

# **Cannabinoides y Esclerosis Múltiple**

## **Cannabinoids and Multiple Sclerosis**



Trabajo de Fin de Grado

**LEANDRO MANUEL HERNÁNDEZ MENDOZA**

Tutorizado por Moisés García Arencibia. Grado en Biología. Junio 2019

## ÍNDICE

---

Resumen .....	3
Abstract .....	3
Introducción .....	4
Sistema endocannabinoide .....	5
Esclerosis múltiple.....	8
Causas de la esclerosis múltiple .....	9
Fallo en la remielinización .....	11
Objetivo.....	12
Material y Métodos .....	12
Resultados y discusión .....	13
Terapias para la esclerosis múltiple.....	13
Sativex .....	14
Otros cannabinoides para tratar la esclerosis múltiple .....	16
Dolor neuropático .....	18
Problemas urológicos .....	20
Efecto neuroprotector y remielinización .....	21
Microbiota y esclerosis múltiple.....	24
Conclusiones .....	26
Conclusions .....	26
Bibliografía.....	27

## *Resumen*

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa, desmielinizante y autoinmune que afecta a un gran número de personas. Aún se desconoce su etiología, estando implicados múltiples factores distintos y proponiéndose muchas teorías. Asimismo, actualmente sigue sin existir una cura para esta enfermedad. No obstante, las investigaciones realizadas durante las últimas décadas apuntan a que los cannabinoides podrían ser herramientas útiles para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Estos se extraen de la planta del cannabis o se sintetizan en el laboratorio. Por otra parte, el descubrimiento de un sistema endógeno presente en muchas especies de animales, capaz de interactuar y regular estas sustancias, ha permitido avanzar y diversificar posibles tratamientos para lidiar con esta enfermedad. Así, se ha conseguido elaborar un fármaco con extractos de cannabinoides para tratar algunos síntomas de la esclerosis múltiple y que ha sido aprobado en más de una quincena de países europeos, de entre los cuales se encuentra España.

**Palabras clave:** cannabinoides, sistema endocannabinoide, esclerosis múltiple, neuroprotección, remielinización.

## *Abstract*

Multiple sclerosis is a neurodegenerative, demyelinating and autoimmune disease that affects many people. Its etiology is still unknown, but multiple factors are involved and many theories are proposed. Besides, nowadays there is no cure for this disease. Nevertheless, researches made in the last decades suggest that cannabinoids could be useful tools for the treatment of multiple sclerosis. These compounds are extracted from the cannabis plant or synthesized in the laboratory. On the other hand, the discovery of an endogenous system present in many species of animals, able to interact and regulate these substances, has allowed to advance and diversify possible treatments to deal with this disease. Thus, it has been possible to develop a drug with extracts of cannabinoids to treat some symptoms of multiple sclerosis and which has been approved in more than fifteen European countries, including Spain.

**Keywords:** cannabinoids, endocannabinoid system, multiple sclerosis, neuroprotection, remyelination.

## Introducción

El término “cannabinoides” se utiliza para referirse a aquellos compuestos presentes en distintas estructuras de la planta *Cannabis sativa*. Esta planta herbácea anual y dioica pertenece a la familia de las Cannabaceae y es originaria de la parte central y este de Asia. Los cannabinoides más relevantes por su abundancia que se encuentran en esta planta son el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), responsable de los efectos psicoactivos, y el Cannabidiol (CBD), el segundo más abundante y sin efectos psicoactivos (Fraguas-Sánchez, Fernández-Carballido, & Torres-Suárez, 2014). En función de su origen, los cannabinoides se agrupan en: fitocannabinoides (sintetizados por la planta del cannabis), endocannabinoides (sintetizado por el organismo) y cannabinoides sintéticos (Suero-García, Martín-Banderas, & Holgado, 2015).

Al igual que el alcohol o el tabaco, el cannabis es una droga más. Sin embargo, lo que la hace destacar es el hecho de ser la droga ilícita que cuenta con el mayor número de consumidores en la actualidad y en todo el mundo. Los niveles más altos de consumo se encuentran en América del Norte y Europa occidental (González & López, 2017). Estudios epidemiológicos en las últimas dos décadas han encontrado un elevado consumo de cannabis, alcohol y tabaco durante la adolescencia. Estos estudios apuntan que en adolescentes de 13-14 años el 13.5% consume cannabis frente al 23.1% o 9.4% del consumo de alcohol y tabaco respectivamente. Estas cifras aumentan en adolescentes de 17-18 años que abusan mayoritariamente del alcohol (61.5%) y del cannabis (45%). Además, con la llegada de los cigarrillos electrónicos, los adolescentes lo aprovechan para consumir cannabis vaporizado con nicotina vaporizada (Schlienzy & Lee, 2018). El inicio precoz del consumo del cannabis aumenta la probabilidad de desarrollar dependencia, afectando al aprendizaje y la memoria, es capaz de inducir psicosis propias, exacerbar el curso de la esquizofrenia y adelantar su inicio. Asimismo, hay estudios que confirman que es capaz de causar un síndrome amotivacional, el cual se define como un estado de indiferencia o pasividad, caracterizado por mermar las capacidades cognitivas, interpersonales y sociales. Este síndrome es capaz de influir en el paciente a nivel de salud, al mostrar una tendencia a ganar peso, y a nivel escolar o laboral, ya que presenta desgana para realizar cualquier actividad prolongada que requiera atención. En un estudio en el que se realizó un seguimiento durante 5 años a personas consumidoras de cannabis desde el inicio de la adolescencia demostró que estas eran más propensas a abandonar los estudios. Entre otros de los efectos que es capaz de ocasionar se encuentran: alteraciones de conducta, riesgos de sufrir síntomas de ansiedad y depresión e intentos de suicidio en chicas adolescentes, que parece

deberse a los efectos de depresión ya comentados por el consumo precoz del cannabis (Gutierrez-Rojas, De Irala, & Martínez-González, 2006; Duran & Capellà, 2004).

Por otra parte, el cannabis también puede tener otros usos, habiendo sido utilizado por el hombre durante muchos años de historia para actos religiosos, en aplicaciones textiles o incluso con fines terapéuticos. Por ejemplo, en China se elaboraban medicamentos con extractos del cannabis para lidiar con enfermedades como el beriberi, la malaria o para tratar casos de estreñimiento. Del mismo modo, los hindúes la consideraban una “hierba sagrada”, utilizándola para tratar casos de fiebre, insomnio, jaquecas, neuralgias, convulsiones infantiles, migrañas o calambres (Candela & Sánchez, 2006; Fraguas-Sánchez et al., 2014).

Hoy en día los extractos del cannabis cuentan con numerosas aplicaciones como pueden ser: tratamiento del dolor o la isquemia, potenciales usos como antiemético, antitumoral, en casos de depresión o incluso en enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple (Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides, 2009).

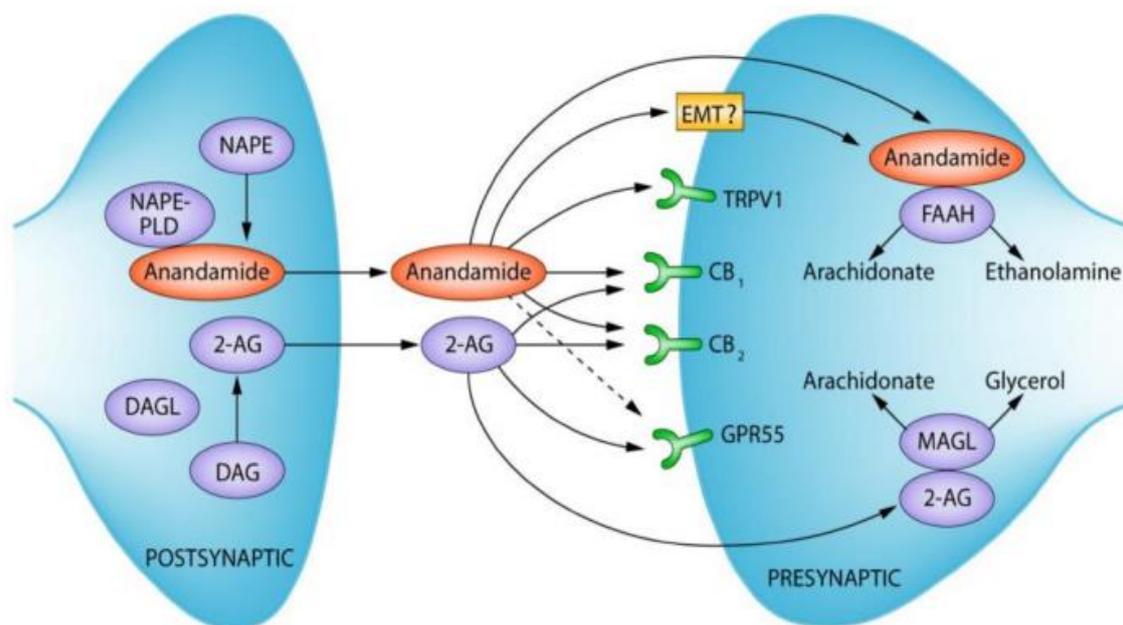
### *Sistema endocannabinoide*

Para poder entender cómo actúan los cannabinoides en el organismo es necesario explicar el sistema endocannabinoide. Este es un complejo sistema de señalización endógeno distribuido ampliamente por el organismo de mamíferos y muchos otros animales. Está constituido por los receptores de cannabinoides, sus ligandos endógenos (endocannabinoides) y las enzimas encargadas de su síntesis o inactivación (Ramos, 2017).

Los receptores de cannabinoides descubiertos hasta el momento son el CB<sub>1</sub> y el CB<sub>2</sub>, ambos acoplados a proteína G y con siete dominios transmembrana. El receptor CB<sub>1</sub> se localiza fundamentalmente en el sistema nervioso central, teniendo una densidad alta en los ganglios basales y en el cerebelo, mientras que en el hipotálamo, médula espinal y tallo cerebral la densidad es más reducida. Por el contrario, el receptor CB<sub>2</sub> está presente en casi todo el sistema inmune, incluyendo tejidos (bazo, timo, nódulos linfáticos) y células (linfocitos T y B, monocitos, macrófagos y neutrófilos). Su distribución permite explicar muchos de los efectos que ejercen los cannabinoides en el organismo (Fraguas-Sánchez et al., 2014). Asimismo, se cree que los endocannabinoides también se pueden unir a receptores huérfanos, como pueden ser los receptores: GPR55 y GPR119, los cuales presentan mecanismos de señalización distintos de los CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, o los receptores TRPV1 o PPAR $\gamma$  (Walker, Holloway, & Raha, 2019).

