

Mini-revisión

Los estudios con animales ponen de manifiesto el potencial terapéutico de los cannabinoides para la depresión

Regina A. Mangieri

Departamento de Farmacología de la Universidad de Texas de Austin, Austin, TX 78712, EE.UU.

Resumen

Los cannabinoides se encuentran actualmente bajo estudio por su potencial terapéutico en el tratamiento de la depresión porque sabemos desde hace tiempo que afectan al estado anímico. Los resultados de las investigaciones básicas realizadas en distintos campos indican que este sistema es, en efecto, un objetivo viable para nuevos fármacos antidepresivos. Los modelos de depresión con roedores han demostrado que alteran los niveles de cannabinoides endógenos y de los receptores cannabinoides CB₁, datos que implican a este sistema en la etiología de la depresión. Además, los fármacos cannabinoides han demostrado eficacia en las pruebas con roedores utilizadas para valorar la actividad antidepresiva medicamentosa, y estos efectos parecen compartir mecanismos de acción comunes con los actuales fármacos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. De este modo, aunque los efectos de los cannabinoides sobre la depresión en los seres humanos aún no han sido dilucidados, los estudios en animales han supuesto un impulso para continuar en esta línea de investigación clínica.

Palabras clave: cannabinoides, depresión, antidepresivos, endocannabinoide, serotonina, cannabis

Este artículo puede ser descargado, impreso y distribuido de forma gratuita con fines no lucrativos, siempre que el trabajo original sea correctamente citado (ver información sobre copyright más abajo. Disponible on-line en www.cannabis-med.org)

Dirección de la autora: Regina A. Mangieri, reginamangieri@mail.utexas.edu

Introducción

Los fármacos cannabinoides, conocidos por sus efectos sobre el ánimo, están siendo probados para el tratamiento clínico de la depresión. En los seres humanos esta enfermedad se caracteriza por los síntomas principales de bajo ánimo y/o pérdida de interés o placer hacia la mayoría de las actividades (anhedonia) [1]. Otros incluyen cambios en el peso corporal, el patrón de sueño, el comportamiento psicomotor, el nivel de energía y el funcionamiento cognitivo [1]. Curiosamente, la activación de los receptores cannabinoides CB₁ ha demostrado afectar la percepción del dolor, la ingesta de alimentos, la actividad locomotora, la cognición, el humor y sus comportamientos relacionados (para una revisión más amplia ver Piomelli, 2003

[2]). Esta llamativa coincidencia entre las funciones fisiológicas alteradas por la depresión y la modulación provocada por la señalización de los receptores cannabinoides ha implicado a este sistema como probable objetivo para un tratamiento de los trastornos del humor. Aunque los efectos del consumo de cannabis en estos trastornos en los seres humanos sigue siendo materia de debate [3], estudios recientes en animales respaldan la sugerencia de que la activación del sistema cannabinoide podría ser una terapia útil para la depresión. Los hallazgos obtenidos en varias áreas de investigación básica apoyan esta idea. En primer lugar, en los modelos animales de depresión (que se describen más adelante), parece haber una regulación a la baja de la señalización cannabinoide endógena en regiones específicas del cerebro. En segundo lugar, varios gru-

pos de investigadores han descubierto que los medicamentos cannabinoides tienen eficacia en modelos de depresión en roedores y en las pruebas para valorar la actividad antidepresiva medicamentosa. Por último, el tratamiento con estos fármacos parece compartir mecanismos de acción comunes con los tratamientos antidepresivos tradicionales. Juntas, estas distintas evidencias proporcionan una sólida justificación para el uso de los cannabinoides en el tratamiento farmacológico de la depresión.

