

I. Martínez-Gras¹
J. Hoecnika²
E. Pérez-Hernández⁴
R. Rodríguez-Jiménez²
G. Ponce²
M. A. Jiménez-Arriero²
J. Ramos-Atance³
T. Palomo²
G. Rubio¹

Sistema endocannabinoide y polimorfismos del gen CNR1 en la esquizofrenia y los trastornos adictivos

¹ Servicio de Salud Mental de Retiro
Madrid

² Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Doce de Octubre
Madrid

³ Departamento de Bioquímica
Universidad Complutense
Madrid

⁴ Departamento de Psicología Básica II
Universidad Complutense
Madrid

La esquizofrenia presenta una alta comorbilidad con los trastornos adictivos, siendo el cannabis una de las sustancias más frecuentemente consumidas por estos pacientes. En los últimos años hemos asistido al descubrimiento del sistema endocannabinoide, conociéndose que las acciones centrales de los endocannabinoides se vehiculan a través de los receptores cerebrales de tipo 1 (CB1) codificados por el gen CNR1. El sistema endocannabinoide interviene en una gran cantidad de procesos cerebrales a través de su interacción con otros sistemas de neurotransmisión, encontrándose implicado a su vez en la neurobiología de la esquizofrenia y de los trastornos adictivos. La investigación genética en los últimos años se ha dirigido en pacientes con estos trastornos psiquiátricos al estudio de marcadores polimórficos de genes candidatos, entre ellos el gen CNR1. En esta revisión se describen los estudios realizados con el gen CNR1 en ambos trastornos.

Palabras clave:
Cannabis. CNR1. Esquizofrenia. Adicciones.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(2):122-129

Endocannabinoid system and CNR1 gene polymorphisms in schizophrenia and addictive disorders

Substance abuse is the most prevalent comorbid psychiatric condition associated with schizophrenia. Cannabis is a drug frequently used for schizophrenic patients. In the last decades the endocannabinoid system and their endogenous ligands have been discovered. Endogenous cannabinoids act in the brain on cannabinoid CB1 receptor. On the other hand this system may be involved in several brain functions through neuromodulation dopaminergic and other neurotransmitter system involved in schizophrenic and substance abuse disorders. Advances of genetic research have addressed the focus on the search of

candidate genes for both disorders. In this review we have summarized the studies published about the CNR1 gene on schizophrenia and substance abuse disorders.

Key words:
Cannabis. CNR1. Schizophrenia. Addictions.

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Mecanismos de acción del sistema cannabinoide

El término cannabinoide describe un grupo de compuestos que tienen una estructura carbocíclica con 21 carbonos y entre los que se incluyen sus análogos y los productos procedentes de su transformación. Entre los constituyentes de *Cannabis sativa* se han descrito más de 60 cannabinoides diferentes. Entre ellos, el de mayor potencia psicoactiva es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC o THC), por lo que ha sido ampliamente estudiado respecto a su actuación sobre el cerebro. Otros cannabinoides presentes en la planta y que también han sido estudiados son el Δ^8 -THC, que tiene un perfil farmacológico muy parecido al del Δ^9 -THC, pero sólo aparece en algunas variedades de la planta y su concentración es muy pequeña en comparación con la del Δ^9 -THC. Los (-) transisómeros del Δ^9 -THC y del Δ^8 -THC son los que tienen actividad farmacológica y son los que aparecen normalmente en la planta¹. El cannabinol (CBN) también tiene propiedades psicoactivas, entre las que se encuentran las relacionadas con los estímulos discriminativos del THC². Su actividad psicoactiva en animales representa, aproximadamente, una décima parte de la descrita para el THC. Sin embargo, los resultados obtenidos en humanos son bastante contradictorios. El cannabidiol (CBD) es un cannabinoide prácticamente desprovisto de propiedades psicoactivas. Entre las características farmacológicas atribuidas al THC, la única que parece compartir el CBD es la actividad anticonvulsivante, aunque posiblemente los mecanismos de actuación sean diferentes. Recientemente se ha atribuido al CBD un papel neuroprotector al comprobar su actuación como antioxidante frente a los efectos oxidativos producidos en las neuronas por la liberación de glutámico³. El CBD ha sido relacionado desde hace mucho tiempo con el sistema inmu-

Correspondencia:
Isabel Martínez-Gras
Servicio de Salud Mental de Retiro
Doctor Castelo, 60
28007 Madrid
Correo electrónico: an.leon@telefonica.net

ne, habiéndose observado que suprime la producción de anticuerpos en cultivos celulares de bazo de ratón⁴.