Los principales ligandos endógenos de este sistema son la N-araquidonoil etanolamina (anandamida o AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), los cuales son sintetizados a partir de fosfolípidos de membrana (Suero-García et al., 2015). La unión de estos ligandos a sus receptores conduce a la inhibición de la adenilato ciclasa con la consiguiente disminución de los niveles de AMPc, un mayor flujo de potasio o la inhibición de ciertos canales de calcio. Todas estas señales intracelulares implican una regulación del crecimiento, proliferación y/o diferenciación celular (Walker et al., 2019).

Dos características bastante curiosas de los endocannabinoides es que se sintetizan a demanda y son liberados desde la neurona postsináptica, actuando como mensajeros retrógrados y activando a los receptores de cannabinoides de la neurona presináptica. La activación de estos receptores disminuye la liberación de neurotransmisores inhibiendo los canales dependientes de voltaje o bien por la activación de canales presinápticos. Es por esto por lo que son llamados neuromoduladores (Araque, Castillo, Manzoni, & Tonini, 2017). El funcionamiento del sistema endocannabinoide puede verse de una forma más clara en la **Figura 1**.



**Figura 1. Representación del sistema endocannabinoide.** DAG: diacilglicerol; DAGL: diacilglicerol lipasa; 2-AG: 2-araquidonoilglicerol; NAPE: N-acilfosfatidiletanolamina; NAPE-PLD: fosfolipasa D específica de N-acil-fosfatidiletanolamina; TRPV1: miembro de la subfamilia V del canal catiónico del potencial receptor transitorio; CB<sub>1</sub>: receptor cannabinoide 1; CB<sub>2</sub>: receptor cannabinoide 2; GPR55: receptor acoplado a proteína G 55; MAGL: monoacilglicerol lipasa; FAAH: hidrolasa de amidas de ácidos grasos; EMT: transportador de membrana endocannabinoide: denota controversia en torno a la presencia de dicho transportador. Adaptado de Zhou et al., 2019.

El sistema endocannabinoide desempeña una gran variedad de funciones en el organismo. Una de estas funciones es la regulación del sistema inmunológico en respuesta a la inflamación,

ante la cual aumenta la expresión de los receptores CB<sub>2</sub> en linfocitos, neutrófilos, y macrófagos. La posterior activación de estos receptores provoca una disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias, reduciendo también la cantidad de macrófagos y neutrófilos en el sitio de la infección. Adicionalmente, hay estudios que han mostrado un efecto inmunosupresor del sistema endocannabinoide. Se sabe que una lesión en el SNC provoca una mayor síntesis de óxido nítrico por parte de los macrófagos y la microglía. La activación de los receptores CB<sub>2</sub> es capaz de disminuir la expresión del ARNm de la sintetasa de óxido nítrico y de reducir la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en la zona lesionada. La señalización de los receptores CB<sub>2</sub> también ha mostrado ejercer un papel neuroprotector. Esto es debido a que la activación de la microglía por cualquier daño conlleva un aumento en los niveles de ARNm de receptores CB<sub>2</sub> y a una mayor movilización de 2-AG, que en su conjunto provocan una disminución de la inflamación. Del mismo modo, la activación de los receptores CB<sub>2</sub> disminuye la adhesión de leucocitos en las vénulas cerebrales, disminuyendo la respuesta inflamatoria y contribuyendo así en su papel neuroprotector. Es por esto por lo que hay autores sugieren que a través de la microglía se podrían reducir daños en el SNC. Paralelamente, algunos fitocannabinoides como el CBD pueden inducir este efecto neuroprotector y lo consiguen activando también los receptores CB<sub>2</sub>, los cuales provocan un descenso del estrés oxidativo, la neuroinflamación y excitotoxicidad. Por otra parte, la activación de los receptores CB<sub>1</sub> en neuronas disminuye la muerte celular mediante el control de la homeostasis del glutamato, reduciendo su toxicidad. Sin embargo, la expresión de ARNm de receptores CB<sub>1</sub> en células gliales está asociada a un aumento de los procesos inflamatorios. Por este motivo, muchos autores debaten sobre el papel neuroprotector de este receptor (Zhou et al., 2019).

Los endocannabinoides son potentes reguladores de otras muchas funciones sinápticas. Actúan modulando los circuitos pre y postsinápticos mediante la activación de los receptores CB<sub>1</sub> expresados en los astrocitos. Esta regulación la consiguen tanto a corto como a largo plazo. A corto plazo se realiza mediante la supresión de la excitación o por la inhibición en las neuronas glutamatérgicas o en las GABAérgicas respectivamente. A largo plazo, la regulación se lleva a cabo mediante cambios sinápticos en las actividades pre y/o postsinápticas. Por tanto, al regular la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria, el sistema endocannabinoide regula muchas de las funciones de la cognición, control motor, las emociones y conductas de la alimentación (Araque et al., 2017).

En el hipocampo, los endocannabinoides reducen la liberación de GABA, cambiando el equilibrio excitatorio-inhibitorio y contribuyendo así al aprendizaje asociativo. Al reducir la

inhibición, los endocannabinoides facilitan los potenciales excitatorios a largo plazo, promoviendo la metaplasticidad y llevando a cabo un papel muy importante en el aprendizaje y la memoria. Por el contrario, la liberación de endocannabinoides es una señal para que los astrocitos liberen glutamato, el cual al unirse a los receptores NMDA aumenta la excitabilidad neuronal. Esto indica que los endocannabinoides podrían estar involucrados en la comunicación recíproca de los astrocitos, ya que la liberación de endocannabinoides de una neurona es capaz de afectar a las neuronas circundantes; es decir: los astrocitos que responden a los endocannabinoides actúan como puente para la comunicación no sináptica entre las neuronas (Araque et al., 2017).

En la ingesta de alimentos, se ha visto que agonistas del receptor CB<sub>1</sub> aumentan el consumo, mientras que los antagonistas de los receptores CB<sub>1</sub> reducen la ingesta. Hay experimentos en modelos animales que demuestran que la obesidad aumenta la producción de 2-AG y de AEA así como la expresión del receptor CB<sub>1</sub>. Por el contrario, la privación de alimentos disminuía la señalización de los receptores CB<sub>1</sub> (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto, 2012).

Desde otro punto de vista, también se ha observado que la activación de los receptores TRPV1, expresado en las neuronas sensoriales, regula la transmisión sináptica relacionada con la sensación de dolor. Este efecto se consigue cuando el endocannabinoide AEA se une a este receptor, provocando una depresión a largo plazo y la endocitosis del receptor AMPA (receptor involucrado en la transmisión nociceptiva) (Castillo et al., 2012).

Por último, la desregulación del sistema endocannabinoide puede ocasionar problemas neuropsiquiátricos como pueden ser: depresión, esquizofrenia, autismo, ansiedad, adicción y estrés (Araque et al., 2017).

### *Esclerosis múltiple*

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune e inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) que afecta a más de 2 millones de personas en todo el mundo. Las lesiones de esta enfermedad son debidas a áreas de desmielinización, inflamación y reacción glial que pueden aparecer en cualquier parte del SNC. En función de la región del SNC afectada, se pueden producir una gran variedad de síntomas entre los pacientes con esta enfermedad, como por ejemplo: pérdida visual, debilidad de las extremidades o pérdida sensorial, problemas de movilidad, ralentización del procesamiento cognitivo, problemas urológicos (incontinencia, retención de orina, vaciamiento incompleto de la vejiga, etc.), o dolor neuropático como consecuencia del daño en estructuras del sistema nervioso, entre otros muchos (Andersson, 2014; Langford et al., 2013; Reich, Lucchinetti, & Calabresi, 2018).

La respuesta inmune es llevada a cabo principalmente por los linfocitos T junto con la activación de la microglía y de macrófagos. Los linfocitos T se activan al reconocer un antígeno, diferenciándose posteriormente en cooperadores (Th) o citotóxicos. Los Th liberan citoquinas inflamatorias que activan a los macrófagos, que se encargan de destruir la mielina. Asimismo, los Th también estimulan a los linfocitos B para producir anticuerpos, los cuales se piensan que podrían contribuir al daño de la mielina atacando a la proteína básica de la mielina y la glucoproteína de la mielina de oligodendrocitos (Porrás-Betancourt, Núñez-Orozco, Plascencia-Álvarez, Quiñones-Aguilar, & Suari-Suárez, 2007).

### *Causas de la esclerosis múltiple*

Actualmente se desconocen las causas de esta enfermedad. No obstante, se piensa que podrían estar involucrados varios factores genéticos y ambientales.

Hay estudios de asociación de genoma que han identificado más de 200 variantes genéticas que pueden aumentar el riesgo a padecer la enfermedad, siendo principalmente los alelos asociados a genes de la vía inmune (Reich et al., 2018). Varios autores piensan que los genes del complejo HLA son los factores de mayor riesgo y a los que se le debería dar más importancia en la investigación sobre la esclerosis múltiple. Los genes dentro de este compuesto se agrupan en: clase I y clase II. Las variantes de los genes de clase I presentan antígenos contra los linfocitos CD8<sup>+</sup>; mientras que los de clase II codifican productos que presentan antígenos contra los linfocitos CD4<sup>+</sup>. En la esclerosis múltiple, se ha observado que la variante de la clase II *DRB1\*1501* cuenta con un mayor riesgo para padecer esta enfermedad. Por el contrario, las variantes de clase I *HLA-A\*02* está asociada con una protección contra la enfermedad. Del mismo modo, los estudios de asociación de genoma han detectado alrededor de 110 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que incrementan modestamente cada uno de ellos el riesgo a padecer esta enfermedad. Además, se sabe que casi todos estos SNP están localizados cerca de genes que regulan la inmunidad innata o adaptativa. Un dato curioso es el hecho de que estos SNP son variantes comunes que se producen en la población sana y probablemente se seleccionan porque podrían tener un efecto beneficioso de supervivencia, como puede ser una mejor protección contra determinadas infecciones (Beecham et al., 2013; Olsson, Barcellos, & Alfredsson, 2017).

