

Uso de la marihuana (*Cannabis sativa*) en el proceso inflamatorio de las dermatopatías

Use of marijuana (*Cannabis sativa*) in the inflammatory process of skin diseases

Luis Alberto Cruz-Veles^a, Aranza Jhoana García-Vera^a, Litzy S. Flores-León^a, Rodrigo S. Hernández-Aco^a, Armando Zepeda-Bastida^a, Mary Carmen Calderón-Pérez^{a*}

Abstract:

The implementation of cannabinoid-based therapeutic measures has demonstrated significant therapeutic advances, which have allowed for continued research to delve deeper into therapeutic measures for several types of diseases. In veterinary dermatology, significant advancements in biotechnology have been demonstrated. The effects of cannabinoids on the management of skin inflammation and pruritus, as well as their potential as immunomodulators, have shown favorable results, suggesting the possibility of incorporating their use and developing therapeutic protocols for the management of dermopathies. This offers a new perspective on the care and management of dermopathies in animals. It is hoped that the use of cannabinoids will reduce reliance on systemic therapeutic agents, enabling topical results and thereby improving patients' quality of life.

Keywords:

Cannabinoids, skin, inflammation, itching, dermopathies, immunomodulator

Resumen:

La implementación de medidas terapéuticas basadas en cannabinoides ha mostrado grandes avances, lo que ha permitido continuar investigando y profundizar en su aplicación frente a diversos tipos de enfermedades. En la dermatología veterinaria se han demostrado grandes avances biotecnológicos, el efecto de los cannabinoides en el manejo de la inflamación de la piel, el prurito y sus usos como inmunomodulador, han mostrado resultados favorables, lo que sugiere poder incorporar su uso, así como la creación de protocolos terapéuticos, para el manejo de las dermatopatías, ofreciendo así un nuevo panorama para la atención y abordaje de dermatopatías en animales, esperando que el uso de los cannabinoides infiera en la reducción de agentes terapéuticos sistémicos con la finalidad de obtener resultados de manera tópica, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

Palabras Clave:

Cannabinoides, piel, inflamación, prurito, dermatopatías, inmunomodulador

1. Introducción

La piel es un órgano muy importante tanto por su superficie como por sus funciones; la piel que se está renovando constantemente, moviliza una gran parte de los macronutrientes y micronutrientes aportado por los alimentos, son

el primer reflejo de la salud del perro, es por eso que la dermatología toma un papel muy importante como elemento esencial de la prevención y tratamiento de enfermedades cutáneas, cuya relación no es propiamente de la piel, ya que existen patologías de impacto cutáneo que poseen un factor etiológico externo

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias Agropecuarias. Tulancingo de Bravo, Hidalgo, México. Luis Alberto Cruz-Veles <https://orcid.org/0009-0004-3728-1536>, luisitoskacruz@gmail.com. Aranza Jhoana García Vera <https://orcid.org/0009-0006-2039-3683>, ga375813@uaeh.edu.mx, Litzy S. Flores-León, <https://orcid.org/0009-0001-4924-954X>, litzyflores0318@gmail.com, Rodrigo S. Hernández-Aco, <https://orcid.org/0000-0002-3423-0846>, rodrigo_hernandez10395@uaeh.edu.mx, Armando Zepeda-Bastida, <https://orcid.org/0000-0003-0572-5206>, azepeda@uaeh.edu.mx

*Autor de correspondencia: Marycarmen Calderón Pérez, <https://orcid.org/0009-0009-1175-0476>, ca360013@uaeh.edu.mx

[1]. En la actualidad algunos procesos dermatológicos que cursan con cuadros de inflamación severa, prurito, alergias y trastornos de origen auto inmunitario deben tratarse con glucocorticoides de manera tópica o sistémica y su uso por tiempo prolongado y excesivo suprime las concentraciones circulantes de ACTH (hormona adreno corticotropica) de plasma, causando atrofia adrenal bilateral, lo que conlleva a un padecimiento endocrino denominado hiperadrenocorticismismo, el cual se asocia al mal uso de estos medicamentos utilizados en la práctica diaria de los pacientes con problemas dermatológicos [2].