Las propiedades hidrófobas de los cannabinoides exógenos hicieron pensar durante largo tiempo que su mecanismo de acción se producía a través de la interacción con los componentes lipídicos de la membrana celular, de forma que desorganizarían la fase lipídica produciendo un aumento de la fluidez de la membrana plasmática⁵. Esta idea cambió a partir de la caracterización farmacológica del receptor CB1 en 1988 en cerebro y nervios periféricos de diversos animales (rata, mono, cerdo de guinea)⁶ y en humanos⁷ y del receptor CB2 en 1993 en bazo de rata y en una línea leucémica humana⁸.

El descubrimiento de estos receptores estimuló la investigación en búsqueda de su ligando natural. Esta sustancia fue aislada del cerebro de cerdo en 1992⁹, comprobándose que su estructura química difería de los cannabinoides extraídos de *Cannabis sativa*. Su estructura corresponde a un derivado de los ácidos grasos relacionado con las prostaglandinas. A este ligando endógeno se le denominó anandamida y presenta una alta afinidad por los receptores CB1 y comparte muchas de las acciones del THC. Se ha identifica-

do en cerebro y en tejidos periféricos de humanos y de rata. Desde entonces se han aislado otros ligandos endógenos similares como el 2-araquidonil glicerol^{10,11} y el 2-araquidonil gliceril éter¹². Ambos endocannabinoides producen en ratón los mismos efectos que el THC, pero su intensidad es inferior, lo que indica que podrían actuar como agonistas parciales del receptor. Otras sustancias relacionadas con la anandamida, que se han comportado como agonistas parciales de CB1 pero de menor eficacia, son el homo y linolenil-etanolamida y los 7,10,13,16-docosatreneil-etanolamida¹³, lo que sugiere la posibilidad de la existencia de un sistema endocannabinoide con un mayor número de receptores y de ligandos endógenos relacionados con la anandamida. Los cannabinoides ejercen sus efectos a través de la interacción con sus receptores específicos CB1 y CB2.

Parece que tanto la anandamida como sus receptores se localizan en la membrana lipídica neuronal y que actúan como neuromoduladores a través de proteínas G intracelulares controlando el adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) y el intercambio de los iones Ca^{2+} y $K^{+14,15}$ (fig. 1). Este sistema puede tener importantes interacciones con otros neurotransmisores, incluyendo a los sistemas gabaérgico¹⁶, opioi-

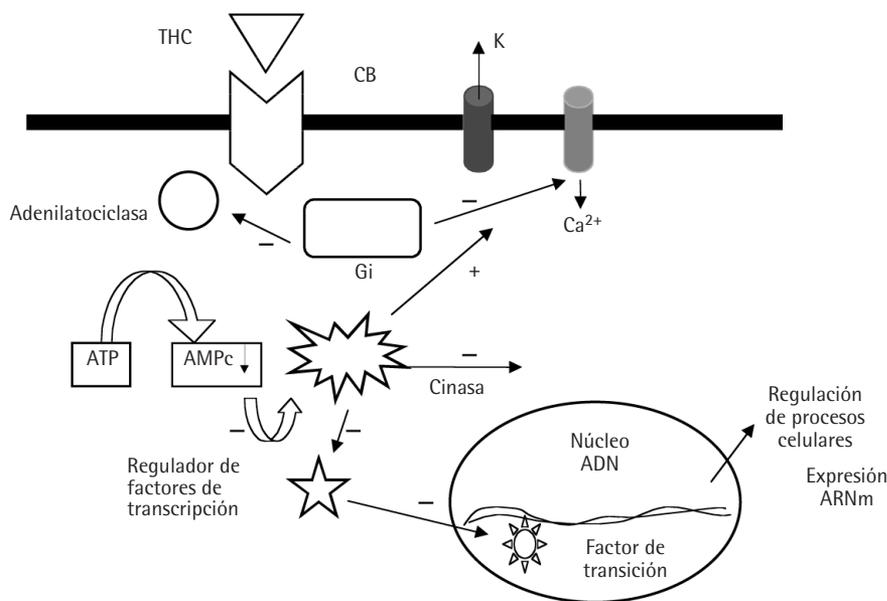


Figura 1 Mecanismo de actuación del receptor CB1. El receptor cannabinoide tipo 1 (CB1) posee una naturaleza proteica, encontrándose acoplado a la adenilato ciclasa por una proteína Gi, por lo que la actuación de los cannabinoides suele conducir a una disminución de los niveles de AMPc. Este nucleótido cíclico activa algunas cinasas; la caída de sus niveles disminuirá la fosforilación de los sustratos de estas enzimas. Es el caso de algunos canales de K^{+} , que son fosforilados por estas cinasas; su defosforilación conduce a un aumento de la conductancia. Esto disminuye la despolarización de la membrana y reduce la liberación del neurotransmisor presente en la terminal presináptica. Otras cinasas dependientes de AMPc participan en la modificación de la expresión genética al actuar sobre otros factores de transcripción que regulan la expresión del ARNm para determinadas proteínas. La utilización por los cannabinoides de los mecanismos de transcripción celular puede producir una modificación de la expresión genética, lo que podría conducir a una «cronificación» de determinadas actividades metabólicas. Modificado de Ramos Atance JA y Fernández Ruiz J, 1999. THC: tetrahidrocannabinol; CB: receptor cannabinoide; K^{+} : ión potasio; Ca^{2+} : ión calcio; Gi: proteína Gi; ATP: adenosintrifosfato; AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