Estudio de la depresión en roedores

Aunque el ánimo es considerado a menudo como una característica exclusivamente humana, podemos utilizar un modelo de depresión en roedores mediante un protocolo de estrés crónico moderado y/o imprevisible (ECM/ECI). En este modelo, una secuencia aleatoria de estrés leve (como privación de alimento o de agua, cambios en el ciclo de luz, hacinamiento, restricción física) provocado a diario en el transcurso de varias semanas, produce una serie de alteraciones funcionales y del comportamiento que recuerdan a las observadas en los seres humanos con depresión, incluyendo cambios del peso corporal, del funcionamiento cognitivo y de la capacidad de respuesta a las recompensas [4]. Por otra parte, al igual que en los seres humanos, estos cambios son sensibles a los tratamientos crónicos, pero no a los agudos, con fármacos antidepresivos, lo que hace que estos modelos resultan muy válidos para la depresión. Pueden ser utilizados tanto para examinar los efectos del estrés crónico sobre el cerebro como para determinar los tratamientos que tienen actividad antidepresiva. Otra prueba utilizada para el estudio de los tratamientos antidepresivos en roedores, con gran validez predictiva pero menor que el modelo ECM, es la de la natación forzada. No es una prueba modelo de depresión, sino más bien es una herramienta útil para identificar la eficacia de los tratamientos antidepresivos. La mayoría de éstos - como los que modulan los sistemas monoaminérgicos (p.e., los inhibidores de la recaptación de la serotonina o de la norepinefrina) - disminuyen el tiempo que el animal permanece inmóvil y aumenta el que pasa nadando y forcejeando mientras permanece en un cilindro de agua del que ha aprendido que no puede escapar. Por lo tanto, esta prueba también puede ser usada para validar nuevos medicamentos que puedan poseer actividad antidepresiva en seres humanos. Ambos experimentos han sido utilizados por varios grupos de investigadores para estudiar en los roedores la relación entre la señalización de los receptores cannabinoides y el comportamiento relacionado con el estado de ánimo.

Alteraciones endocannabinoides por estrés crónico

Hay poca investigación realizada sobre los efectos del estrés crónico sobre la señalización cannabinoide endógena, pero los últimos hallazgos sugieren que este sistema se ve alterado en los modelos en roedores de

depresión por estrés crónico. En ratas sometidas a 3 semanas de ECI, Hill et al encontraron una reducción significativa en los niveles del endocannabinoide 2-AG y de la proteína receptor CB₁ en el hipocampo [5]. Un estudio similar de Bortolato et al, realizado con ratas, descubrió que después de 10 semanas de ECM el ARNm de receptor CB₁ aumentaba en la corteza prefrontal y disminuía en el mesencéfalo, mientras que en el tálamo se reducían los niveles de 2-AG [6]. Estas alteraciones observadas en el hipocampo, la corteza prefrontal, el mesencéfalo y el tálamo son especialmente interesantes, habida cuenta de la participación de estas estructuras neuronales en la regulación de la emoción [7]. Además, en el estudio de Bortolato et al, 5 semanas de tratamiento con URB597 (un inhibidor de la hidrólisis del endocannabinoide anandamida; 0.3 mg/kg, ip) elevó los niveles de anandamida en el mesencéfalo, el tálamo y el cuerpo estriado, mientras revertían la reducción de la ganancia de peso corporal y el consumo de una sabrosa solución de sacarosa inducidos por estrés crónico [6] - sugiriendo una vez más que, en algunos síntomas depresivos inducidos por el estrés crónico, participa una deficiencia en la señalización endocannabinoide.

Estos resultados de la investigación básica, implicando la señalización endocannabinoide en la modulación del afecto, coinciden con los resultados de los estudios en humanos. En los ensayos clínicos para el tratamiento de la obesidad con el rimonabant, antagonista del receptor CB₁, entre los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia se encuentran la ansiedad y la depresión [8-12]. Además, estudios en humanos sugieren que el sistema endocannabinoide se ve alterado en la depresión. Hungund et al informaron de un aumento tanto de ARNm de receptores CB₁ como de receptores CB₁ estimulados por acople de [35S]GTPγS en la corteza prefrontal dorsolateral de sujetos con largo historial de depresión mayor y que al final se suicidaron, en comparación con controles sanos (estratificados por edad, sexo e intervalo postmortem) que murieron en accidentes o por causas naturales [13]. En otro estudio, Hill et al vieron que había menor nivel de 2-AG en el suero de mujeres diagnosticadas de depresión mayor y que no tomaban tratamiento comparadas con los controles estratificados, y que dichos niveles de 2-AG estaban negativamente correlacionados a la duración del episodio depresivo [14]. En este último estudio, la anandamida en el suero no estaba asociada con depresión mayor, pero se correlacionó negativamente con la intensidad de la ansiedad. En general, ambos estudios realizados en roedores sugieren que la señalización endocannabinoide se ve alterada - en regiones específicas del cerebro y, quizás, en la periferia - durante la depresión y el estado afectivo negativo. Aunque queda por estudiar más a fondo la relación entre el estrés crónico y la señalización endocannabinoide, estas limitadas pero convincentes pruebas indican que existe una alteración de la actividad de este sistema durante los estados relacionados con el estrés crónico, como ocurre en la depresión.