La medicina ha ido evolucionando a través de los años lo cual implica la innovación y la adquisición de nuevas medidas terapéuticas para el tratamiento de los padecimientos dermatológicos, tales como la implementación de productos a base de origen natural, los cuales buscan poseer una mayor eficacia pero que al mismo tiempo, tengan el mínimo riesgo para el paciente. Actualmente existe la combinación de aceites naturales como lo son el clavo, alcanfor, gaulteria, romero, cúrcuma, orégano, lavanda, menta piperita, árbol del té y cedro, los cuales han revelado tener efectos antipruríticos, queratolíticos, humectantes, antioxidantes entre otros, los cuales han tenido éxito en dermopatías como la dermatitis atópica, adenitis sebácea, ictiosis y piodermas [3]. Otra alternativa biotecnológica puede ser el uso de medicamentos a base de *Cannabis spp*, los cuales han demostrado tener diversos efectos, tales como, la función cardiaca, sobre el aparato digestivo, algunos procesos del sistema locomotor, la función visual, el sistema inmunológico y la piel [4, 5]. Aquí, nosotros hacemos una breve revisión sobre el uso de cannabinoides en dermopatías, con el fin de tener una nueva alternativa biotecnológica que permita disminuir el uso de corticoides y su incidencia a generar problemas endocrinos.

2. Química y metabolismo de los cannabinoides

Propiedades de los cannabinoides

Los cannabinoides son sustancias que suelen tener una estructura carbocíclica con 21 carbonos y están formados generalmente por tres anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno. Los principales cannabinoides son 9-tetrahidrocannabinol (9-THC ó THC), 8-tetrahidrocannabinol (8-THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN). Otros cannabinoides presentes en la planta son el cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabigerol (CBG), monometileter del cannabigerol (CBGM), cannabielsoina (CBE), cannabinodiol (CBND), annabitriol (CBT), dehidrocannabifurano y cannabicitrano, que aparecen en cantidades diferentes según la variedad de *Cannabis sativa* valorada [6].

El 9-THC es el cannabinoide con mayor potencia psicoactiva, tiene propiedades hidrofóbicas por lo que es muy soluble en lípidos, lo que provoca que su distribución en el organismo y su eliminación presenten diferencias con lo descrito para otras drogas de abuso. El 8-THC tiene un perfil farmacológico muy parecido al del 9-THC, aunque sus efectos son más débiles, sólo aparece en algunas variedades de la planta y su concentración es muy pequeña en comparación con la del 9-THC. El cannabinol (CBN) también tiene propiedades psicoactivas, que son aproximadamente una décima parte de las descritas para el 9-THC, presenta mayor afinidad por el receptor CB2 que por el CB1. Su actuación sobre el receptor CB2 en esplenocitos y timocitos, al inhibir la adenilato ciclasa, reduce la actividad de la proteína quinasa A y de los factores de transcripción dependientes del AMPc, esta reducción implica, a nivel genético, una disminución en la transcripción del gen para la interleuquina-2 (IL-2), esta disminución contribuye para explicar la capacidad inmunomoduladora atribuida a los cannabinoides, dado que esta proteína participa en la regulación de la actividad del sistema inmune [7].

El CBD tiene un papel neuro protector, ya que ha mostrado función antioxidante frente a los efectos oxidativos producidos en las neuronas por la liberación de glutamato [8], del mismo modo, también ha sido relacionado desde hace

tiempo con el sistema inmune, recientemente se ha visto que en algunas líneas celulares del sistema inmune inhibe la producción de diversas citoquinas (IL-8, IL-10, TNF-D), lo que sugiere posibles efectos benéficos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias/autoinmunes [9]. En un modelo experimental de artritis en ratón tratado con CBD, se encontró que el mismo bloquea la progresión de la enfermedad, administrado por vía oral o intraperitonealmente; los efectos antiartríticos de este compuesto podrían ser el resultado de su actividad inmunosupresora, especialmente de la respuesta de los linfocitos Th1 y de una acción antiinflamatoria por reducción en los niveles de TNF [10].

Absorción y metabolismo

La ingestión de los cannabinoides por vía oral da lugar a unos niveles plasmáticos de THC inicialmente más bajos que cuando se realiza por inhalación; por vía oral su biodisponibilidad se ve reducida por su sensibilidad a la acidez del jugo gástrico, por el metabolismo hepático e intestinal, así como por su acceso a la circulación entero hepática, sólo un 3% del THC presente en sangre está en forma libre, un 9% está unido a las células sanguíneas y otro 60% está unido a las lipoproteínas plasmáticas y el resto a la albúmina.; esta propiedad explica su rápida penetración en los tejidos, sobre todo en aquellos que están altamente vascularizados: pulmón, hígado, riñón, corazón, estómago, bazo, tejido adiposo, placenta, corteza adrenal, tiroides, hipófisis y glándula mamaria [11].

