

RELACIONES ENTRE EL SISTEMA ENDOCANABINOIDE Y APETITO: NUEVOS HORIZONTES EN EL MANEJO DE LA OBESIDAD.

Sonia A. Tucci, Tim C. Kirkham

Escuela de Psicología, Universidad de Liverpool, Eleanor Reathbone Building, Bedford Street South, Liverpool, L69 7ZA, Inglaterra.

RESUMEN

La obesidad ha sido reconocida como una epidemia global. En la mayoría de los casos, la obesidad es el producto de un estilo de vida cada vez más sedentario aunado al consumo excesivo de alimentos asequibles, altamente apetitosos y calóricamente densos. Las décadas pasadas han sido testigo del gran esfuerzo dedicado a la búsqueda de tratamientos efectivos contra la obesidad, sin embargo los resultados obtenidos hasta el momento no han sido satisfactorios. Un aspecto importante del proceso de desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos para la obesidad se basa en el entendimiento de los procesos psicológicos y fisiológicos que gobiernan el apetito y la regulación del peso corporal. Los descubrimientos recientes referentes a los cannabinoides endógenos han comenzado a esclarecer dichos procesos. Los conocimientos actuales indican que el sistema endocanabinoide parece ejercer un papel clave en las fases apetitiva y consumatoria de la motivación alimentaria, posiblemente mediando las ansias y el placer por las comidas más deseadas que son, generalmente, los alimentos calóricamente más densos. Además, los endocannabinoides parecen modular componentes centrales y periféricos asociados con el metabolismo de las grasas y de la glucosa. Los antagonistas selectivos de los receptores cannabinoides han demostrado ser capaces de suprimir la motivación para la ingesta y reducir preferencialmente el consumo de alimentos apetitosos con alto valor energético. La siguiente revisión resume los avances recientes y las teorías actuales en este campo concluyendo que los endocannabinoides representan un blanco apasionante en la investigación sobre nuevas tratamientos anti-obesidad.

ABSTRACT

Obesity has been described as a global epidemic. In most instances, obesity is a product of progressively less energetic lifestyles and the overconsumption of readily available, palatable, and highly caloric foods. Past decades have seen massive investment in the search for effective anti-obesity therapies, so far with limited success. An important part of the process of developing new pharmacological treatments for obesity lies in bettering our understanding of the psychological and physiological processes that govern appetite and body weight regulation. Recent discoveries concerning the endogenous cannabinoids are beginning to give greater insight into these processes. Current research indicates that endocannabinoids may be key to the appetitive and consummatory aspects of eating motivation, possibly mediating the craving for and enjoyment of the most desired, most fattening foods. Additionally, endocannabinoids appear to modulate central and peripheral processes associated with fat and glucose metabolism. Selective cannabinoid receptor antagonist drugs have been shown to suppress motivation to eat, and preferentially reduce the consumption of palatable, energy-dense foods. Here we review the background to these developments, and current theoretical accounts. We conclude that endocannabinoids represent an exciting target for new anti-obesity therapies.

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de control del apetito evolucionaron durante cientos de miles de años siempre en

presencia de limitaciones en la disponibilidad de alimentos. Esto condujo a una maximización de las oportunidades alimentarias lo que hizo que la especie

Recibido: Febrero 2004; Aceptado: Abril 2004

Dirigir correspondencia a: Sonia Tucci Email: sonia.tucci@liverpool.ac.uk.