No obstante, hoy en día se cree que la predisposición genética tiene cada vez menos importancia para el desarrollo de la esclerosis múltiple, dándole más importancia a factores ambientales. Entre los principales factores ambientales se encuentra la latitud geográfica, siendo mayor la incidencia en climas templados. Además, llama bastante la atención las

conclusiones a las que han llegado los estudios de migración. Estos estudios muestran que el riesgo de padecer esclerosis múltiple depende de la edad de la persona que emigra. Así, el riesgo de padecer esta enfermedad para las personas que migran de país de bajo riesgo a un país de alto riesgo antes de la adolescencia es similar a aquellas personas que han nacido y se han criado en el país de alto riesgo. Paralelamente, la predisposición a padecer esclerosis múltiple se reduce a medida que aumenta el número de hermanos menores. Una posible explicación que exponen estos autores es que se debe a una mayor exposición a infecciones comunes a una edad más temprana, ejerciendo una acción protectora. Asimismo, esta enfermedad parece afectar principalmente a mujeres. Hay autores que proponen que este hecho sea debido al cambio en el estilo de vida y los factores ambientales de nuestra sociedad, como el aumento del hábito de fumar y de personas con obesidad, al igual que cambios en el comportamiento reproductivo (Berg-Hansen et al., 2015; Hughes et al., 2013).

Aunque se piense que los factores genéticos puedan tener menos relevancia que la que se pensaba, nadie duda de su poder aditivo para el desarrollo de la esclerosis múltiple. De esta forma, el riesgo de desarrollar esta enfermedad en personas expuestas a factores ambientales y genéticos es mayor que el riesgo de aquellas personas que están expuestas a cada uno de estos factores por separado (Olsson et al., 2017).

Otros factores ambientales que parecen estar relacionados con la esclerosis múltiple son: determinados patógenos (principalmente el virus de Epstein-Barr), la mononucleosis, el consumo de tabaco y la obesidad.

La mononucleosis se debe a una infección por el virus de Epstein-Barr, aunque la esclerosis múltiple solo se desarrolla en una minoría de personas con antecedentes de mononucleosis. Por este motivo, se ha sugerido que otros virus además del ya mencionado anteriormente podrían ser los responsables de la aparición de esta enfermedad. Sin embargo, aún no se ha demostrado de manera definitiva. Paralelamente, se piensa que el microbioma intestinal también es capaz de influir de manera significativa en la propensión al desarrollo de la esclerosis múltiple (Reich et al., 2018).

El tabaquismo se asocia con un aumento de las probabilidades de padecer la enfermedad. Los niveles de cotinina (alcaloide del tabaco) en el plasma  $\geq 10$  ng/ml se ha propuesto como un factor de riesgo. Esto se ha visto tanto en pacientes con el hábito de fumar antes de que desarrollaran la enfermedad como en personas con una exposición pasiva al tabaco. También se ha propuesto la irritación pulmonar como un factor de riesgo, ya sea por el tabaco o por la

contaminación ambiental, puesto que se desencadenan respuestas inmunes (Barragán-Martínez et al., 2012; Hedström, Bäärnhielm, Olsson, & Alfredsson, 2011; Salzer et al., 2013).

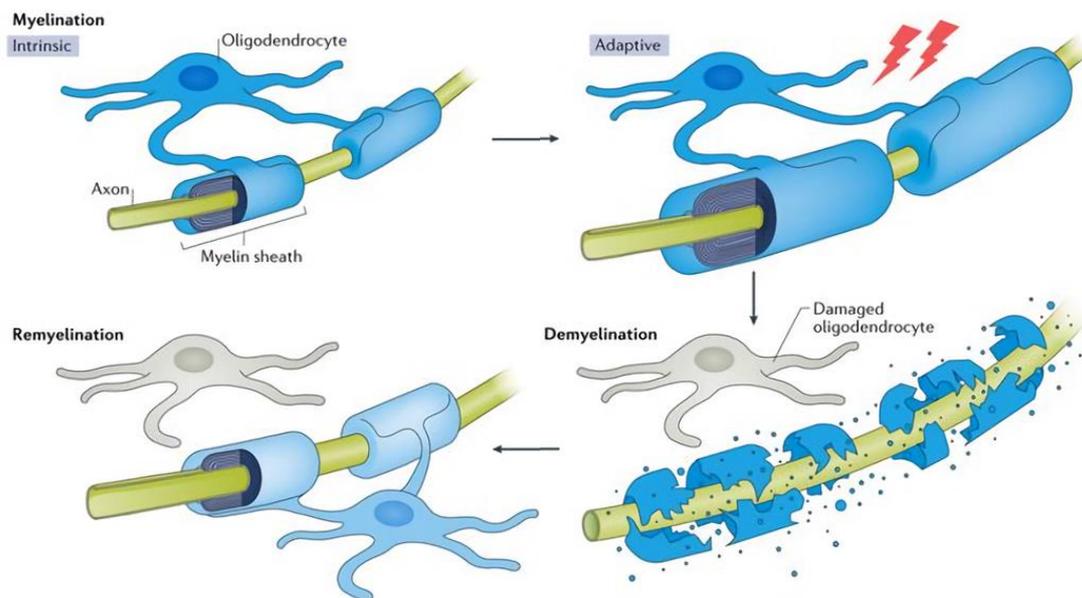
Por último, se ha propuesto la obesidad en adolescentes como un factor de riesgo más en la esclerosis múltiple en adultos. También se ha visto que una predisposición genética a un índice de masa corporal alto se relaciona con esta enfermedad como un factor de riesgo. Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo por el cual se relaciona la obesidad con la esclerosis múltiple. Se han propuesto tres teorías: 1) en la obesidad se producen mayores mediadores proinflamatorios en el tejido graso; 2) la obesidad se asocia con un aumento de leptina, un mediador conectado a los procesos proinflamatorios; 3) la obesidad conduce a una menor disponibilidad de vitamina D, la cual promueve aún más los procesos proinflamatorios (Olsson et al., 2017).

Por otra parte, existen algunos factores que podrían disminuir el riesgo de padecer esclerosis múltiple. Entre estos factores se encuentran: la exposición al sol y un aumento en los niveles de vitamina D, el consumo de café o alcohol y la infección por Cytomegalovirus (Olsson et al., 2017).

### *Fallo en la remielinización*

Aunque se hayan propuesto varias teorías, todavía se desconoce la razón exacta de por qué falla el proceso de remielinización en la esclerosis múltiple. Se ha visto que cuando la desmielinización es inducida por toxinas que afectan a la mielina o a los oligodendrocitos, la remielinización generalmente se lleva a cabo. Paralelamente, hay evidencias de que los axones que se desmielinizan en lesiones traumáticas son capaces de llevar a cabo una remielinización completa. Sin embargo, cuando la desmielinización está asociada a una respuesta inmune, como sucede en la esclerosis múltiple, la remielinización completa no ocurre. Entre los factores que influyen en la remielinización está la edad, viéndose disminuida esta capacidad conforme aumenta la edad, puesto que disminuye la eficiencia en el reclutamiento y diferenciación de las células progenitoras de oligodendrocitos (OPC). Igualmente, la remielinización puede fallar por: defectos en las células progenitoras, un fallo en el reclutamiento de estas (proliferación, migración y repoblación de áreas desmielinizadas) o por un fallo en la diferenciación y maduración en las células progenitoras. La mayoría de los autores que trabajan en este campo se decantan por esta última opción, ya que estos dos pasos son los más predisuestos al fracaso, según se ha visto en diversos experimentos. Se piensa que podría deberse a la presencia de factores que inhiben la diferenciación en lesiones desmielinizantes crónicas. Otra teoría que proponen algunos autores es la de que las lesiones no se remielinizan debido a una deficiencia

de señales que induzcan a la diferenciación (Franklin & Goldman, 2015). Alternativamente, hay autores que creen que el fallo en la remielinización podría generar cambios en las proteínas de la matriz extracelular, capaces de afectar a los proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPG). La posterior deposición de los CSPG en la esclerosis múltiple crónica generaría cicatrices que inhiben la regeneración y la remielinización del axón (Feliú et al., 2015). Se puede ver el fallo en la remielinización de una forma más ilustrativa en la **Figura 2**.



**Figura 2. Proceso de remielinización.** Los oligodendrocitos forman una vaina de mielina que recubre los axones por una vía intrínseca de los oligodendrocitos (panel superior izquierdo). Posteriormente, se produce un engrosamiento tanto del axón como de la vaina que los recubre (panel superior derecho). Si se producen daños que afectan a esta capa protectora debido a enfermedades del SNC (panel inferior derecho), los oligodendrocitos recién formados pueden llevar a cabo el proceso de remielinización bajo ciertas circunstancias, con el inconveniente de que la vaina es más delgada que en aquellos axones no afectados (panel inferior izquierdo) (Franklin & Ffrench-Constant, 2017).

## Objetivo

En base a lo anteriormente expuesto, se pretende realizar una revisión bibliográfica del potencial terapéutico de los cannabinoides para tratar la esclerosis múltiple.

## Material y Métodos

Para la elaboración de este trabajo se extrajo bibliografía de las siguientes plataformas web: *Google Scholar*, *PubMed* y el *punto Q*. Las búsquedas se realizaron fundamentalmente en inglés, aunque también en español, introduciendo en el buscador las palabras: *cannab\* & multiple sclerosis*, *cannab\* & experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)*, *Sativex*, *Cannabidiol & multiple sclerosis*, *cannab\* & demyelination*, *cannab\* & remyelination*.