El THC y su metabolito, el 11-hidroxi-THC (11-OH-THC) son los que en mayor proporción se acumulan en los tejidos, una parte del THC aparece conjugada con ácidos grasos, sobre todo en la fase final del almacenamiento. La paulatina liberación del THC, desde estos almacenes tisulares a la sangre, lo que provoca la caída de los niveles plasmáticos de este compuesto, tras el cese de su administración. La eliminación del THC se produce principalmente mediante sus metabolitos en heces (un 68%) o en orina (12%), aunque también lo hace a través del pelo, la saliva y el sudor, la mayor parte del metabolismo ocurre en el hígado, aunque

también puede producirse en otros órganos como el pulmón y el intestino. La primera enzima que actúa en el catabolismo del 9-THC es el citocromo P-450 que lo oxida a derivados mono, di o trihidroxilados, la primera hidroxilación suele producirse en el hígado a 11-OH-THC, éste compuesto tiene una actividad farmacológica parecida a la del THC y puede oxidarse al ácido 9-THC-11-oico (THC-11-COOH) o volver a hidroxilarse; en el segundo caso, se convierte en 8,11-dihidroxi-9-THC, que puede ser hidroxilado en la cadena lateral, estos compuestos hidroxilados son transformados, posteriormente, en otros metabolitos más polares, por ruptura de la cadena lateral y oxidación al correspondiente ácido carboxílico. El que se haya encontrado CBN y sus derivados en orina y bilis de animales a los que se les administró THC, parece indicar que el CBN es un metabolito del THC [12].

Los metabolitos de los cannabinoides son eliminados en forma de ácidos libres o conjugados con glucurónico estos últimos se almacenan en el cuerpo durante períodos relativamente prolongados de tiempo y pueden llegar a ser detectados en la orina varias semanas después del consumo de los cannabinoides. Un segundo tipo de conjugación implica la esterificación del 11-OH-THC con ácidos grasos de cadena larga como el palmítico, el oleico y el esteárico [13]. También se ha podido demostrar en ratas preñadas que los cannabinoides pueden pasar a través de la placenta desde la sangre materna a la fetal, durante la gestación, los niveles presentes en los fetos corresponden aproximadamente al 10% de los niveles plasmáticos maternos, la exposición repetida a múltiples dosis produce la acumulación de dichos compuestos en los fetos, ya que estos no parecen disponer todavía de los mecanismos necesarios para su degradación. Los cannabinoides también son excretados en la leche materna durante la lactancia, lo que implica la exposición de las crías a este compuesto [14].

3. El sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide es un sistema biológico de regulación fisiológica cuya función es mantener la homeostasis del organismo, funciona ante desequilibrios inesperados del organismo para regresar a su equilibrio a través de neurotransmisores [15]; es un sistema de suma importancia para el normal funcionamiento del organismo, ya que es difícil encontrar una enfermedad y/o un proceso fisiológico responsable de una enfermedad, en la que no esté implicado el sistema endocannabinoide, esto debido a que en cada órgano y tejido animal se encuentran receptores cannabinoides [16].

Los cannabinoides son una clase diversa de compuestos farmacológicamente activos que son estructural y biológicamente similar al compuesto psicoactivo primario derivado del cannabis sativa -tetrahidrocannabinol (THC); existen tres clases de cannabinoides: 1) endógenos, se producen constitutivamente en los cuerpos de humanos y animales, los más conocidos son 2-araquidonoil glicerol (2-AG) y anandamida (AEA). 2) de origen vegetal, los cannabinoides (fitocannabinoides) se generan exclusivamente de la planta *Cannabis*, el más conocido es el THC. 3) de origen sintético, desarrollados en laboratorios, cuentan con similitudes químicas y estructurales con endocannabinoides y fitocannabinoides, por ejemplo, WIN-55,212-2, JWH 133, (R) – metanandamida (MET) y CP 55,940 [17].

Endocannabinoides

La anandamida fue el primer endocannabinoide aislado, químicamente conocido como N-araquidonoiletanolamina; el nombre de anandamida se origina del término sánscrito ananda, que se refiere a "felicidad", se sintetiza a partir del precursor N-araquidonoil fosfatidiletanolamina por la enzima fosfodiesterasa fosfolipasa D; una vez sintetizada la anandamida, se libera de la terminal neuronal, de manera dependiente de calcio y se une a los receptores cannabinoides presinápticos (CB) [18], una vez unidos, las neuronas y los astrocitos captan rápidamente la anandamida, donde se degrada por la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) en etanolamina y ácido araquidónico. Otro endocannabinoide

endógeno es la 2-araquidonoilglicerol, se sintetiza mediante la hidrólisis de un inositol-1,2-diacilglicerol por la fosfolipasa C, al igual que la anandamida, el 2-araquidonoilglicerol se une a los receptores CB y sufre una rápida degradación biológica e hidrólisis catalítica, mediada por la monoacilglicerol lipasa (MGL). MGL junto con FAAH se consideran posibles dianas terapéuticas que podrían regular los niveles de endocannabinoides [19].