Cannabinoides y modulación del comportamiento relacionado con el ánimo en roedores

Un reciente estudio realizado por varios grupos de investigadores ha aportado importantes evidencias preclínicas de la utilidad de los cannabinoides en el tratamiento de la depresión. En general, las pruebas indican que dosis bajas de agonistas cannabinoides ejercen acciones antidepresivas y ansiolíticas en roedores; sin embargo, estos efectos dosis-dependientes pueden ser modulados por otros factores, como la experiencia previa con la droga o la modificaciones del medio ambiente que alteran el nivel de estrés experimentado por el animal [15]. Por ejemplo, el agonista sintético de los receptores CB₁ HU210 (0'1 mg/kg, ip) dio lugar a un aumento del comportamiento ansioso tras su administración aguda [16], pero la misma dosis administrada dos veces al día durante 10 días actuó como antidepresivo en la prueba de la natación forzada, y redujo el comportamiento ansioso en otro experimento con roedores para valorar la conducta relacionada con el estrés [17]. Otros investigadores también han comprobado efectos antidepresivos en este agonista cannabinoide. Recientemente, McLaughlin et al comunicaron que cuando es infundido HU210 (1 y 2'5 µg) directamente en el giro dentado del hipocampo dorsal de ratas, los animales aumentan el tiempo que pasan nadando y disminuye el que permanecen inmóviles durante la prueba de la natación forzada [18]. Del mismo modo Bambico et al descubrió recientemente que otro agonista cannabinoide, el WIN55,212-2, dado a bajas dosis (0'1 y 0'2 mg/kg, ip) también disminuía la inmovilidad, aumentando el tiempo que pasaban nadando en la prueba de natación forzada, pero resultaba ineficaz a dosis más altas (1 y 2 mg/kg, ip) [19]. Por otra parte, en el estudio ECI antes descrito realizado por Hill et al, los animales estresados mostraron deficiencias en el aprendizaje en el laberinto cruzado de agua de Morris, las cuales fueron corregidas tras la administración de HU210 (0'01 mg/kg, ip) [5]. Deducimos de estos estudios los destacados hechos de que los agonistas cannabinoides parecen ejercer efectos sobre el comportamiento de forma similar a como lo hacen los agentes antidepresivo ya conocidos, y que corrigen las alteraciones del funcionamiento cognitivo inducidas por el estrés, un síntoma de la depresión también observado en los seres humanos.

Cannabinoides y antidepresivos tradicionales: efectos comunes

Aunque por ahora no está totalmente esclarecido el(los) mecanismo(s) por el que los cannabinoides modulan el comportamiento relacionado con el ánimo, su administración parece producir efectos similares a los observados con otros tratamientos antidepresivos, en concreto mejoría de la señalización serotoninérgica y de la neurogénesis del hipocampo. En el estudio de Bambico et al, los efectos antidepresivos del tratamiento con WIN55,212-2 fueron acompañados de un aumento de

impulsos de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe dorsal, los cuales eran evitados con la administración previa de un inhibidor de la síntesis de serotonina [19]. Además, los resultados del comportamiento en la prueba de natación forzada tras un tratamiento con cannabinoide - aumento de la natación, pero no cambios en la lucha - se asemejan a los producidos por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) [20], lo que sugiere además que estos compuestos pueden actuar mejorando la señalización serotoninérgica. Otro rasgo común entre los cannabinoides y los tratamientos antidepresivos actuales puede ser la mejora de la neurogénesis del hipocampo. Este es un hecho importante, si no necesario [21], para que los tratamientos antidepresivos sean eficaces en el comportamiento (revisado en [22]) y, curiosamente, los resultados de varios grupos de investigadores han implicado a los cannabinoides en la regulación de la proliferación y diferenciación celular (para consultar revisión ver [23]). De hecho, Jiang et al comprobaron que un tratamiento con HU210 da lugar a un aumento de la proliferación en cultivos embrionarios de células neuronales madre/precursoras del hipocampo, así como de células de hipocampo adulto, y que los efectos del HU210 sobre el comportamiento relacionado con el humor (descritos en el párrafo anterior), fueron abolidos tras someter a los hipocampos de los animales a irradiación de rayos X (que destruyen las células madre neuronales) durante el tratamiento con HU210. Por lo tanto, de igual forma que algunos otros tratamientos antidepresivos conocidos (como los ISRS), los efectos de los cannabinoides parecen depender de un incremento de la actividad serotoninérgica y de la neurogénesis del hipocampo.