## *Resultados y discusión*

### *Terapias para la esclerosis múltiple*

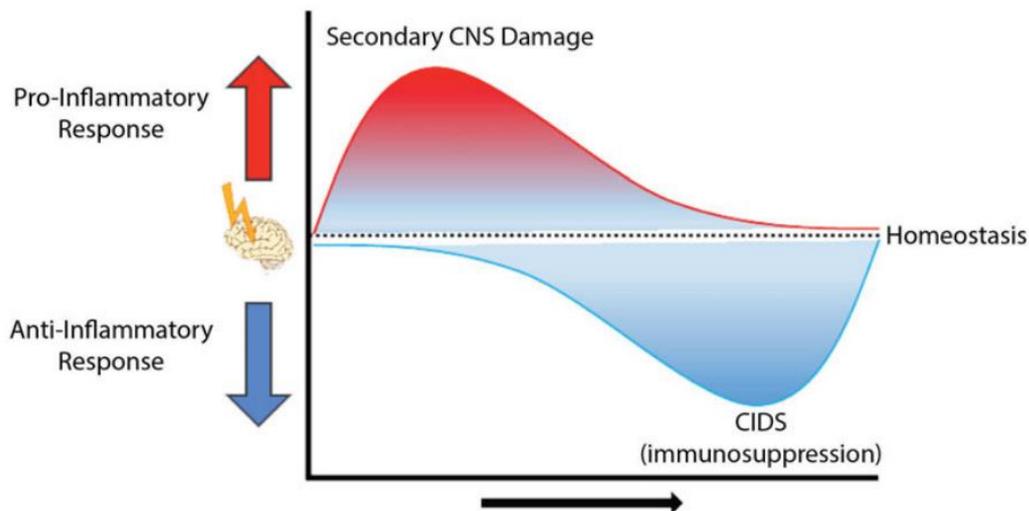
Los expertos en este campo creen que esta enfermedad está lejos de detenerse completamente con las terapias actuales. Sin embargo, actualmente existen numerosos medicamentos para modificar el curso de la esclerosis múltiple, al igual que para las recaídas y para reducir el riesgo de lesiones por daños en la materia blanca.

Entre las terapias pioneras se encuentra la inmunoblación (destrucción del sistema inmune del paciente) seguido de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Esta técnica ha resultado ser altamente duradera y efectiva, siendo cada vez más segura (Muraro et al., 2017). Otras terapias que se llevan a cabo son la inhibición de las células B, aunque presenta algunos inconvenientes como infecciones por patógenos oportunistas; o intervenir en etapas tempranas con poblaciones específicas de células T que expresan el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) o interleucinas (IL) (Kwong et al., 2017).

Otro enfoque que se la da es en torno a la reparación y protección de los tejidos. En cuanto a la reparación, se han ensayado posibles terapias que promueven la remielinización endógena de muchas formas distintas: a través de la activación de receptores de hormonas nucleares, histamínicos, colinérgicos y adrenérgicos. En cuanto a la protección de la mielina, se quiere poner a prueba el trasplante de oligodendrocitos en el cerebro en humanos puesto que en modelos animales se ha comprobado que tiene buenos resultados (Reich et al., 2018).

Por otra parte, diversos estudios focalizan sus esfuerzos en investigar los cannabinoides, así como en sus múltiples agonistas y antagonistas, para así ofrecer una alternativa mucho más eficaz y natural para lidiar con esta enfermedad. Este nuevo enfoque se caracterizaría por ser capaz de interactuar con el sistema endocannabinoide, desencadenando una gran variedad de efectos positivos en relación con las funciones anteriormente comentadas de este sistema endógeno.

En cualquiera de los casos, la idea principal de cualquier terapia para tratar la esclerosis múltiple consiste en: primero disminuir la inflamación y después promover una respuesta antiinflamatoria. De una forma más ilustrativa, ambas se pueden ver mejor en la **Figura 3**.



**Figura 3. Representación gráfica de los cambios en la respuesta inmune tras una lesión en el SNC.** En primer lugar, un desencadenante (p. Ej.: un accidente cerebrovascular, una lesión cerebral, etc.) desencadena una respuesta proinflamatoria, provocando la activación de la microglía y promoviendo la producción y liberación de citoquinas inflamatorias entre otros efectos. La inflamación generada causa un daño secundario en el SNC, empeorando el estado de la lesión. Para compensarlo, el cerebro activa un proceso contrario de antiinflamación, dando lugar a una inmunodepresión inducida por la lesión del SNC (CIDS, del inglés “CNS injury-induced immunodepression”) (Zhou et al., 2019).

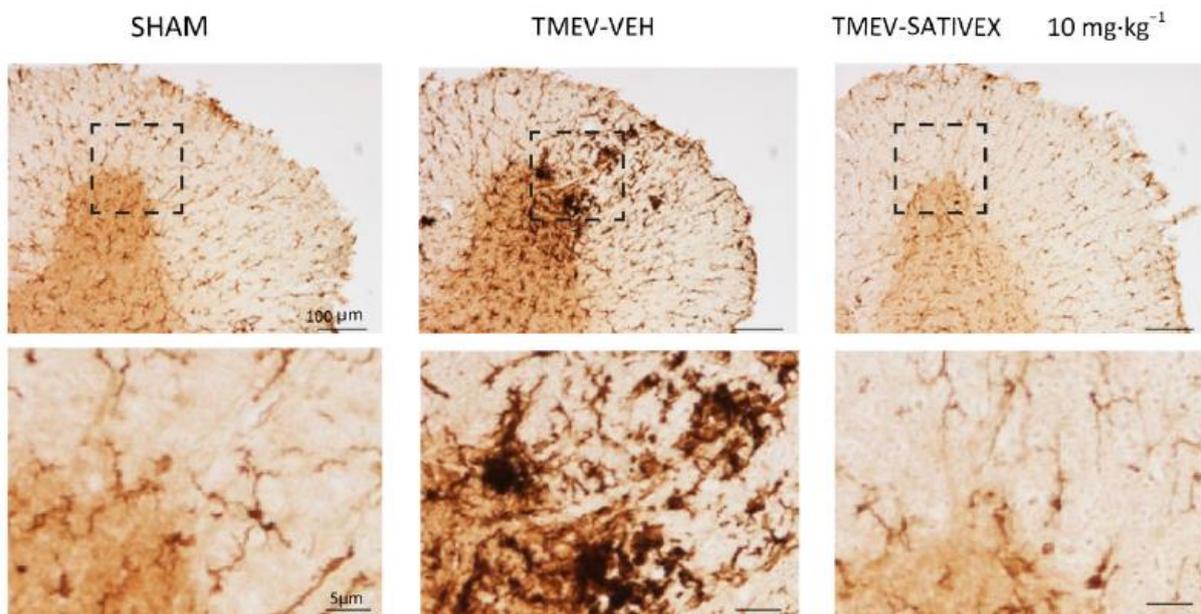
### *Sativex*

El Sativex es un extracto de la planta de la marihuana con un contenido estandarizado de principios activos. Contiene los fitocannabinoides THC y CBD en proporciones 1:1 y un 5% de otros cannabinoides, pudiéndose administrar de forma oral mediante un aerosol. Sus efectos son muy diversos, pero la característica más interesante en nuestro caso es para el tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple (Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides, 2009).

El uso del Sativex se ha aprobado en los países europeos: España, Portugal, Francia, Reino Unido, Islandia, Irlanda, Dinamarca, Alemania, Noruega, Suecia, Austria, Bélgica, República Checa, Finlandia, Italia, Luxemburgo, Polonia, Eslovaquia y Holanda. Asimismo, se ha legalizado en Canadá, Israel y Nueva Zelanda entre otros (García-Merino, 2013).

En nuestro país está cubierto por la seguridad social y se emplea para tratar la espasticidad muscular asociada a esclerosis múltiple solo en aquellos pacientes que no han respondido a otras terapias (Ramos, 2017). En modelos animales se ha visto que el tratamiento con este fármaco producía un freno en el avance de esta patología. Una demostración de este hecho es el estudio que empleó una enfermedad desmielinizante (TMEV-IDD) inducida por el virus de la encefalomyelitis murina de Theiler (TMEV) para simular la esclerosis múltiple en un modelo animal. Dicho estudio llegó a varias conclusiones interesantes dignas de ser comentadas. En

este experimento se trabajó con ratones hembra, a los cuales se le inoculó intracerebralmente el TMEV. Pasados 70 días de la infección, estos ratones fueron tratados diariamente con una combinación 1:1 de THC/CBD (Sativex) o con una combinación de CBD mayoritariamente (64.8%) y otros cannabinoides. Posteriormente, a los 10 días de finalizar el tratamiento, se observaron mejorías significativas en los déficits motores de los ratones tratados con Sativex y CBD con respecto al grupo control. Asimismo, se demostró que el Sativex redujo la infiltración leucocitaria y la expresión de moléculas de adhesión en la médula espinal. El Sativex también disminuyó la actividad microglial que se desencadenó tras la infección con TMEV, acompañado de una reducción de la liberación de citoquinas que intervienen en la inflamación (TNF- $\alpha$ ) y citoquinas involucradas en la activación de macrófagos (IFN- $\gamma$ ). Al mismo tiempo se estimuló la liberación de Interleucina-10 (IL-10), la cual inhibe la liberación de las citoquinas proinflamatorias como las dos mencionadas anteriormente. Estos datos sugieren que el Sativex podría actuar como un inmunomodulador, no solo limitando la inflamación en ratones infectados con TMEV sino también promoviendo un ambiente antiinflamatorio. Por otra parte, el Sativex fue capaz de restaurar la morfología de la mielina, previno el daño axonal detectado en ratones infectados con TMEV, redujo la reactividad de los astrocitos y la acumulación y síntesis de CSPG en la médula espinal de los ratones infectados (Feliú et al., 2015). Algunos de los resultados llevados a cabo en este experimento se muestran en la **Figura 4**.



**Figura 4. Microfotografías de secciones transversales de médula espinal de ratón teñidas con Iba-1 80 días después de la infección con TMEV.** SHAM representa el grupo control. TMEV-VEH representa el grupo al que se infectó con TMEV y no se le administró tratamiento con cannabinoides. TMEV-SATIVEX representa el grupo infectado con TMEV y al que se le aplicó tratamiento con cannabinoides. En estas microfotografías se pueden apreciar cambios morfológicos en las células microgliales tras la infección, los cuales se lograron revertir tras el tratamiento con Sativex (10 mg/kg) (Feliú et al., 2015).