Fitocannabinoides

Los fitocannabinoides mejor caracterizados son THC, cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG) y cannabicromeno (CBC), existen como ácidos monocarboxílicos inactivos, contiene precursores denominados ácido tetrahidrocannabinico (THCA), ácido cannabidiólico (CBDA), ácido cannabigerólico (CBGA) y ácido cannabicroménico (CBCA). La presencia de un residuo de ácido carboxílico en estos productos químicos impide que los cannabinoides, en particular el THC, estén biodisponibles y se unan a los receptores CB u otras células diana; por tanto, la conversión de THCA, CBDA, CBGA y CBCA a THC, CBD, CBN, CBG y CBG, respectivamente, a través de la descarboxilación, es necesariamente antes de que cualquier efecto biológico pueda ser observado [20].

El sistema endocannabinoide se conforma por cannabinoides endógenos y receptores específicos a cannabinoides tipo I y II (CB1 y CB2). Estos receptores están ligados a la familia de receptores acoplados a proteínas G, los cuales presentan un 48% de identidad en su secuencia de aminoácidos. Los receptores CB1 se encuentran principalmente en las neuronas centrales y periféricas del sistema nervioso central, lo cual facilita la inhibición y liberación de neurotransmisores específicos, una de las principales funciones del sistema endocannabinoide. Cuando se da la activación de los receptores CB1 se produce una disminución en la acumulación de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) y por consiguiente la inhibición de la proteína quinasa dependiente de adenosin monofosfato cíclico. La activación del receptor CB1 conduce a la estimulación de la proteína

quinasa activada por mitógenos, el cual es un mecanismo mediante el cual los cannabinoides afectan la plasticidad sináptica, la migración celular y el crecimiento neuronal. Los receptores CB1 también se acoplan a través de proteínas G a algunos tipos de canales de calcio y potasio [21]. Los receptores CB2 se encuentran ligados a la expresión de las células inmunes, como los linfocitos, macrófagos, mastocitos, células killers, células mononucleares periféricas y la microglía. Los estudios de receptores de CB2 son escasos, pero también se ha encontrado que puede desencadenar la migración de células de la microglía y regular la liberación de citoquinas, por lo tanto, ambos receptores poseen la capacidad de modular la liberación continua de algunos mensajeros químicos [22].

4. Metabolismo de los cannabinoides

El cannabis se administra habitualmente por inhalación (lata ahumada o vaporización) o por vía oral en forma de jarabe; quizás uno de los mayores desafíos asociados con el uso de cannabinoides como medicamento disponible por vía oral es su baja biodisponibilidad, aunque los cannabinoides son altamente absorbidos cuando se administran por vía oral, tienen una capacidad de biodisponibilidad muy baja debido al metabolismo de primer paso, sin embargo, ya que se ha sugerido que otros componentes presentes en el cannabis son de espectro completo, administrados como extracto, modulan la biodisponibilidad de THC y CBD. La vía de administración de los cannabinoides determina su tasa de absorción y biodisponibilidad. La alta tasa de absorción de THC a la inhalación, ya sea por fumar o por vaporización, da como resultado un tiempo máximo de niveles plasmáticos de 6 a 10 min y una biodisponibilidad del 10 al 35%, por el contrario, cuando se administra THC por vía oral, el tiempo para alcanzar el pico plasmático se encuentra entre 2 y 6 horas, lo que determina una biodisponibilidad muy baja (6%). Al igual que el THC, el CBD tiene una biodisponibilidad oral deficiente, pero el CBD tiene mayor tasa de absorción que el THC con un tiempo máximo en plasma de 2 horas. Una alternativa para mejorar

la absorción de THC y CBD, es usando un vehículo líquido, como el aceite de sésamo o una solución de glucocolato [23].

5. El sistema endocanabinoide y la piel

En la piel el SEC está conformado por diversos componentes, principalmente moléculas de señalización, receptores específicos y enzimas con la capacidad de sintetizar y degradar componentes y transportadores endocannabinoides, poseen función agonista y antagonista contra las diversas estructuras de la piel principalmente en el estrato basal, estrato espinoso y la lámina basal [24]. Varios estudios indican el papel que representan los endocannabinoides en la homeostasis de la piel y su función como barrera protectora, así, su desregulación se ve implicada en diversos trastornos de la piel como la dermatitis atópica, el prurito, el acné, el crecimiento y la pérdida de pelo; de igual manera, se ve implicado en los procesos de hipo e hiperpigmentación de la piel [25].