humana desarrollara una predisposición psicológica a sobre-alimentarse con una marcada preferencia por alimentos calóricamente densos, aceptando una gran variedad de alimentos y desplegando una capacidad aparentemente ilimitada de almacenar el exceso de energía en el tejido adiposo¹. Los últimos 50 años han evidenciado un cambio radical en este hecho, especialmente en la sociedades modernas, donde existe prácticamente una disponibilidad ilimitada de alimentos lo cual, en presencia de dichos mecanismos reguladores, ha comenzado a comprometer seriamente el sistema controlador del balance energético². Según reportes epidemiológicos recientes la prevalencia de la obesidad ha experimentado un aumento alarmante, lo cual es una fuerte indicación de la necesidad de frenar esta tendencia en la sociedad moderna³. A pesar de que evolutivamente, los seres humanos estamos diseñados para maximizar nuestra oportunidades alimentarias, los estudios iniciales sobre la fisiología y farmacología del apetito se enfocaron principalmente en la búsqueda de una señal bioquímica supresora de la ingesta o “señal de saciedad”, sin tomar en cuenta que la presencia de sistemas diseñados para limitar la ingesta o mantener nuestro peso corporal en un nivel arbitrario va en contra de los mecanismos mencionados anteriormente. De manera similar, los argumentos basados en que la obesidad común podría derivar de algún trastorno genético carecen de validez. Basta comparar la masa corporal promedio de los americanos con la de sus ancestros en el viejo mundo para darse cuenta que el ambiente ha sido mucho más influyente que los genes. En las sociedades modernas, es la susceptibilidad al aspecto, sabor e incluso pensamientos sobre alimentos, lo que nos induce a la sobre-ingesta. La aceptación de este hecho ha llevado a un redireccionamiento de la investigación hacia el estudio de los mecanismos apetitivos en vez de los mecanismos de saciedad. Un mejor conocimiento de los factores responsables de las ansias o del placer derivado de comer tendría implicaciones cruciales en el esclarecimiento de los procesos motivacionales generales del apetito así como importantes implicaciones clínicas. Debido a esto, la siguiente revisión se enfoca en una de las familias de neurotransmisores recientemente descubiertas, los cannabinoides endógenos y su implicación en los mecanismos fisiológicos normales que inducen apetito y estimulan la ingesta.

Canabis y sistema endocanabinoide

Las acciones psicotrópicas y medicinales de *Cannabis sativa* (marihuana) han sido conocidas por la humanidad desde hace miles de años. El componente

psicoactivo de la marihuana fue caracterizado por primera vez en 1964 por Gaoni y Mechoulam quienes aislaron Δ^9 - tetrahidrocannabinol (THC) y otras moléculas relacionadas⁴. En 1990 el descubrimiento de receptores específicos para THC condujo a la revelación de un sistema de neuromoduladores conocido actualmente con el nombre de el sistema endocanabinoide^{5, 6}. Este sistema comprende los receptores (CB1 y CB2)⁷, los ligandos endógenos (endocannabinoides) y las proteínas responsables de su síntesis e inactivación, así como otros blancos moleculares para los endocannabinoides⁸. Es importante resaltar que el sistema endocanabinoide presenta un alto grado de conservación evolutiva, lo cual es un indicativo de su papel relevante en el sistema nervioso^{9, 10}.

Hasta la fecha dos tipos principales de receptores han sido identificados, los receptores CB1 o centrales, los cuales están distribuidos ampliamente en el sistema nervioso central y algunos tejidos periféricos y los receptores CB2 que se encuentran principalmente en células del sistema inmunológico¹¹. El descubrimiento de receptores para los cannabinoides exógenos, condujo a la búsqueda de los ligandos endógenos. El primer endocanabinoide fue aislado en 1990¹², este compuesto, anandamida, es un derivado del ácido araquidónico, el cual es sintetizado en el tejido cerebral y posee alta afinidad por los receptores CB1. La búsqueda de el ligando para el receptor CB2 llevó a la identificación de 2-araquidonoil glicerol (2-AG)¹³.¹⁴ Tres nuevos candidatos para el papel de agonistas de los receptores cannabinoides han sido caracterizados recientemente: 2-araquidonil-gliceril-eter (noladin, 2-AGE), *O*-araquidonoil-etanolamina (virodhamina) y *N*-araquidonoil-dopamina (NADA)¹⁵⁻¹⁷. Anandamida, NADA y 2-AGE son funcionalmente más selectivos para CB1, virodhamina parece tener mayor afinidad por CB2 y 2-AG es equipotente en ambos receptores⁸. Anandamida y 2-AG son considerados los ligandos primarios de los receptores CB1 y CB2 y, en modelos animales ambas sustancias son capaces de producir efectos conductuales semejantes al THC^{18, 19}.

Canabinoides y apetito

La marihuana posee un amplio espectro de efectos, y dentro de estos está la tendencia a producir lo que ha sido descrito como un apetito voraz (munchies)²⁰. THC es un orexígeno particularmente potente. Esta propiedad condujo a la aplicación clínica de dicha droga en el tratamiento de la inapetencia observada en pacientes con cáncer y SIDA²¹⁻²³. A pesar de que por razones legales, el estudio sistemático de los correlatos fisiológicos y psicológicos de las acciones hiperfágicas de THC en humanos no ha sido posible,

estudios en modelos animales han producido suficiente evidencia que indicativa sobre la participación del sistema endocanabinoide en los efectos orexígenos de los cannabinoides exógenos.