En personas, se han realizado varios estudios con pacientes tratados con Sativex y con placebo a doble ciego que han demostrado una reducción en la espasticidad en un periodo corto de tiempo, aproximadamente un mes. Es por esto por lo que diversos autores califican este producto como “útil” para aliviar los síntomas del paciente (García-Merino, 2013). El mecanismo de acción por el cual logra reducir la espasticidad muscular se fundamenta en que el THC actúa como un agonista parcial de los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> y simula la acción de los endocannabinoides; por consiguiente, puede modular los efectos de los neurotransmisores, como el neurotransmisor excitador, el glutamato, y aumentar los efectos del neurotransmisor inhibitorio, el GABA (Syed, McKeage, & Scott, 2014).

Algunos puntos a favor del Sativex es que no induce significativamente a psicopatología o deterioro cognitivo y tampoco a ninguna respuesta cardiovascular clínicamente significativa en la frecuencia cardiaca ni en la presión arterial en pacientes con esclerosis múltiple tratados con este fármaco. Además, disminuye la frecuencia de espasmos musculares y la interrupción del sueño en pacientes con este tratamiento clínico. No obstante, este fármaco puede presentar algunos inconvenientes como: dolor en el sitio de aplicación, disgeusia (trastorno caracterizado por tener un sabor desagradable duradero en la boca), glosodinia (ardor o quemazón en la boca) y ulceración de la boca. En menor medida y siendo poco frecuente puede causar vómitos, infección del tracto urinario y trastornos psiquiátricos como: depresión, desorientación, alucinación, paranoia y euforia. Estos síntomas generalmente son de una intensidad leve a moderada, son bien tolerados por el paciente y desaparecen cuando se reduce la dosis o se interrumpe el tratamiento. Incluso, algunos autores barajan la posibilidad de que algunos de los síntomas psiquiátricos podrían en parte deberse a la propia enfermedad (Syed et al., 2014).

### *Otros cannabinoides para tratar la esclerosis múltiple*

En lo referente al sistema endocannabinoide, en el modelo animal de la encefalomiелitis experimental autoinmune (EAE) se ha visto que el tratamiento con inhibidores de la degradación del endocannabinoide 2-AG, y por tanto consiguiendo que aumente su concentración en el SNC, alivia los signos clínicos que se presentan en el EAE. Esto lo consigue tras activar, mediante un mecanismo que implica los receptores CB<sub>2</sub>, a la microglía y al disminuir la infiltración de las células T. Además, el 2-AG previene la desmielinización al disminuir la excitotoxicidad de los oligodendrocitos (Bernal-Chico et al., 2015).

Aunque no sea un endocannabinoide, la palmitoiletanolamida (PEA) es un compuesto endógeno agonista del receptor GPR55. La PEA es capaz de ejercer efectos antiinflamatorios en varios modelos animales, como antinociceptivo, antidepresivo y posee propiedades

neuroprotectoras. En el modelo experimental EAE se ha visto que es capaz de disminuir la infiltración de células inmunitarias en la sustancia blanca. Asimismo, disminuye la expresión de citoquinas inflamatorias como TNF- $\alpha$ , de IFN- $\gamma$  e IL-17 (Rahimi et al., 2015). En el modelo experimental TMEV-IDD, se ha visto que la administración exógena de PEA puede restaurar los déficits motores causados por el TMEV (Mestre, Carrillo-Salinas, Mecha, Feliú, & Guaza, 2018).

En el EAE también se ha observado que algunos fitocannabinoides, como el CBD puede retrasar la aparición de la enfermedad y atenuar los signos clínicos de este modelo animal. De la misma manera, disminuye el número de células mononucleares infiltradas en la médula espinal y en el cerebro y reduce los niveles de citoquinas inflamatorias como IFN $\gamma$  e IL-17 promoviendo en su lugar las citoquinas antiinflamatorias. Los autores concluyen que el CBD es un excelente candidato para el tratamiento del EAE y por consiguiente, de la esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes debido a los efectos comentados y a que no es un compuesto psicoactivo (Elliott, Singh, Nagarkatti, & Nagarkatti, 2018).

Hay hallazgos de que los cannabinoides sintéticos también son capaces de modificar el desarrollo de la esclerosis múltiple. Esto se ha visto en la enfermedad de TMEV-IDD, donde el araquidonil-2-cloroetilamida (ACEA), un agonista selectivo del receptor CB<sub>1</sub>, y el JWH-015, un agonista selectivo débil del receptor CB<sub>2</sub>, mejoraron la función motora, promovieron la remielinización y redujeron la activación microglial así como el número de células T CD4<sup>+</sup> infiltradas en la zona de la lesión por TMEV. Actualmente, el enfoque principal del uso de cannabinoides como terapia está en el estudio y desarrollo de los agonistas selectivos de los receptores CB<sub>2</sub> por su falta de efectos secundarios (Gado, Digiacomo, Macchia, Bertini, & Manera, 2018).

Muy recientemente se descubrió que un derivado del CBD, el VCE-004.8 es un agonista tanto de los receptores PPAR $\gamma$  como de los receptores CB<sub>2</sub>. Esta molécula promete ser muy eficaz para combatir la esclerosis múltiple, puesto que presenta una fuerte actividad antiinflamatoria y una actividad inmunomoduladora, inhibiendo varias quimioquinas inflamatorias y receptores de quimioquinas y citoquinas que desempeñan un papel clave en la patogénesis de la esclerosis múltiple. También se observó que esta molécula era capaz de inducir la expresión del factor inducible por hipoxia, el cual parece tener un papel beneficioso en esta enfermedad al modular la respuesta inmune, así como al favorecer la neuroprotección y regeneración axonal (Gado et al., 2018).

Por otro lado, hay cannabinoides sintéticos que ya han superado las fases de experimentación y que se están comercializando en varios países para tratar varias patologías distintas. A día de hoy, son tres las principales preparaciones de cannabinoides con licencia. Estas son: el Sativex (comentado anteriormente), el Marinol (cuyo principio activo es el dronabinol) y el Cesamet (cuyo principio activo es la nabilona).

En el Marinol, el “dronabinol” es el nombre genérico para el isómero obtenido sintéticamente del THC. En un principio se desarrolló para tratar las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia o en casos de pérdida de peso en pacientes anoréxicos. Sin embargo, en estudios recientes también se ha evaluado para tratar los síntomas de la esclerosis múltiple por su efectividad y seguridad en el tratamiento (Gado et al., 2018). Algunos de sus efectos positivos son el alivio del dolor, mientras que aún se debate su implicación en los casos de espasticidad, ataxia, temblores y funciones en la vejiga (Farrell et al., 2018). Tampoco ha mostrado evidencias de que este medicamento sea capaz de limitar la progresión de la enfermedad; incluso, en algunos casos se ha observado que ejerce efectos negativos y secundarios como pueden ser: mareos, euforia, boca seca, fatiga y somnolencia. Por esta razón, varios autores concluyen que este fármaco solo sería útil para aliviar el dolor en pacientes con esclerosis múltiple, a parte de los usos que se le da para otras enfermedades (Gado et al., 2018).

En el Cesamet, la nabilona, un análogo sintético del TCH, también se desarrolló en un principio para tratar otras patologías como las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. Al igual que el dronabinol, hay autores que apuestan por la nabilona para tratar el dolor neuropático. No obstante, a diferencia del dronabinol, la nabilona ha mostrado efectos positivos para tratar la espasticidad y en funciones de la vejiga en pacientes con esclerosis múltiple. Asimismo, este medicamento parece presentar menos efectos secundarios, los cuales pueden ser: sedación moderada, mareos y debilidad moderada en las piernas (Gado et al., 2018).

### *Dolor neuropático*

Además de la nabilona como fármaco con extractos de cannabinoides para tratar el dolor neuropático, se han investigado otros cannabinoides para hacer frente a este síntoma de la esclerosis múltiple por sus propiedades analgésicas o paliativas. Aún se sigue investigando este campo, pero las recientes investigaciones ofrecen evidencias de que los cannabinoides pueden desempeñar una función importante ante este síntoma de la esclerosis múltiple.

Por ejemplo, en un experimento de doble ciego aleatorizado se observó que un aerosol, cuya composición se basaba en los fitocannabinoides THC y CBD, poseía un efecto beneficioso sobre el placebo y que contenía propiedades analgésicas para aliviar el dolor neuropático. Estos

autores también sugirieron que esta combinación podría mejorar la calidad de vida y de sueño para estos pacientes (Langford et al., 2013).

Por otro lado, hay otros factores importantes a tener en cuenta, como el número y eficacia de los receptores de cannabinoides en el cuerpo del paciente para conseguir el mayor rendimiento de los cannabinoides. La vitamina D parece desempeñar un papel crítico para que las terapias de los cannabinoides funcionen correctamente.

Como ya se comentó, la vitamina D y la esclerosis múltiple parecen estar relacionadas. Esto es porque esta vitamina desempeña un papel importante en la modulación del sistema inmunológico en el SNC y en la periferia. Además, es capaz de ejercer efectos antiinflamatorios y neuroprotectores que podrían ser útiles contra varias enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes. Recientemente, algunos autores investigaron en ratones si la deficiencia de vitamina D contribuye a la aparición de dolor neuropático. Uno de sus hallazgos fue que los ratones que presentaban dietas con contenidos bajos en vitamina D mostraron unos niveles reducidos de la expresión del receptor CB<sub>1</sub> en la columna vertebral. Como consecuencia de este hecho, estos ratones mostraron umbrales nociceptivos más bajos que los ratones control; es decir, sentían más dolor que los ratones control como consecuencia de presentar menos receptores CB<sub>1</sub>. Por lo tanto, era de esperar que la administración de un agonista para este receptor, el ACEA, tuviera menos eficacia para tratar de reducir el dolor en estos ratones, tal y como se vio posteriormente en los análisis estadísticos. Por el contrario, aquellos animales con deficiencia de vitamina D mostraron una expresión aumentada de los receptores CB<sub>2</sub> comparados con el grupo control. Sin embargo, al contrario de lo que se esperaría, la administración del agonista sintético para este receptor, el JWH133, no fue capaz de aliviar el dolor en ratones con deficiencia de la vitamina D, pero sí en los animales controles. Ante este suceso, los autores propusieron que el receptor CB<sub>2</sub> podría volverse disfuncional como consecuencia de la carencia de vitamina D en estos ratones (Guida et al., 2019). Por lo tanto, en aquellos pacientes que padecen esclerosis múltiple y presentan niveles bajos de vitamina D sufrirían más el dolor neuropático provocado por esta enfermedad; además de contar con la desventaja de que los tratamientos con cannabinoides perderían su eficacia, teniendo que recurrir a otros fármacos o terapias.