Entre los endocannabinoides presentes en la piel se han estudiado a la anandamida y el 2-AG, han sido detectados en queratinocitos y fibroblastos, otros endocannabinoides detectados en la piel son la N-palmitoil etanolamina (PEA), la N-Alfa-linolenolietanolamida (ALEA), la N-linoleoil etanolamida (LEA), la N-oleoil etanolamida (OEA), la N-estearoil etanolamida (SEA), la N-eicosapentanoil etanolamida (ALEA), la N-linoleoil etanolamida (LEA), la N-oleoil etanolamida (OEA), la N-estearoil etanolamida (SEA), la N-eicosapentanoil etanolamida (EPEA) y la N-docosahexanoil etanolamida (DHEA) aunque no se sabe aún mucho acerca de estos receptores [26].

Respecto al prurito, estudios han revelado que los endocannabinoides tienen respuesta moduladora a través de los receptores CB1, pero no se ha logrado demostrar que los receptores CB1 de origen periférico contribuyan con la modulación del prurito; así mismo, se ha demostrado que otros receptores inotrópicos responden a los cannabinoides y desempeñan un papel vital en la comunicación de los queratinocitos, los mastocitos y los nervios

sensoriales que ocasionan el prurito como lo son el TRPV1-4, TRPA1 y TRPM8 [25].

6. Efectos antioxidantes de los cannabinoides

CBD tienen un efecto de balance redox que modifica el nivel de actividad de los antioxidantes y oxidantes, CBD posee mayor afinidad por otros antioxidantes e interrumpe las reacciones de radicales libres, capturándolos y transformándolos en formas menos activas. Los radicales libres producidos en estas reacciones se caracterizan por muchas estructuras de resonancia en las que los electrones no apareados son principalmente los que se encuentran en la estructura fenólica, lo que sugiere que los grupos hidroxilo del anillo fenólico son principalmente responsable de la actividad antioxidante del CBD. El CBD reduce las condiciones oxidativas al prevenir la formación de radicales superóxidos, que son principalmente generada por xantina oxidasa (XO) y NADPH oxidasa (NOX1 y NOX4) [24].

7. Enfermedad de la piel

Enfermedad fibrótica de la piel

Los receptores CB1 y CB2 pueden modular la respuesta fibrótica en condiciones tales como esclerosis sistémica, morfea y fibrosis inducida por fármacos, se observó una modulación de la respuesta inmune en el tejido dérmico, lo que impidió fibrosis cutánea e infiltración de leucocitos tisulares. Por otro lado, un agonista sintético de CB2 probado en ratones con fibrosis inducida por bleomicina, se observó una reducción del engrosamiento dérmico y la infiltración de leucocitos, lo que sugiere que los receptores CB2 pueden ser objetivo en la fase inflamatoria temprana de la esclerosis sistémica. El ácido ajolémico, otro análogo sintético no psicoactivo del THC, previno significativamente la fibrosis en ratones expuestos a bleomicina estimulando la señalización PPARc. Estos hallazgos indican que los cannabinoides pueden usarse para tratar la esclerodermia, dada su capacidad para modular la fibrosis, inflamación, y vasodilatación [27].

Seborrea

Se ha descubierto la localización de los receptores CB1 en los folículos normales del pelo canino, en las células de las regiones del bulbo y suprabulbar del folículo en la fase de anagen, los cuales están implicados con la sobreproducción del sebo, sobreproducción de sebocitos y la inflamación. Los estudios han demostrado que el papel del canabinoide AEA estimula la producción de lípidos en los sebocitos, pero el CBD es capaz de inhibir la síntesis de lípidos de tal manera que es capaz de reducir la producción, pero que además, es capaz de normalizar la lipogénesis en un estado de desequilibrio [22].

Pigmentación de la piel y el pelo

La pigmentación de la piel es la manifestación de la síntesis del pigmento a través de la melanina, la cual está regulada por un proceso de melanogénesis en los melanocitos. Estudios han demostrado que un SCE plenamente funcional estuvo presente en los melanocitos epidermales primarios normales, encontrando concentraciones bajas de AEA, así como de otros endocannabinoides como la araquidonoil-2'-cloroetilamida (ACEA) y el 2-AG, demostraron la inducción de la melanogénesis de forma dependiente a través del receptor CB1 [28].