Los datos reportados en la literatura en relación al tipo de conducta alimentaria motivado por la marihuana, indican que la droga aumenta del deseo de comer, las propiedades sensoriales de los alimentos y la preferencia por alimentos altamente apetitosos^{20, 24, 25}; aunque se ha demostrado que los cannabinoides también aumentan el apetito por alimentos neutrales. Estudios en animales han ayudado a esclarecer la especificidad motivacional inducida por los cannabinoides. La especie más comúnmente usada, la rata, constituye un modelo útil debido a que es omnívoro, posee tendencias oportunistas y responde a comidas apetitosas de una manera similar a los humanos. Los primeros estudios que demostraron hiperfagia inducida por cannabinoides en ratas, señalaron que bajas dosis de THC administradas por vía oral aumentaban la ingesta alimentaria y particularmente el consumo de soluciones azucaradas²⁶. Posteriormente, fue reportado que la administración de THC en los núcleos hipotalámicos laterales o ventromediales también producía hiperfagia en ratas con libre acceso a alimentos²⁷, estas áreas han sido implicadas en la regulación del apetito²⁸.

Estudios más recientes demostraron que, en animales completamente saciados por consumo voluntario de grandes cantidades de comida apetitosa THC fue capaz de inducir efectos orexígenos particularmente potentes²⁹. Los efectos de THC en este modelo tienen un significado especial, ya que en primer lugar refuerzan la noción sobre la capacidad de las ratas y humanos de comer aun en estados de plétora y balance energético positivo; y en segundo lugar, demuestran que THC posee la capacidad de aumentar la ingesta en animales saciados a un nivel comparable con aquellos típicamente observados en ratas deprivadas de alimentos, es decir, que THC es capaz de crear, en los animales saciados, un comportamiento alimentario similar al generado por el ayuno.

Experimentos subsecuentes demostraron que la hiperfagia inducida por THC es mediada por receptores centrales CB1, ya que es atenuada por el antagonista selectivo SR141716, pero no por SR144258, que es un antagonista selectivo de los receptores CB2³⁰. De gran importancia es el hallazgo de que el antagonismo agudo o crónico de los receptores CB1 suprime de una manera consistente el consumo de comida en animales de laboratorio, esto implica que, por lo menos en parte, la regulación neuroquímica del apetito esta modulada por el tono

endógeno de los endocanabinoides³¹⁻³³. Dicha posibilidad fue posteriormente reforzada por la demostración de que anandamida y 2-AG aumentan el consumo de comida cuando son administrados sistémicamente o en determinadas áreas en el cerebro como el núcleo accumbens y el hipotálamo^{19, 34-38}. Es importante resaltar que tanto el hipotálamo como el núcleo accumbens son regiones cerebrales que han sido firmemente asociadas con la motivación para la ingesta^{28, 39}, y su sensibilidad a las acciones hiperfágicas de anandamida y 2-AG provee ulterior confirmación sobre el papel clave de los endocanabinoides en el control de la conducta alimentaria.

Papel del sistema endocanabinoide en el componente apetitivo de la conducta alimentaria.

Los conceptos actuales sobre motivación alimentaria y otras conductas consideran que los dos componentes principales que gobiernan la búsqueda de alimento y su consumo son: querer y disfrutar (wanting and liking)^{40, 41}. Estos componentes se relacionan respectivamente con la anticipación (o ansias) por el estímulo reforzador positivo, en este caso el alimento, y su potencial reforzamiento positivo (o placer) que deriva de su consumo. Estudios preliminares en humanos y animales de experimentación sugirieron que los cannabinoides aumentaban el consumo de los alimentos a expensas de un incremento en su palatabilidad (grado de aceptación por el individuo) acentuando el placer proporcionado por los mismos. Sin embargo evidencias recientes otorgan a los cannabinoides un papel clave en el aspecto anticipatorio de la motivación para la ingesta.