Conclusiones

En conclusión, varias líneas de investigación básica han dado credibilidad a la idea de que los fármacos cannabinoides tienen potencial terapéutico para el tratamiento de la depresión. Parece que el uso del modelo de depresión en roedores, el protocolo ECM/ECI, produce una deficiencia de la señalización endocannabinoide, y la mejoría de la señalización de los receptores cannabinoide invierte la depresión como síntoma inducido en dicho protocolo. Por otra parte, varios agonistas de los receptores cannabinoides también han demostrado eficacia en la prueba de la natación forzada - de alto validez predictivo para la identificación de agentes antidepresivos. Por último, el tratamiento con fármacos cannabinoides produce efectos que parecen ser iguales a los que provocan los actuales tratamientos antidepresivos. En general, los últimos hallazgos de varias áreas de investigación básica han implicado al sistema cannabinoide en la etiología y terapia de esta enfermedad, lo que da una sólida justificación para la investigación de estos medicamentos como nuevos agentes farmacológicos para el tratamiento de la depresión.

Agradecimientos

R.A.M. desea dar las gracias al Dr. Daniele Piomelli por su tutelaje en la realización de su doctorado relativo a este tema. R.A.M. recibe en la actualidad financiación del NIAAA y su programa de subvenciones T32AA007471.

Referencias

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
2. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(11): 873-84.
3. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction* 2003;98(11):1493-504.
4. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;134(4):319-29.
5. Hill MN, Patel S, Carrier EJ, Rademacher DJ, Ormerod BK, Hillard CJ, Gorzalka BB. Down-regulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(3): 508-15.
6. Bortolato M, Mangieri RA, Fu J, Kim JH, Arguello O, Duranti A, Tontini A, Mor M, Tarzia G, Piomelli D. Antidepressant-like activity of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 in a rat model of chronic mild stress. *Biol Psychiatry* 2007;62(10):1103-10.
7. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(2):137-51.
8. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353(20):2121-34.
9. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15(3):307-15.
10. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *Jama* 2006;295(7):761-75.
11. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368(9548):1660-72.
12. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365(9468):1389-97.
13. Hungund BL, Vinod KY, Kassir SA, Basavara-jappa BS, Yalamanchili R, Cooper TB, Mann JJ, Arango V. Upregulation of CB1 receptors and agonist-stimulated [35S]GTPgammaS binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Mol Psychiatry* 2004;9(2):184-90.
14. Hill MN, Miller GE, Ho WS, Gorzalka BB, Hillard CJ. Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry* 2008;41(2): 48-53.
15. Bortolato M, Piomelli D, editors. *The endocannabinoid system and anxiety responses*: Elsevier; 2007.
16. Rodriguez de Fonseca F, Rubio P, Menzaghi F, Merlo-Pich E, Rivier J, Koob GF, Navarro M. Corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist [D-Phe12,Nle21,38,C alpha MeLeu37]CRF attenuates the acute actions of the highly potent cannabinoid receptor agonist HU-210 on defensive-withdrawal behavior in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;276(1):56-64.
17. Jiang W, Zhang Y, Xiao L, Van Cleemput J, Ji SP, Bai G, Zhang X. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J Clin Invest* 2005;115(11):3104-16.
18. McLaughlin RJ, Hill MN, Morrish AC, Gorzalka BB. Local enhancement of cannabinoid CB1 receptor signalling in the dorsal hippocampus elicits an antidepressant-like effect. *Behav Pharmacol* 2007;18(5-6):431-8.
19. Bambico FR, Katz N, Debonnel G, Gobbi G. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. *J Neurosci* 2007;27(43): 11700-11.
20. Page ME, Detke MJ, Dalvi A, Kirby LG, Lucki I. Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;147 (2):162-7.
21. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301 (5634):805-9.
22. Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry* 2006;59(12):1136-43.
23. Galve-Roperh I, Aguado T, Palazuelos J, Guzman M. The endocannabinoid system and neurogenesis in health and disease. *Neuroscientist* 2007;13(2):109-14.