Inflamación

Los cannabinoides han demostrado su eficacia como agentes protectores en los trastornos inflamatorios y sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores mostrando un resultado benéfico en los trastornos inflamatorios de la piel [29]. Los trastornos inflamatorios de la piel como la dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto y enfermedades de origen auto inmunitario. En la dermatitis de contacto se ha demostrado que los cannabinoides pueden suprimir la reacción inflamatoria al inhibir la quimosina y varias citoquinas proinflamatorias como las interleucinas 6 y 8 y el TNF- α , y así mismo, disminuye la respuesta mediada por las células T y B, inhibiendo la liberación de las

interleucinas 6, 8 y 17, el TNF- α y el interferón modulando así la respuesta inmunitaria y la actividad de las células T [24].

Rejuvenecimiento de la piel

Los cannabinoides han mostrado un papel importante en el rejuvenecimiento de la piel y efectos anti-edad, debido a la habilidad de los endocannabinoides y el sistema de control de proliferación, diferenciación y supervivencia de las células basales de la piel. Se ha reportado que la supresión genética de los receptores de CB1 produce un envejecimiento prematuro de la piel, estos hallazgos han llevado a una explosión de productos sin prescripción que incorporan THC y CBD extraídos de plantas, sin embargo, estos carecen de sustento científico [30].

Fibrosis

Existe un amplio espectro de enfermedades de la piel fibrótica, que incluyen esclerodermia, morfea, enfermedad mixta del tejido conectivo, dermatopatía fibrosa nefrogénica, escleromixedema, edema de la esclerótica, fascitis eosinofílica y secundaria a sustancias químicas o exposición a agentes físicos. La patogenia de la dermis se caracteriza por un aumento del número de fibroblastos o actividad que da como resultado una mayor deposición de colágeno, varias citosinas también están involucradas en la fibrosis, con un aumento de citosinas profibróticas como el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) e IL-4, y disminución de citosinas anti-fibróticas como IFN- γ y TNF- α . El sistema endocannabinoide desempeña un papel en muchas de las características de la fibrosis, a saber, proliferación, diferenciación y apoptosis, así como citosinas y producción de mediadores en la piel [31].

Los cannabinoides han mostrado efectos anti fibróticos in vitro, a través de un receptor no clásico agonista del receptor cannabinoide WIN55,212-2, su uso, condujo a una reducción en la producción de colágeno y citosinas profibróticas (TGF- β e IL-6), también aumentó el número de células apoptóticas, clave característica fisiopatológica de la fibrosis; en otro estudio de fibroblastos SSc humanos, se

encontró que el receptor interactúa con el receptor A2A (A2Ar) para aumentar la producción de colágeno, pero en presencia de WIN55,212-2 hubo una disminución de la producción de colágeno. En otro estudio in vitro, usando concentraciones variables del cannabinoide sintético VCE 004.8, se encontró efectos antifibróticos en las siguientes líneas celulares de fibroblastos humanos y de ratón: NIH-3T3, HEK 293T-CB2, fibroblastos dérmicos humanos normales y ratones fibroblastos embrionarios; VCE-004.8 inhibió la diferenciación de miofibroblastos mediada por TGF- β , síntesis de colágeno, y la migración de fibroblastos in vitro a través de un mecanismo mediado por PPAR- γ [32].

Cáncer de piel

Otros estudios en animales han examinado diversas líneas celulares de melanoma y se ha descubierto y comprobado que la activación CB1 y CB2 resultan en un aumento de la apoptosis, reducción de la angiogénesis y disminución de la metástasis del melanoma. Esto es gracias a que el mecanismo que implicado es la detención del ciclo celular, en la transición G1-S debido a una hipofosforilación de la proteína del retinoblastosoma supresora de tumores y bloqueo de la vía Akt [33]. Otros estudios han realizado estudios sobre neoplasias malignas y el uso de cannabinoides a través de la inoculación química en ratones con células tumorales, se observó que después de la administración local de una mezcla agonista de CB1 y CB2, una inhibición considerable del crecimiento de las células tumorales debido a la inducción de apoptosis y disminución de la expresión de factores pro-angiogénicos [34]. De igual manera se examinó a la anandamina, un ligando natural para CB1 y CB2 en queratinocitos tumorigénicos, donde se observó un aumento de la apoptosis. Estos hallazgos indican que el sistema endocannabinoide puede ser útil en la terapéutica inducción de la muerte celular de las células tumorales [35,36, 37].

8. Conclusiones

Los cannabinoides son moléculas que han emergido para ser utilizadas en diversos trastornos y/o enfermedades en animales, como una alternativa biotecnológica. Su uso en enfermedades de la piel es prometedor y puede ser utilizada en animales como alternativa para su tratamiento.