Por otra parte, estos investigadores observaron que la PEA puede aliviar el dolor en aquellos animales con deficiencia de vitamina D. Esto se debe a que estos ratones mostraron mayores niveles de los receptores PPAR- $\alpha$  en la médula espinal en comparación con el control. La PEA, al unirse a este receptor, causa una reducción del dolor al igual que los receptores de

cannabinoides, por lo que podría ser una alternativa cuando sucede lo expuesto en el párrafo anterior (Guida et al., 2019).

### *Problemas urológicos*

Hay autores que proponen el uso de los cannabinoides como terapia para tratar los diversos síntomas urológicos que se manifiestan en pacientes con esclerosis múltiple, ya que se ha comprobado que en la vejiga y en la uretra se expresan receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> (Andersson, 2014).

*In vitro* se ha visto que la activación de los receptores CB<sub>1</sub> inhibe las contracciones de la vejiga; mientras que *in vivo* la activación de los receptores CB<sub>2</sub> aumenta los episodios de micción. En modelos animales, se ha visto que el CBD puede disminuir las contracciones inducidas por acetilcolina en vejigas de rata. Asimismo, en tejidos de vejiga humana tomada de pacientes que se sometieron a una adenomectomía (cirugía para extirpar la glándula prostática y vesículas seminales) o cistectomía radical (cirugía para extraer la vejiga) se observó que la adición de CBD al baño donde se encontraban las vejigas produjo el mismo efecto que en ratas: disminuir las contracciones inducidas por acetilcolina. No obstante, en ambos casos, los cannabinoides no pudieron mitigar las contracciones de vejiga provocadas eléctricamente (Capasso et al., 2011).

Más recientemente, gracias a experimentos con vejiga humana, se sabe que ambos receptores de cannabinoides se expresan en el urotelio y en el detrusor (músculo de la pared de la vejiga), pero los receptores CB<sub>1</sub> son los predominantes. Se sugiere que los receptores de cannabinoides desempeñan un papel fundamental en la vejiga, porque en pacientes que sufren de dolor vesical e hiperactividad del detrusor se ha observado que se expresan mayores niveles del receptor CB<sub>1</sub> en las fibras nerviosas del urotelio. Por el contrario, se ha estudiado cómo diferentes antagonistas del receptor CB<sub>2</sub> pueden inhibir las contracciones inducidas por los nervios de la vejiga. Del mismo modo, ciertos inhibidores de la enzima de degradación de endocannabinoides, la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) disminuye la actividad de ciertas fibras aferentes en la vejiga, al mismo tiempo que reduce su hiperactividad (Liao & Madersbacher, 2019).

En la vejiga, otros receptores como los TRP pueden influir tanto en la aparición y desarrollo de estos síntomas como en el desarrollo de terapias para contrarrestar estos problemas. En primer lugar, los receptores TRPV1 pueden regular la excitabilidad de las fibras aferentes de la vejiga, puesto que se sabe que su activación desencadena contracciones en vejiga de ratas. Es por esto por lo que se pretende enfocarlo desde un punto de vista contrario, buscando

antagonistas para este receptor y así contrarrestar la hiperactividad de la vejiga (Capasso et al., 2011). En segundo lugar, se sugiere que los receptores TRPM8 puedan influir en los procesos de micción, puesto que en varios estudios con modelos animales en los que se trabajó con antagonistas para este receptor se observaron inhibiciones de las contracciones de la vejiga, reduciendo su hiperactividad. Por otra parte, antagonistas de los receptores TRPA1 han mostrado ser eficaces en ratas con excesos en la actividad vesical tras una lesión de médula espinal, para aliviar los parámetros cistométricos (Liao & Madersbacher, 2019).

Es necesario recordar que la anandamida puede activar los receptores TRPV1, aunque con menos potencia que el agonista propio de este receptor, la N-Araquidonoil dopamina. Además, en estudios *in vitro* se ha observado que la anandamida puede antagonizar el canal TRPM8; mientras que el receptor TRPA1 solo responde a la anandamida altas concentraciones (Pertwee, 2015).

En estudios clínicos en pacientes con esclerosis múltiple, se ha demostrado que el Sativex puede reducir la cantidad, la urgencia, y el volumen de los episodios de incontinencia, así como la nicturia y la frecuencia urinaria (Capasso et al., 2011). En otro estudio, 630 pacientes con esclerosis múltiple fueron tratados con un extracto oral de THC o placebo durante 13 semanas, observándose que el grupo tratado con THC mostró una disminución de los episodios de incontinencia en estos pacientes en comparación con el placebo. Asimismo, se ha comprobado que la administración del Sativex, a pacientes con esclerosis múltiple seguido de un extracto que contenía solo THC reveló una disminución de los episodios de incontinencia y urgencia urinaria. Adicionalmente, los pacientes notaron un alivio del dolor y la espasticidad, y por tanto una mejora en la calidad de vida de estos (Andersson, 2014).

### *Efecto neuroprotector y remielinización*

Aunque se haya venido comentado a lo largo de este documento, es importante recalcar los efectos neuroprotectores y remielinizantes que poseen los cannabinoides.

Los cannabinoides desempeñan un papel importante en la neuroprotección al activar los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, actuando a nivel de neuronas, astrocitos, microglía, oligodendrocitos, etc., o incluso a nivel de la barrera hematoencefálica. En parte, este efecto protector es a través de reducir la excitotoxicidad o mejorando la llegada de nutrientes a las neuronas. Sin embargo, en mayor medida, el efecto neuroprotector se lleva a cabo por medio de la homeostasis del glutamato tras la activación del receptor CB<sub>1</sub>, limitando la liberación de este neurotransmisor, como ya se ha mencionado (Gado et al., 2018). Otros aspectos que confirman el papel beneficioso del receptor CB<sub>1</sub> es que en estudios con ratones *knockout* para estos receptores

mostraron mayores niveles de gravedad en lesiones del SNC, incluyendo una mayor muerte neuronal y déficits neurológicos. Además, se ha visto que agonistas para este receptor pueden combatir lesiones cerebrales inducidas al proteger contra la muerte neuronal y reducir el deterioro de la actividad motora (Zhou et al., 2019).

Adicionalmente, por medio de la activación de los receptores CB<sub>2</sub> se puede disminuir la inflamación por distintos medios. Un ejemplo es la activación de este receptor para pasar del estado activo de la microglía (ambiente proinflamatorio) al estado de liberación de factores antiinflamatorios (véase **Figura 3**) (Gado et al., 2018). En modelos animales con distintas lesiones del SNC, se ha demostrado la versatilidad de los receptores CB<sub>2</sub>, al ser capaces de llevar el mismo efecto comentado hasta ahora. Por ejemplo, en la oclusión experimental de la arteria cerebral media, la activación de este receptor por medio de agonistas puede reducir la infiltración de leucocitos y, por tanto, la inflamación. También se ha visto que en lesiones traumáticas o de médula espinal, estos receptores pueden disminuir la neuroinflamación y reducir el deterioro neurológico. Desde un punto de vista contrario, en ratones *knockout* para los receptores CB<sub>2</sub> se observó que el papel neuroprotector de estos disminuyó considerablemente, por lo que los autores concluyeron que los receptores CB<sub>2</sub> llevan a cabo un papel importante en la reducción de la inflamación en el SNC. Por otra parte, además de disminuir la inflamación, en modelos animales con lesión cerebral hipóxico-isquémico, la administración de CBD, un agonista parcial para los receptores CB<sub>2</sub>, puede disminuir la neuroexcitotoxicidad y el estrés oxidativo (Zhou et al., 2019).

Hace unos años, un grupo de investigadores, utilizando el modelo animal de EAE, demostraron que un nuevo cannabinoide sintético, el CB52, puede reducir la liberación de citoquinas inflamatorias por parte de las células CD4<sup>+</sup>, la infiltración de células T, las especies reactivas de oxígeno, la activación de la microglía, la pérdida de mielina (de una forma muy similar al caso mencionado del Sativex, véase **Figura 4**) y el daño axonal entre otros. Asimismo, consigue proteger a los oligodendrocitos de la toxicidad provocada por el peroxinitrito (compuesto con alta capacidad pro-oxidante generado durante la inflamación como consecuencia de la reacción del NO con aniones superóxidos) al prevenir su liberación; además de prevenir la muerte de estas células, tanto antes como después de la aparición de los síntomas de EAE. La fórmula química de este nuevo compuesto se fundamenta en el endocannabinoide anandamida y el fitocannabinoide THC. Estos investigadores observaron que el CB52 muestra una gran afinidad por ambos receptores de cannabinoides, pero mayoritariamente por el receptor CB<sub>1</sub>. Adicionalmente, se demostró que el CB52 es menos

tóxico y más potente que muchos de los agonistas de los receptores de cannabinoides (Ribeiro, Yu, Wen, Vana, & Zhang, 2013).

Por otra parte, una vez se ha logrado detener la fase de deterioro por medio del papel neuroprotector de los cannabinoides, sería interesante poder recuperar el estado inicial del SNC antes de que se produjera la desmielinización, daño axonal, etc. En este sentido, una segunda fase de remielinización sería una propuesta bastante atractiva.

Además de las funciones anteriormente mencionadas acerca de los endocannabinoides, estos también pueden promover la diferenciación de las OPC o incrementar la proliferación de estas, para así contribuir a la remielinización. En este sentido, en experimentos con modelos animales con el endocannabinoide 2-AG, se ha demostrado que puede participar en ambos procesos. Asimismo, también se observó que el ratio  $g$  (relación del diámetro axonal interno con el diámetro axonal exterior total) aumentó significativamente en comparación con los animales del grupo control. Estos estudios se realizaron con el UCM03025, un fuerte inhibidor de la enzima MAGL, aumentando, por tanto, la concentración del endocannabinoide comentado (Feliú et al., 2017).