de¹⁷⁻¹⁹, monoaminérgico^{20,21}, glutamatérgico²²⁻²⁴, colinérgico²⁵ y eje adrenohipofisario^{26,27}. En concreto, el THC media el aumento de dopamina en el núcleo *accumbens* y en la corteza prefrontal^{28,29}. Este efecto, que es compartido con otras sustancias susceptibles de abuso, podría constituir el sustrato de las propiedades reforzadoras y de su uso con fines recreativos.

Distribución de los receptores cannabinoides

El receptor CB1 ha sido localizado en diversas regiones del sistema nervioso central, en terminaciones nerviosas periféricas y en los testículos³⁰. En el cerebro se distribuye en la corteza cerebral, áreas límbicas (incluyendo hipocampo y amígdala), ganglios basales, cerebelo, tálamo y tronco cerebral³¹⁻³³ (tabla 1). La distribución de los receptores cannabinoides se correlaciona bien con alguno de los efectos farmacológicos producidos por estos compuestos. En la práctica se puede considerar que todos los efectos producidos por los cannabinoides a nivel central están mediados por el receptor CB1.

La anandamida se ha identificado en cerebro y en tejidos periféricos de rata y de humanos. En ambas especies se distribuye por hipocampo, estriado y cerebelo, regiones ricas en CB1, así como en tálamo, en donde la expresión del receptor es más baja. También aparece en bazo, donde hay altos niveles del receptor CB2. Pequeñas cantidades de anandamida se han detectado en corazón humano y en piel de rata y en trazas en suero, plasma y líquido cefalorraquídeo humanos³⁴.

Los endocannabinoides no presentan el mismo patrón de distribución en el cerebro que los receptores CB1³³, si bien existen regiones como la médula espinal y tronco cerebral,

donde los niveles relativamente altos de endocannabinoides contrastan con una baja densidad de receptores CB1, o en cerebelo, donde la densidad de receptores es alta pero los niveles de endocannabinoides son bajos, desconociéndose hasta el momento la razón de estas diferencias (tabla 1).

Localización genómica del gen CNR1

El gen CNR1 que codifica que el receptor CB1 está localizado en el cromosoma 6q14-q15³⁵. Este gen tiene, al menos, cuatro exones³⁶. Estudios recientes han revelado que existe una expresión diferencial en el sistema nervioso central de cinco ARNm, siendo más abundantes los mensajeros que expresan el exón uno. Se han identificado, además, dos sitios alternativos para el inicio de la transcripción situados en el exón 1 y 3, respectivamente. La secuencia de inicio de la transcripción del exón 1 presenta más actividad que la situada en el exón 3. Estos datos son consecuentes con la relativamente alta abundancia de las variantes Cb1A, Cb1B, Cb1C y Cb1D, que contienen el exón 1, frente a la baja abundancia de la isoforma Cb1E, para la cual parece usarse el sitio de inicio de la transcripción del exón 3³⁶.

El gen CNR1 presenta varios polimorfismos a lo largo de toda su secuencia. Muchos de ellos han sido utilizados, como veremos más adelante, para el estudio de la implicación del sistema endocannabinoide en diversas patologías.

SISTEMA CANNABINOIDE Y ESQUIZOFRENIA

Respuestas psicológicas al cannabis

Se sabe que el consumo de cannabis produce efectos mentales adversos en una alta proporción de consumidores. Muchos de esos efectos son dependientes de la dosis, aunque los síntomas adversos pueden agravarse por factores constitucionales como la edad, rasgos de personalidad y vulnerabilidad a padecer un trastorno mental³⁷. De forma teórica el cannabis puede precipitar psicosis de diversas maneras, desde cuadros de psicosis tóxicas orgánicas autolimitados a cuadros de psicosis crónicas con el consumo mantenido, llegándose a plantear que su uso podría constituir un factor de riesgo para un trastorno psiquiátrico mayor como la esquizofrenia³⁸⁻⁴⁹.

En lo que existe un consenso prácticamente generalizado es en que el consumo de cannabis se asocia con una mayor frecuencia de recaídas psicóticas y con una exacerbación de la sintomatología esquizofrénica⁵⁰, sobre todo en los consumidores importantes, los llamados consumidores pesados en la literatura médica.