Referencias

- [1] Prelaud, P, Harvey R. Dermatología canica y nutrición clínica. Colegio Europeo de Dermatología Veterinaria 2017, obtenido de <https://vetacademy.royalcanin.es/wp-content/uploads/2019/11/Cap-2.1-Dermatologia-canina-y-nutricion-clinica.pdf>
- [2] Macias M. Síndrome de Cushing en canino. Tesis de Licenciatura Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias Medicina Veterinaria Caldas, Antioquia 2018, obtenido de <https://repository.unilasallista.edu.co/server/api/core/bitstreams/d1e7a517-6f5a-42c3-b21f-a3b880939206/content>
- [3] Cerrato S, Fondevila D, Rodes D, Brazis P, Puigdemont A. Efectos de los aceites esenciales y los ácidos grasos polinsaturados en equivalentes cutáneos caninos. Evaluación de los lípidos de la piel y evaluación morfológica. *Journal Veterinary Medicine* 2013, 2013:2013:231526. doi: 10.1155/2013/231526.
- [4] Avello M, Pastene E, Fernández P, Córdova P. Potencial uso terapéutico de cannabis. *Revista médica de Chile* 2017, 145(3), 360-367. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000300010>
- [5] Valdovinos C. (2019). El sistema endocannabinoide y su función en los animales. Artículo Especializado de Licenciatura Universidad Autónoma del Estado de México 2019, obtenido de <https://es.scribd.com/document/507799483/EL-SISTEMA-ENDOCANABINOIDE-Y-SU-FUNCION-N-EN-LOS-ANIMALES>.
- [6] Turner C, Elsonly M, Boeren E. Componentes de Cannabis sativa L. XVII. Una revisión de los componentes naturales 1980, 43(2):169-234. doi: 10.1021/np50008a001.
- [7] Mechulam R, Devane W, Glaser R. Cannabinoid geometry and biological activity. en *Marihuana/Cannabinoids: Neurobiology and Neurophysiology*, 1er edición, CRC Press. 1992, <https://doi.org/10.1201/9780429276279>
- [8] Hampson A, Grimaldi S, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-) Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants 1998, 95(14):8268-73. doi: 10.1073/pnas.95.14.8268.
- [9] Srivastava M, Brouhard B. Delta9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine production by human immune cells. *Immunopharmacology* 1998, 40(3):179-85. doi: 10.1016/s0162-3109(98)00041-1.
- [10] Malif A, Gallily R, Sumarialla P, Malik A, Andreacos E, Mechoulam R, Feldmann. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000, 15;97(17):9561-6. doi: 10.1073/pnas.160105897.
- [11] Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, Ohlsson A, Widman M, Gillespie H, Hollister L. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev* 1986, 38(1):21-43.
- [12] Huestis M, Henningfield, J, Cono E. Blood cannabinoids: I Absorption of THC. *J. of Analytical Toxicology* 1992, 16(5):276-82. doi: 10.1093/jat/16.5.276
- [13] Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018, 84(11):2477-2482. doi: 10.1111/bcp.13710.
- [14] Fernández J, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Ramos JA. Maternal cannabinoid exposure and brain development: changes in the ontogeny of dopamine neurons 1992, obtenido de <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780429276279-5/maternal-cannabinoid-exposure-brain-development-changes-ontogeny-dopaminergic-neurons-fern%C3%A1ndez-ruiz-rodr%C3%ADguez-de-fonseca-navarro-ramos>
- [15] Guevara M, Gargiulo, Calderón, Pascual A. Cannabis Medicinal en mascotas ¿Abriendo la caja de Pandora? 2018, obtenido de https://www.researchgate.net/publication/327601723_Cannabis_medicinal_en_mascotas_Abriendo_la_caja_de_Pandora.
- [16] Meccariello R. Endocannabinoid System in Health and Disease: Current Situation and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences* 2020,;21(10):3549. <https://doi.org/10.3390/ijms21103549>
- [17] Eaglestone L, Nazanin K, Ravi R, Hania K, Cory A, Robert P. Cannabis in Dermatology: a scoping review 2018, obtenido de <https://scholarship.org/uc/item/7pn8c0sb>.
- [18] Mazo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz J, Piomelli D. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamina in central neurons 2017, obtenido de <https://www.nature.com/articles/372686a0>
- [19] Maayah Z., Takahara S, Mourad F, Jason R. (2020). The molecular mechanisms that underpin the biological of fullspectrumcannabis extract in the treatment of neuropathic and inflammation 2020, 1;1866(7):165771. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165771.
- [20] Wang M, Wang, YH, Avula B. Mohamed M, Wanas A, Antwerp J, Parcher J, ElSohly M, Khan I. Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry 2016, 1;1(1):262-271. doi: 10.1089/can.2016.0020.
- [21] Sarfaraz S, Adhami V, Syed D, Afaq F, Mukhtar H. Cannabinoids for cancer treatment. *Progress and Promise* 2008, 68(2): 339-42. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2785.
- [22] Baswan S, Klosner A, Kelly G, Rajgopal A, Malik K, Yim S, Stern N. Therapeutic Potential of Cannabidiol for Skin Health and Disorders 2020, 8:13: 927-942. doi: 10.2147/CCID.S286411.
- [23] Hložek T, Uttl L, Kaderabek L, Balikova M, Lhotkava E, Horsley R, Novakova P, Sichova K, Stefkova K, Tyls F, Kuchar M, Palenicek T. Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC + CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation in vivo of CBD of THC 2017, 27(12):1223-1237. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.10.037.
- [24] Atalay S, Jarocka I, Srrzydewska E. Antioxidative and anti-inflammatory Properties of Cannabidiol 2019, 9(1): 21. doi: 10.3390/antiox9010021.

