura que la percepción que tiene la sociedad sobre la investigación científica es cada vez mejor, si bien, en su opinión, aún España no está a la altura de otros países de nuestro entorno. «Los investigadores tenemos la obligación de incrementar y mejorar la divulgación de nuestro trabajo hacia la sociedad, ya que son públicos los fondos que disponemos para investigar e innovar». Por esta razón, no considera necesario que los ciudadanos premien la innovación o el talento, puesto que esto debe ser obligación de los investigadores que se financian con fondos públicos.

A su juicio, cada vez hay mayor preocupación por parte de las administraciones públicas en mantener y mejorar la investigación científica en Castilla y León. Sin embargo, Bolaños sos-

tiene que esto solo puede alcanzarse incrementando «muy significativamente» la dotación presupuestaria para la investigación y la innovación por parte del Estado. Por desgracia, el catedrático lamenta que esta situación no se da en la actualidad; al contrario, en 2017 en España la inversión en I+D fue del 1,20% del PIB, mientras que la media de la UE fue del 2,07%. Es más, apunta que desde el inicio de la crisis económica hasta ahora se ha reducido un 30% hasta situarla en niveles similares a los que había antes de 2007.

Y es que, tal y como indica, para incrementar la calidad de la investigación en la Comunidad es necesario asumir compromisos de financiación a grupos de forma continuada. «Ayudaría mucho si se redujera la burocracia en la solicitud y seguimiento de los proyectos de investigación gestionados por nuestra Comunidad», concluye Juan Pedro Bolaños.



El catedrático Juan Pedro Bolaños.