Esquizofrenia y consumo de cannabis

La explicación biológica que se ha dado a la relación entre cannabis y esquizofrenia es la siguiente: el THC se com-

Tabla 1		Localización de los endocannabinoides y de los receptores CB1 en diversas regiones cerebrales		
Región cerebral	Anandamida	2-araquidilglicerol	Receptores CB1	
Médula espinal	+++	++++	++	
Tronco cerebral	++++	+++++	++	
Mesencéfalo	++	++	++	
Cerebelo	+	++	+++++	
Diencefalo	+	+	+++	
Hipocampo	+++	+++++	++++	
Núcleos límbicos	++	++++	++	
Cuerpo estriado	+++	++++	++++	
Corteza cerebral	+	++	++	

Anandamida (pmoles/g tejido): + (<20), ++ (20-40), +++ (40-60 >), ++++ (60-80), +++++ (80). 2-AG (nmoles/g tejido): + (<3), ++ (3-6), +++ (6-9), ++++ (9-12), +++++ (>12). Receptor CB1 (fmol/mg tejido): + (<250), ++ (250-500), +++ (500-750), ++++ (750-1.000), +++++ (>1.000). CB1: receptor cannabinoide tipo 1. Tomada Bisogno et al., 1999.

porta como un agonista dopaminérgico que actúa sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico, tuberoinfundibular y nigroestriatal⁵¹. Según la hipótesis dopaminérgica, la esquizofrenia se debe a fallos en el sistema dopaminérgico y de otros neurotransmisores implicados⁵². Como se conoce, el efecto antipsicótico de los neurolepticos se debe al bloqueo de los receptores dopaminérgicos. Este bloqueo puede ser contrarrestado bien por un aumento de la dopamina, bien por la intervención de un agonista como el THC. De esta manera el consumo de cannabis provocaría exacerbaciones o recaídas psicóticas. El THC desbloquea los receptores de dopamina en las áreas anteriormente establecidas, anulando la acción de los neurolepticos. Mailleaux y Vanderhaeghen⁵³ describen la regulación al alza de los receptores cannabinoides en el putamen y caudado de la rata, mediado por los receptores *N*-metil-D-aspartato. Esto indicaría una relación del sistema cannabinoide no sólo en el sistema dopaminérgico mesolímbico, sino también en el glutamatérgico.

Otro aspecto a considerar es que el consumo de cannabis se realiza para paliar los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos, pero teniendo en cuenta que los cannabinoides disminuyen los niveles plasmáticos de antipsicóticos, provocarían un efecto psicotizante.

Receptor CB1 y esquizofrenia

Dadas las relaciones encontradas en el ámbito clínico entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia, la modulación del sistema cannabinoide sobre los sistemas de neurotransmisión implicados en la neurobiología de la esquizofrenia, en especial sobre el sistema dopaminérgico, así como la relación neuroanatómica existente entre los receptores cannabinoides y las vías dopaminérgicas, la investigación básica

se ha dirigido al estudio de las relaciones entre el sistema cannabinoide y la esquizofrenia.

Como ya hemos mencionado, el receptor CB1 está codificado por el gen CNR1³⁵, habiéndose estudiado dos polimorfismos en pacientes esquizofrénicos: el SNP 1359G/A^{54,55} y el microsatélite (AAT)_n⁵⁶, que está localizado en el extremo 3'UTR del gen.

Los estudios existentes que han intentado demostrar la asociación de variaciones de este gen con la esquizofrenia se describen en la tabla 2.

Dawson en 1995 describió el primer estudio de asociación realizado en un grupo de 131 esquizofrénicos frente a 103 sujetos control de población caucasiana en el que no se encontró asociación entre el polimorfismo (AAT)_n y la esquizofrenia⁵⁶. En el estudio realizado en población china, en 127 sujetos esquizofrénicos y 146 controles, Tsai et al. tampoco encontraron asociación entre los diferentes alelos del polimorfismo (AAT)_n del gen CNR1 y la esquizofrenia⁵⁷. En la serie de Leroy et al. en población francesa caucasiana se estudió el polimorfismo 1359G/A en 102 sujetos con esquizofrenia y 63 controles⁵⁸. No encontraron diferencias en la distribución alélica y genotípica, señalando una tendencia a la asociación en la distribución alélica en los pacientes con abuso de sustancias frente a los no consumidores, que consistía en una disminución de la frecuencia para el alelo 1359G en no consumidores. Ujike et al. describieron que el microsatélite (AAT)_n, pero no el SNP 1359G/A del gen CNR1, se asociaba de forma significativa con el subtipo hebefrénico en una muestra de 121 sujetos con esquizofrenia comparados con 148 controles de población japonesa⁵⁹. Nuestro grupo en un estudio realizado recientemente (en prensa) en una muestra de 131 sujetos esquizofrénicos y 115 controles hemos encontra-