- [25] Filippis, D, Esposito G, Cirillo C, Cipriano M, Winter B, Samelli C, Cuomo R, Steardo L, Man J, Iuvone T. Cannabidiol Reduces Intestinal Inflammation through the Control of Neuroimmune Axis 2011, 6(12): e28159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028159>
- [26] Gonzalez E, Selvi E, Balistreri E, Akhmetshina A, Palumbo K, Lorenzini S, Lazzerini P, Montillin C, Capecchi P, Lucattelli M, Baldi C, Giancchetti E, Galeazzi M, Pasini F, Distler J. Synthetic cannabinoid ajulemic acid exerts potent antifibrotic effects in experimental models of systemic sclerosis 2012, 71(9):1545-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200314.
- [27] Sheriff T, Lin M, Dubin D, Khorasani H. The potential role of cannabinoids in dermatology 2020, 31(8):839-845. doi: 10.1080/09546634.2019.1675854.
- [28] Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study) 2008, 22(1):73-82. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02351.x.
- [29] Iozzo M, Sgrignani G, Comito G, Chiarugi P, Giannoni E. Endocannabinoid System and Tumour Microenvironment: New Intertwined Connections for Anticancer Approaches 2021, 10(12), 3396; <https://doi.org/10.3390/cells10123396>
- [30] Spiera R, Hummers L, Chung L, Frech T, Domsic R, Hsu V, Furst D, Gordon J, Mayes M, Simms R, Lafyatis R, Martyanov V, Wood T, Whitfield M, Constantine S, Lee E, Dgetluck N, White B. Safety and Efficacy of Lenabasum in a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Adults With Systemic Sclerosis 2020, 72(8):1350-1360. doi: 10.1002/art.41294.
- [31] Biro T, Tóth B, Haskó G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease; novel perspectives and therapeutic opportunities 2009, 30(8):411-20. doi: 10.1016/j.tips.2009.05.004.
- [32] Del RioC, Navarrete C, Collado J, Bellido M, Gómez M, Pazos M, Fernández J, Pollastro F, Appendido G, Calzado M, Cantarero I, Muñoz E. The cannabinoid quinol VCE-004.8 alleviates bleomycin-induced scleroderma and exerts potent antifibrotic effects through peroxisome proliferator-activated receptor- γ and CB2 pathways 2016, 18:6:21703. doi: 10.1038/srep21703.
- [33] Bowles D, O'Bryant C, Camidge, D, Jimeno A. The intersection between cannabis and cancer in the United States 2012, 83(1):1-10. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.09.008.
- [34] Ye L, Cao Z, Wang, W, Zhou N. New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling 2019, 12(3):239-248. doi: 10.2174/1874467212666190215112036.
- [35] Dross R. Metabolism of anandamide by COX-2 is necessary for endocannabinoid-induced cell death in tumorigenic keratinocytes 2009, 48(8):724-32. doi: 10.1002/mc.20515.
- [36] Luca T, Di Benedetto G, Scuderi M, Palumbo, Clementi S, Bernardi R, Cantarella G. The CB1/CB2 receptor agonist WIN-55, 212.2 reduces viability of human Kaposi's Sarcoma cell in vitro 2009, 15:616(1-3):16-21. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.06.004.
- [37] Maor Y, Yu J, Kuzontkoski P, Dezube B, Zhang X, Groopman J. Cannabidiol inhibits growth and induces programmed cell death in kaposi sarcoma-associated herpesvirus-infected endothelium 2012, 3(7-8):512-20. doi: 10.1177/1947601912466556. [2] Sánchez L, Tromps J. Caracterización in vitro de bacterias ácido-lácticas con potencial probiótico. Revista de Salud Animal 2014, 36(2):124-129. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2014000200008&lng=es&tlng=es