Gallate y cols proporcionaron evidencias iniciales de que los cannabinoides modificaban los componentes incentivos del apetito demostrando que las ratas tratadas con agonistas CB1 se esforzaban más que los controles para obtener comida apetitosa⁴². Experimentos usando el campo abierto (open field), demostraron que la administración de cannabinoides orientaba a las ratas saciadas hacia el alimento inmediatamente, mientras que normalmente, las ratas saciadas, en el campo abierto exhiben poca motivación para comer dedicándose mayormente a la exploración. Similarmente, en ratas alimentadas *ad libitum*, la administración sistémica o central de anandamida o 2-AG disminuye considerablemente la latencia para iniciar la ingesta^{1, 19, 43}. Estos experimentos demuestran que la estimulación de los receptores CB1 aumenta la saliencia o valor incentivo de los alimentos, y por lo tanto, aumentan la motivación para acercarse al alimento e iniciar la ingesta. El efecto de los agonistas CB1 en la latencia (la

aparente mayor urgencia para comer después de la administración de cannabinoides) es similar al efecto que induce la privación alimentaria. En apoyo a dicha proposición está el hecho de que los ratones con delección genética del receptor CB1 se diferencian de los ratones normales porque poseen una respuesta hiperfágica reducida en respuesta al ayuno⁴⁴.

La actividad endocanabinoide aumenta gradualmente durante los intervalos entre comidas, y cuando alcanza un nivel crítico, se dispara la motivación para comer. De acuerdo con esto, entre mayor tiempo entre comidas mayor actividad endocanabinoide y consecuentemente, mayor motivación para comer. Esta noción es apoyada por varios estudios que demostraron que la privación aguda de alimentos produce aumentos significantivos de anandamida y 2-AG especialmente en la corteza límbica e hipotálamo. Los resultados obtenidos en dichos estudios sugieren que la privación induce cambios en los niveles de endocannabinoides que parecen reflejar una activación específica de sistemas neurales involucrados en los componentes apetitivos de la motivación para comer, en oposición a aquellos responsables de mantener la ingesta una vez que el alimento esté disponible³⁸. Otro hallazgo importante derivado de dichos estudios fue que los niveles hipotalámicos de 2-AG estaban reducidos en los animales no privados con acceso a comida apetitosa y sacrificados mientras aun permanecían altamente motivados para continuar la ingesta. En contraste, los animales que comieron hasta la saciedad, los niveles eran iguales a los de los controles el momento en que estaban saciados y su ritmo endógeno de alimentación naturalmente suprimía la ingesta³⁸. La elevación de los niveles hipotalámicos de 2-AG durante la privación y su reducción durante la ingesta sugiere que una vez iniciada, la ingesta ya no depende de la actividad endocanabinoide para su mantenimiento. De hecho, pudiesen existir mecanismos específicos para suprimir los niveles de 2-AG durante la ingesta de manera de facilitar la saciedad.

El aumento substancial en los niveles de endocannabinoides en respuesta al déficit calórico fue también aparente en la corteza límbica, la magnitud de este aumento inducido por la privación sugiere activación de circuitos con participación específica en la generación de apetito y comportamiento de búsqueda de alimentos. Notablemente, esta región contiene el núcleo accumbens, un componente importante de los sistemas de reforzamiento positivo⁴⁵.

El circuito neuronal responsable del reforzamiento positivo es el circuito dopaminérgico mesolímbico.

Dicho circuito está integrado por neuronas dopaminérgicas localizadas en el área ventral-tegmental las cuales inervan el núcleo accumbens⁴⁶. Los reforzamientos positivos, ya sean naturales como los alimentos, o artificiales, como las drogas de abuso, estimulan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Este circuito tiende a activarse ante la presencia de estímulos que predicen reforzamiento positivo^{41, 46, 47}. La ingestión de alimentos causa liberación de dopamina en el núcleo accumbens, específicamente después de privación, o si el alimento es nuevo o apetitoso, la restricción calórica aumenta las propiedades reforzadoras de los alimentos y drogas de abuso^{48, 49}. Por eso, no es fortuito que las dosis de THC que producen hiperfagia también inducen liberación de dopamina en el núcleo accumbens^{29, 50}. La corteza del núcleo accumbens tiene una alta densidad de receptores CB1⁵¹ y ha sido implicada en la identificación de la saliencia incentiva y orientación del individuo hacia estímulos potencialmente reforzadores, tales como alimento en un animal hambriento⁴⁵. Dada esta asociación, es notable que se halla encontrado que la corteza del accumbens es un sitio particularmente sensible a la inducción de ingesta por cannabinoides³⁸.

Papel del sistema endocanabinoide en el componente consumatorio de la conducta alimentaria.

Aunque los datos descritos previamente apuntan hacia un papel primario de los endocannabinoides en el aspecto incentivo o “querer” de la motivación para la ingesta, también existe evidencia de una posible participación del sistema canabinoide en el componente consumatorio o “goce” de la ingesta. Los cannabinoides aumentan el consumo de soluciones azucaradas en la misma manera que lo hace el aumento de la apetitividad de la solución (aumento en la concentración de sucrosa). Por el contrario, las acciones de SR141716, replican el efecto de dilución de sucrosa indicando que la droga efectivamente reduce la capacidad reforzadora de la solución azucarada.