Tabla 2		
Estudios de polimorfismos de CNR1 en sujetos esquizofrénicos		
Referencias	Muestra	Comentarios
Dawson et al., 1995	Población caucasiana 131 esquizofrénicos 103 controles	No encuentran asociación entre polimorfismo (AAT) _n y esquizofrenia
Tsai et al., 2000	Población china 127 esquizofrénicos 146 controles	No encuentran asociación entre polimorfismo (AAT) _n y esquizofrenia
Leroy, et al., 2001	Población francesa caucasiana 102 esquizofrénicos (42 consumidores y 60 no consumidores) 63 controles	Estudian el polimorfismo 1359G/A. Encuentran menor frecuencia del alelo 1359G en el grupo de no consumidores
Ujike et al., 2002	Población japonesa 121 pacientes esquizofrénicos 148 controles	Describen que el polimorfismo (AAT) _n pero no el 1359G/A del gen CNR1 se asocian de forma significativa con el subtipo hebefrénico

do diferencias significativas al comparar las frecuencias para los alelos del microsatélite (AAT)n cuando se comparan esquizofrénicos no consumidores de sustancias de abuso y población control (datos no publicados). Finalmente tenemos que considerar que los hallazgos negativos en la asociación de un determinado polimorfismo podrían no excluir un *locus* determinado como un todo, ya que es posible que variantes adicionales de ese *locus* puedan influir en la patogénesis de la esquizofrenia.

SISTEMA CANNABINOIDE Y TRASTORNOS ADICTIVOS

Diversos hechos apoyan la contribución del gen CNR1 en la vulnerabilidad a los trastornos adictivos. Este receptor se encuentra ampliamente distribuido en regiones cerebrales relacionadas con la recompensa y con la «memoria» del consumo, incluyendo el hipocampo, el núcleo caudado y la corteza cerebral⁶⁰⁻⁶². En relación con la adicción se ha observado una colocalización de los receptores CB1 y dopaminérgicos en la misma sinapsis cerebral⁶⁰. Los receptores CB1 median la recompensa de los componentes activos de la marihuana. También modulan la neurotransmisión dopaminérgica en los circuitos cerebrales de recompensa de otras sustancias de abuso⁶³. Ratones *knockout* (KO) para este receptor o ratones tratados con antagonistas presentan un menor efecto reforzador para diversas sustancias adictivas, incluyendo cannabinoides, morfina, nicotina y etanol^{63,66}.

Estudios realizados en sujetos afectados de diversas adicciones apoyan, por otro lado, la contribución de varios polimorfismos del gen CNR1 a la vulnerabilidad para el abuso de sustancias (tabla 3).

El microsatélite de (AAT)n del gen CNR1 ha sido estudiado en grupos de población pertenecientes a diferentes etnias y en poblaciones de pacientes afectados de diferentes adicciones con resultados controvertidos. Comings et al.⁶⁷ hipotetizaron que variantes de este gen podrían asociarse con una susceptibilidad para el abuso de alcohol o dependencia de drogas. Encontraron en una muestra de sujetos caucásicos no hispánicos una asociación significativa entre el genotipo de alelos largos ($\geq 5/\geq 5$) de este polimorfismo con diferentes tipos de dependencia (cocaína, anfetaminas y cannabis) y con el uso de drogas por vía intravenosa, pero no con las variables relacionadas con el abuso/dependencia de alcohol.

Este mismo grupo también encontró una asociación significativa entre el número de repeticiones del triplete y la onda P300, que se encuentra relacionada con el abuso de sustancias⁶⁸. Li et al. intentaron replicar los hallazgos de Comings en una muestra de población china dependiente de opiáceos, no encontrando evidencias de que el polimorfismo (AAT)n del gen CNR1 confiriera susceptibilidad para el abuso de heroína⁶⁹. Tampoco el estudio realizado por Covault et al. en dos muestras de sujetos euroamericanos (EA) y afro-

Tabla 3

Estudios de polimorfismos de CNR1 en sujetos con trastornos adictivos

Polimorfismos CNR1	Población	Referencia
AAT microsatélite	Caucasiana no hispánica	Comings et al., 1997
AAT microsatélite	Caucasiana	Jhonson et al., 1997
AAT microsatélite	China	Li et al., 2000
AAT microsatélite	Caucasiana	Heller et al., 2001
SNP 1359 G → A		
Thr 453 Thr		
AAT microsatélite	Euroamericana	Covault et al., 2001
	Afroamericana	
SNP 1359 G → A; Thr 453 Thr	Caucasiana	Schmidt et al., 2002
SNP rs2023239 (hCV11600616)	Euroamericana	Zhang et al., 2004
	Afroamericana	
Haplotipo TAG (rs806379	Euroamericana	
[hCV1652584] = T,	Afroamericana	
rs1535255 [hCV8943758] = A,	Japonesa	
rs2023239[hCV11600616] = G	Euroamericana	
Haplotipo (rs754387		
(hCV9662507) = C		
y rs180619(hCV15841551) = C)		