En estudios con cannabinoides sintéticos se ha observado su potencialidad para promover la remielinización por las dos formas comentadas (el aumento de la proliferación de las OPC o la estimulación de las OPC ya existentes para que se diferencien). En el primer caso, en modelos animales se ha visto que la aplicación bien de agonistas de los receptores de cannabinoides como ACEA, JWH-133 o 2-AG o bien de inhibidores de la enzima MAGL pueden ayudar a aumentar la proliferación de las OPC y disminuir la apoptosis de aquellas células que están proliferando. En el segundo caso, los cannabinoides demostraron ser capaces de provocar la diferenciación de las OPC por medio de la activación de cualquiera de los receptores de cannabinoides con los agonistas ACEA o JWH-133 (Ilyasov, Milligan, Pharr, & Howlett, 2018).

El cannabinoide sintético, VCE-004.8, además de cumplir con sus funciones neuroprotectoras ya mencionadas, ha demostrado ejercer un papel beneficioso en la remielinización. Esta molécula es capaz de mejorar la migración de los oligodendrocitos, al promover la angiogénesis y la liberación de eritropoyetina. En estudios *in vivo* con los modelos animales TMEV-IDD y EAE también se ha visto que previene la desmielinización, el daño axonal y la infiltración de células inmunitarias (Navarrete et al., 2018).

En estudios *in vitro* con el cannabinoide sintético WIN-55212-2, se comprobó que este es capaz de promover la diferenciación de los oligodendrocitos inmaduros. Del mismo modo,

consiguió aumentar la cantidad de la proteína básica de mielina y los receptores CB<sub>1</sub>. Por otra parte, estos mismos autores experimentaron con ratones, a los que se les administró cuprizona (fármaco que induce a los neutrófilos a atacar a los oligodendrocitos; utilizado como modelo de investigación para la desmielinización) para ver si este cannabinoide poseía mayores implicaciones en la remielinización. Además de inducir la desmielinización, se comprobó que este fármaco es capaz de reducir los niveles de expresión de los genes que sintetizan los endocannabinoides anandamida y 2-AG. Estos autores encontraron que aquellos ratones tratados con cuprizona y WIN-55212-2 presentaban un mayor número de axones mielinizados en el cuerpo calloso, siendo la dosis de 0,5 mg/kg la idónea, puesto que a concentraciones superiores no se observó este efecto. Paralelamente, los ácidos retinoides, los cuales son capaces de estimular la diferenciación de los oligodendrocitos entre otras funciones, están relacionados con el sistema endocannabinoide. Los autores encontraron que la misma concentración del cannabinoide WIN-55212-2 anteriormente comentada (0,5 mg/kg), aumentó la expresión de los ácidos retinoides, los cuales protegían a los axones contra la cuprizona. Sin embargo, en este caso también, concentraciones superiores no producen el mismo efecto, pudiendo incluso agravar la desmielinización. En este caso, se ha visto que puede deberse a que los ratones sometidos a cuprizona y una concentración de 1 mg/kg de WIN-55212-2 muestran una disminución de la expresión de aquellos genes relacionados con la mielina (Tomas-Roig, Wirths, Salinas-Riester, & Havemann-Reinecke, 2016).

### *Microbiota y esclerosis múltiple*

Además de un importante modulador de la homeostasis del huésped, la microbiota ejerce un papel importante tanto en el desarrollo neurológico como en trastornos neurodegenerativos como la esclerosis múltiple. Asimismo, es capaz de afectar a la reactividad de las células inmunitarias que se encuentran en la periferia del SNC. Diversas investigaciones han descubierto que esto es posible porque la microbiota intestinal y el SNC están conectados por medio de múltiples vías bidireccionales que incluyen señales neuronales, endocrinas e inmunitarias que reciben el nombre de eje cerebro-intestino. Algunos compuestos implicados en esta comunicación pueden ser los ácidos grasos de cadena corta sintetizadas por los microbios intestinales, citoquinas y neurotransmisores que bien pueden ser producidas por las bacterias y pueden influir en el sistema nervioso entérico, así como en los nervios espinal y vagal; o bien, las citoquinas y neurotransmisores son sintetizadas por el huésped y pueden alterar la composición de la microbiota intestinal (Fung, Olson, & Hsiao, 2017; Mestre et al., 2018; Miyake et al., 2015).

La microbiota es capaz de desencadenar o potenciar efectos tanto negativos como positivos. Hay evidencias recientes de que los ácidos grasos de cadena corta sintetizados por las bacterias intestinales desempeñan un papel crítico en la homeostasis neuroinmune, al promover la diferenciación de las células T reguladoras, estimulando la secreción de IL-10 por parte de estos; y modular la quimiotaxis de los neutrófilos. Asimismo, se ha visto que ratones libres de gérmenes muestran una alteración en la expresión génica de la microglía, la cual presenta una forma anómala en la síntesis de proteínas y su morfología. Como consecuencia, las células microgliales presentan un estado disfuncional que afecta a las respuestas inflamatorias del SNC. Esta anomalía se logró revertir tras la administración a estos ratones de ácidos grasos de cadena corta. Este hecho recalca la importancia de los metabolitos derivados de bacterias para el correcto funcionamiento de la microglía (Mestre et al., 2018).

Por otra parte, hay evidencias de que algunas bacterias poseen un vínculo con el sistema endocannabinoide. Un ejemplo es *Lactobacillus acidophilus*, la cual es capaz de aumentar la expresión de los receptores CB<sub>2</sub> en las células intestinales tanto *in vitro* como *in vivo*. Adicionalmente, hay estudios que han confirmado que no solo la administración de probióticos sino también algunos antibióticos modifican la expresión de los receptores CB<sub>2</sub> en ratones (Aguilera, Vergara, & Martínez, 2013; Mestre et al., 2018; Rousseaux et al., 2007).

En modelos animales infectados por TMEV se demostró, tras la adición de una mezcla de antibióticos, que un aumento de la expresión de los receptores CB<sub>2</sub> puede contrarrestar la inflamación asociada a la enfermedad inducida por TMEV, al mismo tiempo que facilita la acción de los endocannabinoides en la microglía. Por otra parte, la administración oral de un probiótico compuesto por los géneros de bacterias *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium* a ratones infectados con TMEV consiguió aumentar los efectos terapéuticos del CBD, potenciando así los múltiples efectos beneficiosos de este fitocannabinoide que ya se han comentado anteriormente (Mestre et al., 2018).

En relación con el sistema endocannabinoide, las bacterias intestinales y procesos de neuroinflamación que se dan en la esclerosis múltiple cabe destacar una molécula sintetizada por la microbiota: la N-acil-3-hidroxiglicina o comendamida. Precisamente, los genes que codifican esta molécula se hayan en mayor cantidad en las bacterias comensales y los lípidos que estas codifican son capaces de interactuar con los GPCR de forma análoga a como lo hacen los endocannabinoides (Mestre et al., 2018).

## Conclusiones

En base a lo que se ha desarrollado en los apartados anteriores y con el objetivo de estudiar el potencial terapéutico de los cannabinoides en la esclerosis múltiple, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- los cannabinoides ofrecen una alternativa más a los tratamientos existentes para combatir la esclerosis múltiple.
- Además, permiten a las personas que la padecen no solo aliviar sus síntomas y mejorar su calidad de vida, sino también frenar y revertir la enfermedad.
- Todos estos compuestos han demostrado ser bastante eficaces en estudios *in vitro*, en modelos animales e incluso en humanos. Sin embargo, parece que los cannabinoides sintéticos son más efectivos y numerosos que los endo o los fitocannabinoides. Asimismo, presentan mayor versatilidad, tanto en sus funciones paliativas, neuroprotectoras y remielinizantes, como en la capacidad de actuar sobre varios receptores.

Es por esto por lo que no solo merece la pena, sino que hace falta investigar aún más para abarcar más síntomas de la esclerosis múltiple y descubrir muchos otros efectos beneficiosos de los cannabinoides actuales o descubrir otros cannabinoides con efectos igualmente favorables. Por tanto, la legalización del cannabis para su uso medicinal permitiría profundizar enormemente en este campo. Por otra parte, posiblemente en un futuro sirva para tratar otras muchas enfermedades, en humanos o incluso también en animales.

## Conclusions

Based on what has been said in the previous sections and with the aim of studying the therapeutic potential of cannabinoids in multiple sclerosis, the following conclusions have been reached:

- Cannabinoids offer an alternative to the existing treatments to combat multiple sclerosis.
- In addition, they allow people who suffer from it not only to relieve their symptoms and improve their quality of life, but also to slow down and reverse the disease.
- All these compounds have proven to be quite effective in *in vitro* studies, in animal models and even in humans. However, it seems that synthetic cannabinoids are more effective and numerous than endo or phytocannabinoids. Furthermore, they present a

greater versatility in their palliative, neuroprotective and remyelinating functions, as well as in the ability to act on several receptors.

Consequently, it is not only worthwhile, but also necessary to investigate further in order to cover more symptoms of multiple sclerosis and discover many other beneficial effects of current cannabinoids or even discover other cannabinoids with equally favourable effects. Therefore, the legalization of cannabis for medicinal purposes would allow a great deepening on this field. On the other hand, in the future, it might be useful for the treatment of many other diseases, in humans and even in animals.