Las aparentes acciones duales de los cannabinoides en los procesos apetitivos y consumatorios de la conducta alimentaria no son incompatibles. De hecho, los sistemas motivacionales diseñados para aumentar la saliencia de los estímulos alimentarios, incentivar la búsqueda de alimentos e iniciar la ingestión serían menos efectivos si no estuvieran acoplados con la activación de sistemas responsables de mantener la ingesta una vez disponible el alimento. La naturaleza precisa del mecanismo de acción de los cannabinoides en la evaluación del valor

hedónico intra-ingesta no ha sido esclarecida, pero se cree que puede involucrar alteraciones de la actividad del sistema opioide.

Existe evidencia convincente que demuestra interacción entre cannabinoides y opioides en relación a la conducta alimentaria. Por ejemplo, dosis sub-anorécticas de naloxona bloquean efectivamente la sobre ingesta inducida por cannabinoides³⁰, y la combinación de dos dosis silentes de SR 141716 y naloxona suprimen la ingesta^{52, 53}

Papel potencial de los antagonistas cannabinoides como tratamientos anti-obesidad. Efectos anorexígenos de los antagonistas CB1

Como complemento de las acciones de los agonistas CB1, están los datos que demuestran que el bloqueo de los receptores CB1 suprimen la ingesta alimentaria. La capacidad de los antagonistas CB1 de alterar la conducta alimentaria bloqueando las acciones de los ligandos endógenos claramente implica que los endocannabinoides median eventos durante la expresión normal de dicha conducta. Como se dijo anteriormente, la identificación de los receptores CB1 condujo a la síntesis de varios antagonistas. Uno de los más importantes ha sido el SR141716 (Rimonabant)⁵⁴, este compuesto y su análogo AM251 inhiben la ingesta de alimentos cuando son administrados por vía sistémica o en los ventrículos cerebrales⁵⁵.

Estudios preeliminares con SR141716, demostraron que dicho compuesto, administrado de manera aguda, atenúa preferencialmente el apetito por los alimentos palatables^{31, 33}. Posteriormente se evidenció que aunque dichos alimentos son más susceptibles a las acciones anorécticas del SR141716 y sus análogos, los antagonistas CB1 también son efectivos en reducir la ingesta de alimentos menos apetitosos, como las dietas nutricionalmente balanceadas pero insípidas, comúnmente llamadas dieta de laboratorio⁵⁵⁻⁵⁷.

Los antagonistas CB1 administrados crónicamente suprimen la ingesta de una manera consistente, y consecuentemente, producen pérdida de peso. A pesar de que al cabo de algunas semanas aparece tolerancia a la acción anoréctica de dichas drogas, la reducción de el peso corporal se mantiene, lo cual en parte es una consecuencia dramática de la reducción inicial en la ingesta^{32, 57-59}. Es importante resaltar que la tolerancia al efecto anoréctico de los antagonistas CB1 no es permanente ya que desaparece al interrumpir la administración de la droga por varios días. Las implicaciones de dichos estudios en tratamientos anti-obesidad se discuten en profundidad más adelante.

Las consecuencias del bloqueo de los receptores CB1 en el comportamiento alimentario sugieren que la liberación tónica de endocannabinoides influye en el control de la ingesta en animales adultos, aunque también hay indicadores de que el sistema canabinoide es crucial en el control del apetito en estadios más tempranos del desarrollo. La iniciación de la succión en neonatos es canabinoide dependiente⁶⁰, anandamida y 2-AG se encuentran presentes en la leche materna⁶¹. La restricción de ácido araquidónico, que es el precursor de los endocannabinoides, en ratas gestantes lleva a una reducción de los niveles hipotalámicos de anandamida en las ratas recién nacidas⁶². Dichos animales no se alimentan normalmente y en consecuencia su peso corporal está disminuido, esto, nuevamente sugiere que los endocannabinoides juegan un papel importante en la regulación de la conducta alimentaria.

Tomando en cuenta la evidencia acumulada en relación a la participación de los endocannabinoides en la regulación de la ingesta, es sensato considerar que las acciones anorécticas de los antagonistas CB1 tienen potencial en el tratamiento de la obesidad, y actualmente, varias compañías farmacéuticas están investigando esta posibilidad.