americanos (AA) dependientes de alcohol o drogas frente a controles encontró diferencias en las frecuencias alélicas para este polimorfismo⁷⁰. Heller et al. en el trabajo realizado en población caucásica adicta a drogas por vía intravenosa, estudiaron el polimorfismo (AAT)n y el polimorfismo nucleótido simple (SNP) 1359G/A, no encontrando asociación con el consumo de drogas⁷¹. Schmidt et al. también estudiaron este SNP en una muestra de 121 alcohólicos graves de población alemana caucásica y 136 controles no alcohólicos⁷². Encontraron una mayor frecuencia del 1359A en el grupo de sujetos alcohólicos y una mayor frecuencia del genotipo A/A en sujetos con historia de delirium alcohólico, por lo que sugirieron que la presencia del genotipo CNR1 1359 A/A podría conferir una vulnerabilidad al delirium en el síndrome de abstinencia alcohólico. Zhang et al. en el estudio realizado en sujetos polidependientes EA (n = 169), AA (n = 85) y japoneses dependientes de alcohol (n = 285) comparado con controles (n = 322, n = 212 y n = 463, respectivamente) encuentran una fuerte asociación del haplotipo TAG (rs806379 [hCV1652584] = T; rs1535255 [hCV8943758] = A; rs2023239 [hCV11600616] = G]) tanto para las muestras de EA y AA polidependientes, así como para la muestra de población japonesa de dependientes de alcohol. Este mismo estudio también encuentra una asociación del haplotipo 1359A/3813A/4894G del exón 4 en sujetos AA frente a controles, pero no así entre sujetos EA. Asimismo encuentran una asociación en sujetos dependientes frente a controles EA, pero no en AA, con el haplotipo (rs754387 [hCV9662507] = C y rs180619 [hCV15841551] = C) localizado en la región 5' del gen CNR1. También para ambas poblaciones de EA y AA este mismo estudio describe una asociación de las frecuen-

cias alélicas en sujetos dependientes para el polimorfismo rs2023239 (hCV116000616) en el extremo 3' del intrón 2 de este mismo gen.

Este estudio es un ejemplo de cómo la utilización de haplotipos puede aumentar el poder de los análisis estadísticos y la consecuente detección de asociaciones entre variaciones de un gen y un fenotipo o rasgo determinado. En cualquier caso, CB1 es uno de los receptores neuromoduladores en el sistema nervioso central de los más abundantes y las relaciones genotipo/fenotipo observadas pueden deberse a diferentes niveles/patrones de expresión que a su vez alterarían los niveles de dopamina en la sinapsis.

Datos procedentes de nuestro grupo (datos no publicados) en el que se comparan 58 sujetos esquizofrénicos no consumidores frente a 78 policonsumidores en población española no encuentran asociación entre el polimorfismo (AAT)n tipo microsatélite y la dependencia de sustancias.

CONCLUSIONES

Así pues, las relaciones encontradas hasta el momento entre el sistema endocannabinoide y la esquizofrenia hacen pensar que, en al menos algunos subtipos de esquizofrenia, podría existir una disfunción de este sistema. Por otro lado también parece demostrada la asociación de variantes del gen CNR1 con sujetos dependientes para diversas sustancias. Este hecho podría estar relacionado con la posibilidad de que la implicación del gen CNR1 en la vulnerabilidad a la adicción sea común a las sustancias susceptibles de abuso. Finalmente, el hecho de que el sistema endocannabinoide ejerza una acción neuromoduladora sobre el dopaminérgico, implicado tanto en la neurobiología de la esquizofrenia como de las adicciones, apoyaría la hipótesis de que en al menos en algunos sujetos esquizofrénicos vulnerables al consumo de sustancias presentarían diferencias genéticas relacionadas con variaciones el gen CNR1 que les confieran una mayor susceptibilidad al abuso.