## *Bibliografía*

- Aguilera, M., Vergara, P., & Martínez, V. (2013). Stress and antibiotics alter luminal and wall-adhered microbiota and enhance the local expression of visceral sensory-related systems in mice. *Neurogastroenterology and Motility*, 25(8), 515-529. <https://doi.org/10.1111/nmo.12154>
- Andersson, K. E. (2014). Current and future drugs for treatment of MS-associated bladder dysfunction. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 57(5), 321-328. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2014.05.009>
- Araque, A., Castillo, P. E., Manzoni, O. J., & Tonini, R. (2017). Synaptic functions of endocannabinoid signaling in health and disease. *Neuropharmacology*, 124, 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.017>
- Barragán-Martínez, C., Speck-Hernández, C. A., Montoya-Ortiz, G., Mantilla, R. D., Anaya, J. M., & Rojas-Villarraga, A. (2012). Organic Solvents as Risk Factor for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 7(12), e51506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051506>
- Beecham, A. H., Patsopoulos, N., Xifara, D., Davis, M., Kempainen, A., Cotsapas, C., ... McCauley, J. (2013). Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nature Genetics*, 45(11), 1353-1360. <https://doi.org/10.1038/ng.2770>
- Berg-Hansen, P., Moen, S. M., Sandvik, L., Harbo, H. F., Bakken, I. J., Stoltenberg, C., & Celius, E. G. (2015). Prevalence of multiple sclerosis among immigrants in Norway. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(6), 695-702. <https://doi.org/10.1177/1352458514554055>
- Bernal-Chico, A., Canedo, M., Manterola, A., Sánchez-Gómez, M. V., Pérez-Samartín, A., Rodríguez-Puertas, R., ... Mato, S. (2015). Blockade of monoacylglycerol lipase inhibits oligodendrocyte excitotoxicity and prevents demyelination in vivo. *Glia*, 63(1), 163-176. <https://doi.org/10.1002/glia.22742>
- Candela, E., & Sánchez, J. P. (2006). Una revisión histórica sobre los usos del cannabis y su regulación. *Salud y Drogas*, 6(1), 47-70.
- Capasso, R., Aviello, G., Borrelli, F., Romano, B., Ferro, M., Castaldo, L., ... Izzo, A. A. (2011). Inhibitory effect of standardized Cannabis sativa extract and its ingredient cannabidiol on rat and human bladder contractility. *Urology*, 77(4), 1006.e9-1006.e15. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.12.006>
- Castillo, P. E., Younts, T. J., Chávez, A. E., & Hashimoto-dani, Y. (2012). Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function. *Neuron*, 76(1), 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020>
- Duran, M., & Capellà, D. (2004). Uso terapéutico de los cannabinoides. *Adicciones*, 16(2), 143-

- Elliott, D. M., Singh, N., Nagarkatti, M., & Nagarkatti, P. S. (2018). Cannabidiol attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis through induction of myeloid-derived suppressor cells. *Frontiers in Immunology*, *9*, 1-12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01782>
- Farrell, M., Pollard, J., Germanos, R., Buckley, N., Nielsen, S., Weier, M., ... Degenhardt, L. (2018). The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *18*(8). <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0814-x>
- Feliú, A., Bonilla del Río, I., Carrillo-Salinas, F. J., Hernández-Torres, G., Mestre, L., Puente, N., ... Guaza, C. (2017). 2-Arachidonoylglycerol Reduces Proteoglycans and Enhances Remyelination in a Progressive Model of Demyelination. *The Journal of Neuroscience*, *37*(35), 8385-8398. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2900-16.2017>
- Feliú, A., Moreno-Martet, M., Mecha, M., Carrillo-Salinas, F. J., De Lago, E., Fernández-Ruiz, J., & Guaza, C. (2015). A Sativex®-like combination of phytocannabinoids as a disease-modifying therapy in a viral model of multiple sclerosis. *British Journal of Pharmacology*, *172*(14), 3579-3595. <https://doi.org/10.1111/bph.13159>
- Fraguas-Sánchez, A. I., Fernández-Carballido, A. M., & Torres-Suárez, A. I. (2014). Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, *80*(3), 555-577.
- Franklin, R. J., & Ffrench-Constant, C. (2017). Regenerating CNS myelin - from mechanisms to experimental medicines. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*, 753-769. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.136>
- Franklin, R. J., & Goldman, S. A. (2015). Glia disease and repair—Remyelination. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *7*(7), 1-28. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020594>
- Fung, T. C., Olson, C. A., & Hsiao, E. Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*, *20*(2), 145-155. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>
- Gado, F., Digiaco, M., Macchia, M., Bertini, S., & Manera, C. (2018). Traditional Uses of Cannabinoids and New Perspectives in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Medicines*, *5*(3), 91-112. <https://doi.org/10.3390/medicines5030091>
- García-Merino, A. (2013). Endocannabinoid system modulator use in everyday clinical practice in the UK and Spain. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *13*, 9-13. <https://doi.org/10.1586/ern.13.4>
- González, C., & López, D. (2017). Revisión del tratamiento psicológico de la adicción al cannabis. *Salud y Drogas*, *17*(1), 15-26.
- Guida, F., Boccella, S., Belardo, C., Iannotta, M., Piscitelli, F., De Filippis, F., ... Maione, S. (2019). Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in vitamin D deficiency-mediated chronic pain. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.006>
- Gutierrez-Rojas, L., De Irala, J., & Martínez-González, M. A. (2006). Efectos del cannabis sobre la salud mental en jóvenes consumidores. *Revista de Medicina Universidad de Navarra.*, *50*(1), 3-10.
- Hedström, A. K., Bäärnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2011). Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *17*(7), 788-793. <https://doi.org/10.1177/1352458511399610>
- Hughes, A. M., Lucas, R. M., McMichael, A. J., Dwyer, T., Pender, M. P., van der Mei, I., ... Ponsonby, A. L. (2013). Early-life hygiene-related factors affect risk of central nervous system demyelination and asthma differentially. *Clinical and Experimental Immunology*, *172*(3), 466-474. <https://doi.org/10.1111/cei.12077>
- Ilyasov, A. A., Milligan, C. E., Pharr, E. P., & Howlett, A. C. (2018). The Endocannabinoid

- System and Oligodendrocytes in Health and Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00733>
- Kwong, B., Rua, R., Gao, Y., Flickinger, J., Wang, Y., Kruhlak, M. J., ... Lazarevic, V. (2017). T-bet-dependent NKp46 + innate lymphoid cells regulate the onset of T H 17-induced neuroinflammation. *Nature Immunology*, 18(10), 1117-1127. <https://doi.org/10.1038/ni.3816>
- Langford, R. M., Mares, J., Novotna, A., Vachova, M., Novakova, I., Notcutt, W., & Ratcliffe, S. (2013). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 260(4), 984-997. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6739-4>
- Liao, L., & Madersbacher, H. (Eds.). (2019). *Neurourology: Theory and Practice* (1.<sup>a</sup> ed.). [https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-94-017-7509-0\\_3](https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-94-017-7509-0_3)
- Mestre, L., Carrillo-Salinas, F. J., Mecha, M., Feliú, A., & Guaza, C. (2018). Gut microbiota, cannabinoid system and neuroimmune interactions: New perspectives in multiple sclerosis. *Biochemical Pharmacology*, 157, 51-66. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.037>
- Miyake, S., Kim, S., Suda, W., Oshima, K., Nakamura, M., Matsuoka, T., ... Yamamura, T. (2015). Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species belonging to clostridia XIVa and IV Clusters. *PLOS ONE*, 10(9), 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137429>
- Muraro, P. A., Martin, R., Mancardi, G. L., Nicholas, R., Sormani, M. P., & Saccardi, R. (2017). Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 13(7), 391-405. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.81>
- Navarrete, C., Carrillo-Salinas, F., Palomares, B., Mecha, M., Jiménez-Jiménez, C., Mestre, L., ... Muñoz, E. (2018). Hypoxia mimetic activity of VCE-004.8, a cannabidiol quinone derivative: Implications for multiple sclerosis therapy. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 1-19. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1103-y>
- Olsson, T., Barcellos, L. F., & Alfredsson, L. (2017). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 13(1), 26-36. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.187>
- Pertwee, R. G. (2015). Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. En R. Pertwee (Ed.), *Endocannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology*. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_1)
- Porrás-Betancourt, M., Núñez-Orozco, L., Plascencia-Álvarez, N. I., Quiñones-Aguilar, S., & Suari-Suárez, S. (2007). Esclerosis múltiple. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 8(1), 57-66.
- Rahimi, A., Faizi, M., Talebi, F., Noorbakhsh, F., Kahrizi, F., & Naderi, N. (2015). Interaction between the protective effects of cannabidiol and palmitoylethanolamide in experimental model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *Neuroscience*, 290, 279-287. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.030>
- Ramos, J. A. (Ed.). (2017). *EFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOIDES*. <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/EFECTOS-TERAP%C3%89UTICOS-DE-LOS-CANNABINOIDES.pdf>
- Reich, D. S., Lucchinetti, C. F., & Calabresi, P. A. (2018). Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 378(2), 169-180. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>
- Ribeiro, R., Yu, F., Wen, J., Vana, A., & Zhang, Y. (2013). Therapeutic potential of a novel cannabinoid agent CB52 in the mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience*, 254, 427-442. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.09.005>
- Rousseaux, C., Thuru, X., Gelot, A., Barnich, N., Neut, C., Dubuquoy, L., ... Desreumaux, P.

- (2007). *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nature Medicine*, *13*(1), 35-37. <https://doi.org/10.1038/nm1521>
- Salzer, J., Hallmans, G., Nyström, M., Stenlund, H., Wadell, G., & Sundström, P. (2013). Smoking as a risk factor for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *19*(8), 1022-1027. <https://doi.org/10.1177/1352458512470862>
- Schlienz, N. J., & Lee, D. C. (2018). Co-use of cannabis, tobacco, and alcohol during adolescence: policy and regulatory implications. *International Review of Psychiatry*, *30*(3), 226-237. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1465399>
- Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (Ed.). (2009). *Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides*. Madrid, España. <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/actualizacion-potencial-terapeutico-cannab.pdf>
- Suero-García, C., Martín-Banderas, L., & Holgado, M. A. (2015). Neuroprotective Effect of Cannabinoids in Neurodegenerative Diseases. *Ars Pharmaceutica*, *56*(2), 77-87.
- Syed, Y. Y., McKeage, K., & Scott, L. J. (2014). Delta-9-Tetrahydrocannabinol/cannabidiol (Sativex®): A review of its Use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis. *Drugs*, *74*(5), 563-578. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0197-5>
- Tomas-Roig, J., Wirths, O., Salinas-Riester, G., & Havemann-Reinecke, U. (2016). The Cannabinoid CB1/CB2 Agonist WIN55212.2 Promotes Oligodendrocyte Differentiation In Vitro and Neuroprotection During the Cuprizone-Induced Central Nervous System Demyelination. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, *22*(5), 387-395. <https://doi.org/10.1111/cns.12506>
- Walker, O., Holloway, A., & Raha, S. (2019). The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. *Journal of Ovarian Research*, *12*(3), 53-57. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0478-9>
- Zhou, J., Noori, H., Burkovskiy, I., Lafreniere, J. D., Kelly, M., & Lehmann, C. (2019). Modulation of the endocannabinoid system following central nervous system injury. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(2), 388-400. <https://doi.org/10.3390/ijms20020388>