Según reportes preliminares (estudios clínicos en fase III) la administración de SR141716 a pacientes obesos, ha originado resultados prometedores en términos de ingesta y reducción de peso (www.clinicaltrials.gov).

Estudios en animales han demostrado que la administración sub-crónica de SR141716 disminuye de una manera dosis dependiente la ingesta de dieta normal de laboratorio y la ganancia de peso en ratas normales y de una manera más marcada en ratas Zucker (*fa/fa*) genéticamente obesas⁵⁷. Las ratas Zucker poseen niveles hipotalámicos elevados de 2-AG⁴⁴, lo cual explica porque SR141716 es más eficiente en estos animales. SR141716 administrado crónicamente atenúa la ingesta de alimentos relativamente insípidos. La administración de supresores del apetito en pacientes obesos normalmente se acompaña de alguna restricción dietética, pero perseverar en un régimen dietético estricto, aun con la ayuda de drogas, es bastante arduo ya que siempre existe el riesgo potencial de sucumbir a la atracción de alimentos apetitosos, los cuales generalmente poseen un contenido calórico elevado. Por lo tanto, el efecto ideal de SR141716 sería en el apetito por dichos alimentos. Este punto ha sido investigado recientemente en experimentos en ratones con obesidad inducida por dietas altas en grasas. Este tipo de obesidad es un buen modelo para

la forma más común de obesidad en humanos. Dichos estudios reportaron que tanto SR141716 como AM251 fueron capaces de reducir la ingesta y el peso corporal de una manera dosis dependiente aún en presencia de dietas apetitosas y calóricamente densas, exhibiendo muy poca tolerancia a dichos efectos^{58, 59}.

Aparte de tener un efecto en el componente alimentario del balance energético, los antagonistas CB1 parecen alterar el componente metabólico. Estos compuestos parecen aumentar la oxidación de ácidos grasos⁵⁹, y mejorar la homeostasis de la glucosa en ratones obesos ya que disminuyen los niveles plasmáticos de insulina y atenúan la resistencia a la insulina. Adicionalmente, la presencia de receptores CB1 ha sido demostrada en los adipocitos, y la estimulación de dichos receptores aumenta, de una manera dosis-dependiente la lipogénesis⁶³ lo cual sugiere que el antagonismo de los receptores CB1 con SR141716 pudiese causar una interferencia directa con los procesos mediados por los cannabinoides que regulan el acumulo de grasa en el tejido adiposo. Estos hallazgos indican que los efectos anti-obesidad de los antagonistas de los receptores cannabinoides son mediados por mecanismos centrales y periféricos.

CONCLUSIÓN

Los datos aquí presentados resumen los últimos avances en el campo de la investigación en apetito y cannabinoides. Actualmente existe abundante evidencia que establece que los endocannabinoides ejercen una importante función en la regulación del apetito. Estos neuromoduladores parecen jugar un papel importante en la orientación del individuo hacia los alimentos aumentando el valor incentivo o saliencia de los mismos. Adicionalmente, la estimulación de los sistemas cannabinoides también produce un activación en los sistemas que median el grado de agrado o placer por los alimentos, tal como el sistema opioide. Estas funciones combinadas sugieren un papel crucial de los endocannabinoides en la estimulación y mantenimiento del apetito especialmente por alimentos palatables. Adicionalmente, un número creciente de datos relaciona a los endocannabinoides con otros componentes del complejo rango de sistemas putativos neurales y hormonales implicados en la regulación de la ingesta y el balance energético. Estos datos están ayudando a desviar el foco de la investigación académica e industrial de las “señales de saciedad” hacia los mecanismos descuidados, pero conductualmente mas importante del hambre, procesos incentivos y reforzamiento orosensorial

positivo.