BIBLIOGRAFÍA

- Mechoulam R, Devane WA, Glaser R. Cannabinoid geometry and biological activity. En: Bartke A, Murphy LL, editores. *Marihuana/cannabinoids: neurobiology and neurophysiology*. Biochemistry and physiology of substance abuse. Vol IV. Boca Ratón: CRC Press, 1992; p. 1-34.
- Jarbe TUC, Mathis DA. Dissociative and discriminative stimulus functions of cannabinoids/cannabimimetics. En: Bartke A, Murphy LL, editores. *Marihuana/cannabinoids: neurobiology and neurophysiology*. Biochemistry and physiology of substance abuse. Vol IV. Boca Ratón: CRC Press, 1992; p. 459-524.
- Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (Δ^9)-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8268-73.
- Baczynsky WOT, Zimmerman AM. Effects of (Δ^9)-tetrahydrocannabinol, cannabiniol and cannabidiol on the immune system in mice. II. *In vitro* investigation using cultured mouse splenocytes. *Pharmacol* 1983;26:12-9.
- Makriyannis A. The role of cell membranes in cannabinoid activity. En: Pertwee RG, editor. *Cannabinoid receptors*. London: Academic Press, 1995; p. 87-115.
- Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988;34:605-13.
- Felder CC, Briley EM, Axelrod J, Simpsom JT, Mackie K, Devane WA. Anandamide, an endogenous cannabimimetic eicosanoid, binds to the cloned human cannabinoid receptor and stimulates receptor-mediated signal transduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7656-60.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61-5.
- Devane WA, 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;258:1046-949.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz NE, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine, gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol* 1995;50:83-90.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane A, Shinoda A, Itoh K, et al. 2-araquidonylglycerol: a possible endogenous cannabinoid ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 215:89-97.
- Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, et al. Arachidonyl glyceryl ether an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *PNAS* 2001;98:3662-5.
- Di Marzo V, Melck DM, Bisogno T, de Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuro-modulatory action. *Trends Neurosci* 1998;2:521-8.
- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol. Ther* 1997;74:129-80.
- Howlett AC, Mukhopadhyay S, Howlett AC, Mukhopadhyay S. Cellular signal transduction by anandamide and 2-arachidonylglycerol. *Chem Phys Lipids* 2000;108:53-70.
- Pertwee RG. The central neuropharmacology of psychotropic cannabinoids. En: Balfour OKJ, editor. *Psychotropic drugs of abuse*. New York: Pergamon Press, 1990; p. 335-429.
- Vela G, Ruiz Gayo M, Fuentes JA. Anandamide decreases naloxone-precipitated withdrawal signs in mice chronically treated with morphine. *Neuropharmacol* 1995;34:665-8.
- Thorat SN, Bhargava HN. Evidence for a bidirectional cross-tolerance between morphine and D 9-tetrahydrocannabinol in mice. *Eur J Pharmacol* 1994;260:5-13.
- Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernández Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and Biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20: 287-94.
- Sakurai Y, Ohta H, Shimazoe T, Cataoka Y, Fujiwara M. Delta-9-tetrahydrocannabinol elicit ipsilateral circling behaviour in rats with unilateral nigral lesions. *Life Sci* 1985;37:2181-5.
- Kramer J, Ben-David M. Prolactin suppression by (-) D 9-tetrahydrocannabinol (THC): involvement of serotonergic and dopaminergic pathways. *Endocrinology* 1978;103:452-8.

