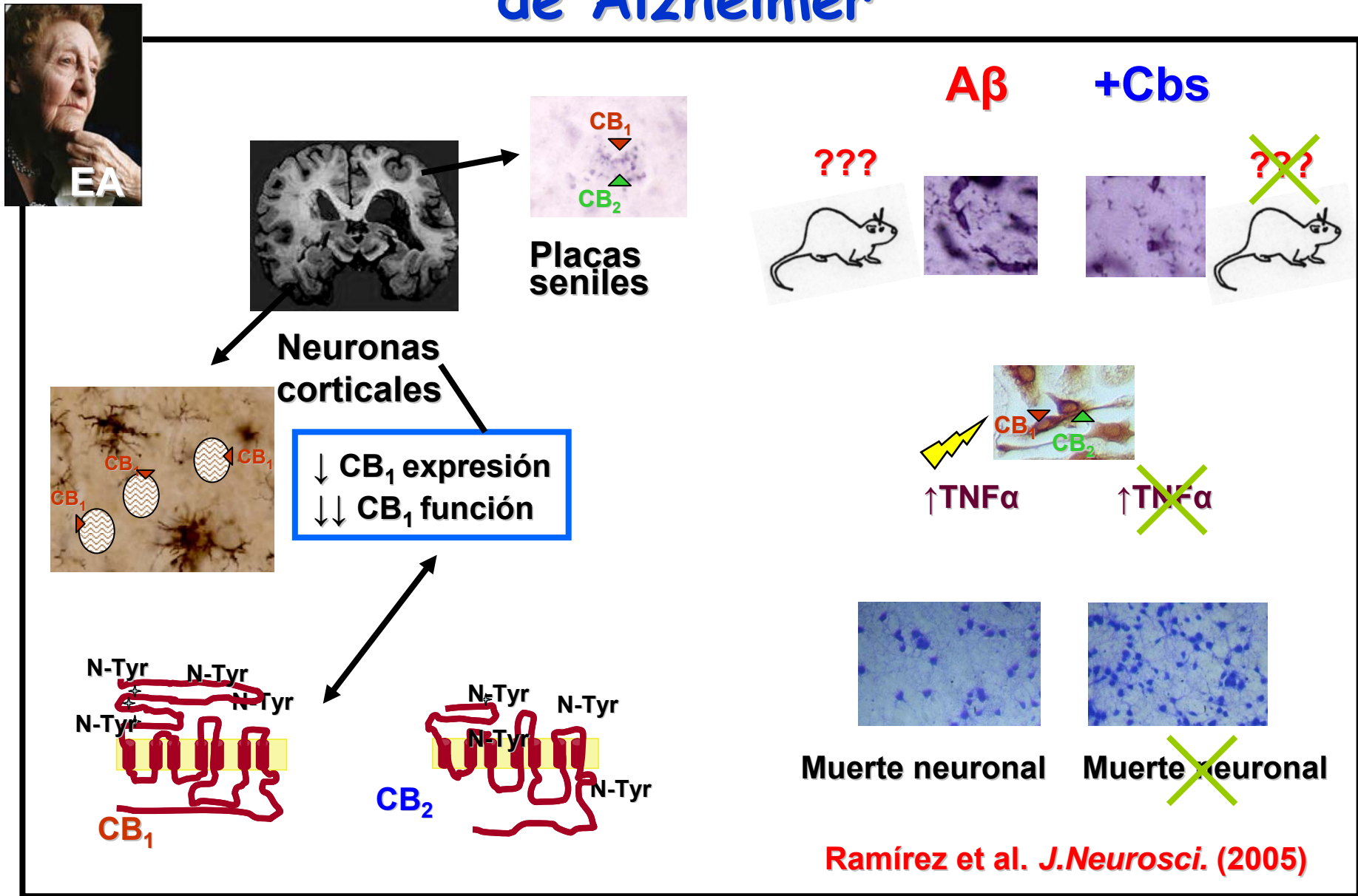


# Efectos de los cannabinoides en la enfermedad de Alzheimer



# Efectos de los cannabinoides en la EA

La enfermedad de Alzheimer (EA), la más común de las demencias, se caracteriza por la degeneración de neuronas en distintas regiones cerebrales, en particular de la corteza cerebral y del hipocampo, dando lugar a alteraciones en procesos de aprendizaje y memoria. Existen dos marcadores patológicos de la enfermedad: acumulaciones de agregados de péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y ovillos neurofibrilares, que contienen la proteína tau hiperfosforilada. De cualquier modo uno de los rasgos invariables de la EA es la activación glial, sobre todo microglial, que podría participar en los procesos neurodegenerativos. Esto ha llevado a pensar que la disminución de la activación glial, responsable de la neuroinflamación, podría ser una buena alternativa terapéutica en ésta y otras enfermedades neurológicas.

**Receptores de cannabinoides (CBs) en la EA:** Para abordar una posible utilización de los CBs y estudiar sus posibles efectos en la EA era imprescindible conocer las características de sus receptores en la situación patológica. Se ha comprobado que en la corteza frontal de pacientes existe un cambio en la localización de los receptores CB. Tanto el receptor CB1 como el CB2 se localizaron en las placas seniles, junto con marcadores de activación microglial. También se ha descrito una disminución en la expresión de esas proteínas receptoras y en su función, probablemente por un aumento en la nitrosilación de ambos receptores CBs. Una de las enzimas que degrada los endocannabinoides ha sido localizada en los astrocitos que rodean las placas.

**Los CBs previenen la neurodegeneración en modelos de la EA:** En estudios previos se había mostrado que los agonistas CBs, tanto los endógenos como los sintéticos, tenían propiedades neuroprotectoras frente a lesiones agudas (daño agudo cerebral o daño excitotóxico). Por otro lado, se había descrito que los CBs podían disminuir la activación microglial en estudios en cultivo. Un modelo útil de la EA es la rata inyectada con  $A\beta$  en el cerebro de forma repetida. Esos animales tienen activación microglial a los 7 días de iniciado la administración del péptido, a los 15 días hay astrogliosis y a los dos meses los animales son incapaces de aprender una tarea de navegación espacial. Cuando además las ratas han recibido CBs no se advierte la activación glial, los animales aprenden a encontrar la plataforma escondida en la piscina y no muestran pérdida de marcadores neuronales.

**Los CBs modulan la activación microglial:** La microglía, la célula inmune del cerebro, están continuamente vigilando la situación del cerebro y es crucial su activación para eliminar posibles "intrusos". Sin embargo, si su activación es desmesurada pueden contribuir a la muerte neuronal. Los CBs son capaces de modular numerosas funciones microgliales: disminuyen la generación de moléculas citotóxicas (óxido nítrico, citoquinas proinflamatorias), son capaces de promover la migración. Es más, bloquean la neurodegeneración inducida por la activación microglial con  $A\beta$ , como se ha demostrado en co-cultivos microglía/neuronas.

Resumiendo hasta ahora se han escrito diferentes efectos de los cannabinoides que son beneficiosos en modelos experimentales de la EA tanto *in vitro* como *in vivo*.