Como se discutió anteriormente, el problema de la obesidad en las sociedades modernas en el producto de nuestra capacidad de desear y disfrutar alimentos que poseen un atractivo interno derivado de su capacidad de proveer energía. Los procesos evolutivos combinados con cierta “ingenuidad” cultural en la creación de menús apetitivos aunado a las presiones de la sociedad moderna conspiran en proveernos con todas las delicias gastronómicas que podamos aspirar. Los descubrimientos descritos anteriormente indican que el sistema endocanabinoide, a través de la mediación potencial de nuestras ansias y placeres por los alimentos es un blanco prometedor (y probablemente muy efectivo) para manipulaciones farmacológicas diseñadas con el fin de controlar los tipos de patrones alimentarios que son menos susceptibles a las terapias actuales. Los antagonistas CB1 suprimen preferencialmente la ingesta de alimentos apetitosos y con mas alto contenido calórico. Y adicionalmente, estas drogas parecen ser mas efectivas durante la restricción alimentaria. De hecho, los antagonistas CB1 facilitan la reducción de peso al abolir los factores psicológicos mas importantes subyacentes en la sobreingesta y obesidad. La posibilidad ulterior de que drogas como el Rimonabant (SR141716) pudiese tener también acciones benéficas en el metabolismo graso y de la glucosa provee un espectro terapéutico aún más amplio. Desde luego, quedan todavía muchos aspectos por entender y resolver, puesto que nos encontramos en los primeros capítulos de lo que ha demostrado ser una interesante sección en la fisiología y psicología del apetito y de los abordajes terapéuticos de la epidemia global de la obesidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kirkham T, Williams C. Endogenous cannabinoids and appetite. *Nutr Res Rev* 2001; 14:65-86.
2. Kirkham TC, Williams CM. Endocannabinoid receptor antagonists: potential for obesity treatment. *Treat Endocrinol.* 2004;3:345-360.
3. Yanovski S, Yanovski J. Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346:591-602.
4. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86:1646.
5. Herkenham M, Lynn A, Little M, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:1932-1936.
6. Matsuda L, Lolait S, Brownstein M, Young A, TI B. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346:561-564.

7. Pertwee R. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997; 74:129-180.
8. De Petrocellis L, Cascio M, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* 2004; 141:765-774.
9. De Petrocellis L, Melck D, Bisogno T, Milone A, Di Marzo V. Finding of the endocannabinoid signalling system in Hydra, a very primitive organism: possible role in the feeding response. *Neuroscience* 1999; 92:377-387.
10. Soderstrom K, Leid M, Moore F, Murray T. Behavioral, pharmacological, and molecular characterization of an amphibian cannabinoid receptor. *J Neurochem* 2000; 75:413-423.
11. Breivogel C, Childers S. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis* 1998; 5:417-431.
12. Devane W, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258:1946-1949.
13. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50:83-90.
14. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997; 388:773-778.
15. Bisogno T, Melck D, Bobrov MYu, Gretskaya NM, Bezuglov VV, De Petrocellis L, et al. N-acyl-dopamines: novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochem J* 2000; 351:817-824.
16. Huang S, Bisogno T, Petros T, Chang SY, Zavitsanos PA, Zipkin RE, et al. Identification of a new class of molecules, the arachidonyl amino acids, and characterization of one member that inhibits pain. *J Biol Chem* 2001; 276:42639-42644.
17. Porter A, Sauer J, Knierman M, Becker GW, Berna MJ, Bao J, et al. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301:1020-1024.
18. Higgs S, Williams C, Kirkham T. Cannabinoid influences on palatability: microstructural analysis of sucrose drinking after delta(9)-tetrahydrocannabinol, anandamide, 2-arachidonoyl glycerol and SR141716. *Psychopharmacology* 2003; 165:370-377.
19. Williams CM, Kirkham TC. Observational analysis of feeding induced by Delta9-THC and anandamide. *Physiol Behav* 2002; 76:241-250.
20. Abel E. Cannabis: effects on hunger and thirst. *Behav Biol* 1975; 15:255-281.
21. Beal J, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10:89-97.
22. Cota D, Marsicano G, Lutz B, Vicennati V, Stalla GK, Pasquali R, et al. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:289-301.
23. Plasse T, Gorter R, Krasnow S, Lane M, Shepard K, Wadleigh R. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40:695-700.
24. Hollister L. Hunger and appetite after single doses of marihuana, alcohol, and dextroamphetamine. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12:44-49.
25. Foltin R, Fischman M, Byrne M. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite* 1988; 11:1-14.
26. Brown J, Kassouny M, Cross J. Kinetic studies of food intake and sucrose solution preference by rats treated with low doses of delta9-tetrahydrocannabinol. *Behav Biol* 1977; 20:104-110.
27. Anderson-Baker W, McLaughlin C, Baile C. Oral and hypothalamic injections of barbiturates, benzodiazepines and cannabinoids and food intake in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 11:487-491.
28. Elmquist J, Elias C, Saper C. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; 22:221-232.
29. Williams C, Rogers P, Kirkham T. Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC. *Physiol Behav* 1998; 65:343-346.
30. Williams C, Kirkham T. Reversal of delta 9-THC hyperphagia by SR141716 and naloxone but not dexfenfluramine. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 7:333-340.
31. Arnone M, Maruani J, Chaperon F, Thiebot MH, Poncelet M, Soubrie P, et al. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 1997; 132:104-106.
32. Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa G. Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 1998; 63:PL113-7.
33. Simiand J, Keane M, Keane P, Soubrie P. SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduces sweet food intake in marmoset. *Behav Pharmacol* 1998; 9.
34. Jamshidi N, Taylor D. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol* 2001; 134:1151-1154.
35. Tucci SA, Rogers EK, Korbonits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol* 2004; 143:520-523.