22. Shen M, Piser TM, Sheybold US, Thayer SA. Cannabinoid receptor agonist inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal cultures. *J Neurosci* 1996;16:4322-34.
23. Shen M, Thayer SA. Δ^9 -tetrahydrocannabinol acts a partial agonist to modulate glutamatergic synaptic transmission between rat hippocampal neurons in culture. *Mol Pharmacol* 1999;55:8-13.
24. Shen M, Thayer SA. Cannabinoid receptor agonists protect cultured rat hippocampal neurons from excitotoxicity. *Mol Pharmacol* 1998;54:459-62.
25. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997;388:773-8.
26. Kubena RIC, Perhack JC, Barry H. Corticosterone elevation mediated centrally by Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rats. *Eur J Pharmacol* 1971;14:89-92.
27. Rodríguez de Fonseca FA, Fernández-Ruiz TI, Eldridge TC, Steger RVV, Bartke A, Murphy LL. Effects of the delta-9-tetrahydrocannabinol on the adrenal medullary function: evidence of an acute effect and development of tolerance in chronic treatments. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:593-8.
28. Chen JP, Paredes W, Li J, Smith D, Lowinson J, Gardner EL. Delta-9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology* 1990;102:156-62.
29. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ_1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997;276:2048-50.
30. Herkenham M, Lynn AB, de Costa BR, Richfield EK. Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat brain. *Brain Res* 1991;548:267-74.
31. Herkenham M, Lynn AB, Jhonson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative *in vitro* autoradiographic study. *J Neurosci* 1991b;11:563-83.
32. Breivogel CS, Sim CJ, Childers SR. Regional differences in cannabinoid receptor/G-protein coupling in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:1632-42.
33. Bisogno T, Berrendero F, Ambrosino G, Cebeira R, Ramos JA, Fernández-Ruiz J, et al. Brain regional distribution of endocannabinoids: implications for their biosynthesis and biological function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;256:377-80.
34. Felder C, Glass M. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1993;38:179-200.
35. Hoehe MR, Caenazzo L, Martínez MM, Hsieh WY, Modi VS, Gershon ES, et al. Genetic and physical mapping of the human cannabinoid receptor gene to chromosome 6q14-q15. *New Biol* 1991;3:880-5.
36. Zhang PW, Ishiguro H, Ohtsuki T, Hess J, Carillo F, Walther D, et al. Human cannabinoid receptor 1:5'exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Mol Psychiatry* 2004;1-16.
37. Grispoon L, Bakalar JB. Marihuana. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, editores. *Substance Abuse. A Comprehensive Textbook*, 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997; p.199-206.
38. Van Os J, Back M, Hanssen M, Bijl RV, de Graff R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-27.
39. Arseneault LL, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-3.
40. Arseneault L L, Cannon M, Witton BS, Murray RB. Casual association between cannabis and psychosis:examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004;184:110-7.
41. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 2002;325:1195-8.
42. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325:1199-201.
43. Weiser M, Knobler HY, Noy S, Kaplan Z. Clinical characteristics of adolescent later hospitalized for schizophrenia. *Am J Med Genetics* 2002;114:949-55.
44. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2002;33:15-21.
45. Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:501-6.
46. Smit F, Bolier L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction* 2004;99:425-30.
47. Rey JM, Martín A, Krabman P. Is the party over? Cannabis and juvenile psychiatric disorders: the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1194-204.
48. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Reigberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;26:1483-6.
49. Andreasson S, Allebeck P, Rydberg U. Schizophrenia in users and no users of cannabis. A longitudinal study in Stockholm county. *Acta Psychiat Scand* 1989;79:505-10.
50. Johns A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry* 2001;178:116-22.
51. Gardner EL, Lowinson JH. Marijuana's interaction with brain reward system: update 1991. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;40:571-80.
52. McKena PJ. Pathology, phenomenology and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987;151:288-301.
53. Mailleux, Vanderhaeghen JJ. Distribution of neuronal cannabinoid receptors in the adult rat brain: a comparative receptor binding radioautography and *in situ* hybridization histochemistry. *Neuroscience* 1992;48:655-68.
54. Cao Q, Martínez M, Zhang J, Sanders AR, Badner JA, Crauchick A. Suggestive evidence for a Schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics* 1997;43:1-8.
55. Caenazzo L, Hoehe MR, Hsieh WT, Berrettini, WH Bonner TI, Gershon ES. HindIII identifies a two allele DNA polymorphism of the human cannabinoid receptor gene (CNR). *Nucl Acids Res* 1991;19:4798.
56. Dawson E. Identification of a polymorphic triplet repeat marker for the brain cannabinoid receptor gene: use in linkage and association studies. *Psychiatric Genet* 1995;5:850(S50-1).
57. Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatric Genet* 2000;10:149-51.

58. Leroy S, Griffon N, Bourdel MG, Olié JO, Poirier MF, Krebs MO. Schizophrenia and cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single base polymorphism in coding exon. *Am J Med Genet* 2001;105:749-52.
59. Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M, et al. CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7:515-8.
60. Herkenham M, Lynn AB. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1932-6.
61. Herkenham M, Lynn AB, Jhonson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neuroscience* 1991;11:563-83.
62. Matsuda A, Bonner TI, Lolait SJ. Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. *J Comp Neurol* 1993;327:535-50.
63. Ledent C, Valverde O, Cossu G. Unresponsiveness to cannabinoids, reduced addictive effects of opiates in CB₁ receptor knockout mice. *Science* 1999;283:401-4.
64. Berrendero F, Castane A, Ledent C. Increase of morphine withdrawal in mice lacking A2A receptors and no changes in Cb1/A2a double knockout mice. *Eur J Neurosci* 2003;17:315-24.
65. Castane A, Valjent E, Ledent C, et al. Lack of CB1 cannabinoid receptors modifies nicotine behavioral responses, but no nicotine abstinence. *Neuropharmacology* 2002;43:857-67.
66. Arnone M, Maruani J, Chaperon F. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;132:104-6.
67. Comings DE, Muhleman D, Gade R, Jhonson P, Verde R, Saucier G. Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with iv drug use. *Mol Psychiatry* 1997;2:161-8.
68. Jhonson JP, Muhleman D, McMurray J, Gade R, Verde R, Ask M, et al. Association between the cannabinoid receptor gene (CNR1) and the P300 event-related potential. *Mol Psychiatry* 1997;2:169-71.
69. Li T, Liu X, Zhu ZH, Zhao J, Hu X, Ball DM, et al. No association between (AAT)_n repeats in the cannabinoid receptor gene (CNR1) and heroin abuse in a Chinese population. *Mol Psychiatry* 2000;5:128-30.
70. Covault J, Gelernter J, Kranzler H. Association study of cannabinoid receptor gene (CNR1) alleles and drug dependence. *Mol Psychiatry* 2001;6:501-8.
71. Heller D, Schneider U, Seifert J, Cimander KF, Stuhmann M. The cannabinoid receptor gene (CNR1) is not affected in German i.v. drug users. *Addict Biol* 2001;6:183-7.
72. Schmidt LG, Samochovec J, Finch U. Association of cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2002;65:221-4.