36. Kirkham T, Williams C. Central administration of anandamide induces hyperphagia in satiated rats. *Soc Neurosci Abstr* 1999; 25:1885.
37. Williams CM, Kirkham TC. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 1999; 143:315-317.
38. Kirkham T, Williams C, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol* 2002; 136:550-557.
39. Kelley A. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27:765-776.
40. Berridge K. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 1996; 20:1-25.
41. Berridge K. Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24:173-198.
42. Gallate J, Saharov T, Mallet P, McGregor I. Increased motivation for beer in rats following administration of a cannabinoid CB1 receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1999; 370:233-240.
43. Kirkham T, Williams C. Endocannabinoids: neuromodulators of food craving? In: Hetherington M, ed. *Food Cravings and Addiction*: Leatherhead Publishing, 2001:85-120.
44. Di Marzo V, Goparaju S, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410:822-825.
45. Kelley A. Functional specificity of ventral striatal compartments in appetitive behaviors. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877:71-90.
46. Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci* 1999; 22:521-527.
47. Ikemoto S, Panksepp J. The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 31:6-41.
48. Berridge K. Modulation of taste affect by hunger, energy satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite* 1991; 16:103-120.
49. Cabeza de Vaca S, Carr K. Food restriction enhances the central rewarding effect of abused drugs. *J Neurosci* 1998; 18:7502-7510.
50. Gardner E, Vorel S. Cannabinoid transmission and reward-related events. *Neurobiol Disease* 1998; 5:502-533.
51. Herkenham M, Lynn A, Johnson M, LS M, de Costa B, Rice K. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991; 11:563-583.
52. Kirkham T, Williams C. Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake. *Psychopharmacology* 2001; 153:267-270.
53. Rowland N, Mukherjee M, Robertson K. Effects of the cannabinoid receptor antagonist SR 141716, alone and in combination with dexfenfluramine or naloxone, on food intake in rats. *Psychopharmacology* 2001; 159:111-116.
54. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Alonso R, Shire D, Congy C, et al. Biochemical and pharmacological characterisation of SR141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist. *Life Sci* 1995; 56:1941-1947.
55. Werner N, Koch J. Effects of the cannabinoid antagonists AM281 and AM630 on deprivation-induced intake in Lewis rats. *Brain Res* 2003; 967:290-292.
56. Colombo G, Agabio R, Fa M, Guano L, Lobina C, Loche A, et al. Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. *Alcohol* 1998; 33.
57. Vickers S, Webster L, Wyatt A, Dourish C, Kennett G. Preferential effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR 141716, on food intake and body weight gain of obese (fa/fa) compared to lean Zucker rats. *Psychopharmacology* 2003; 167:103-111.
58. Hildebrandt A, Kelly-Sullivan D, Black S. Antiobesity effects of chronic cannabinoid CB1 receptor antagonist treatment in diet-induced obese mice. *Eur J Pharmacol* 2003; 462:125-132.
59. Ravinet-Trillou C, Arnone M, Delgorge C, Gonalons N, Keane P, Maffrand JP, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284:R345-353.
60. Fride E, Ginzburg Y, Breuer A, Bisogno T, Di Marzo V, Mechoulam R. Critical role of the endogenous cannabinoid system in mouse pup suckling and growth. *Eur J Pharmacol* 2001; 419:207-214.
61. Di Marzo V, Sepe N, De Petrocellis L, Berger A, Crozier G, Fride E, et al. Trick or treat from food endocannabinoids? *Nature* 1998; 396:636-637.
62. Matias I, Leonhardt M, Lesage J, De Petrocellis L, Dupouy JP, Vieau D, et al. Effect of maternal undernutrition on pup body weight and hypothalamic endocannabinoid levels. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60:382-389.
63. Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112:423-431.