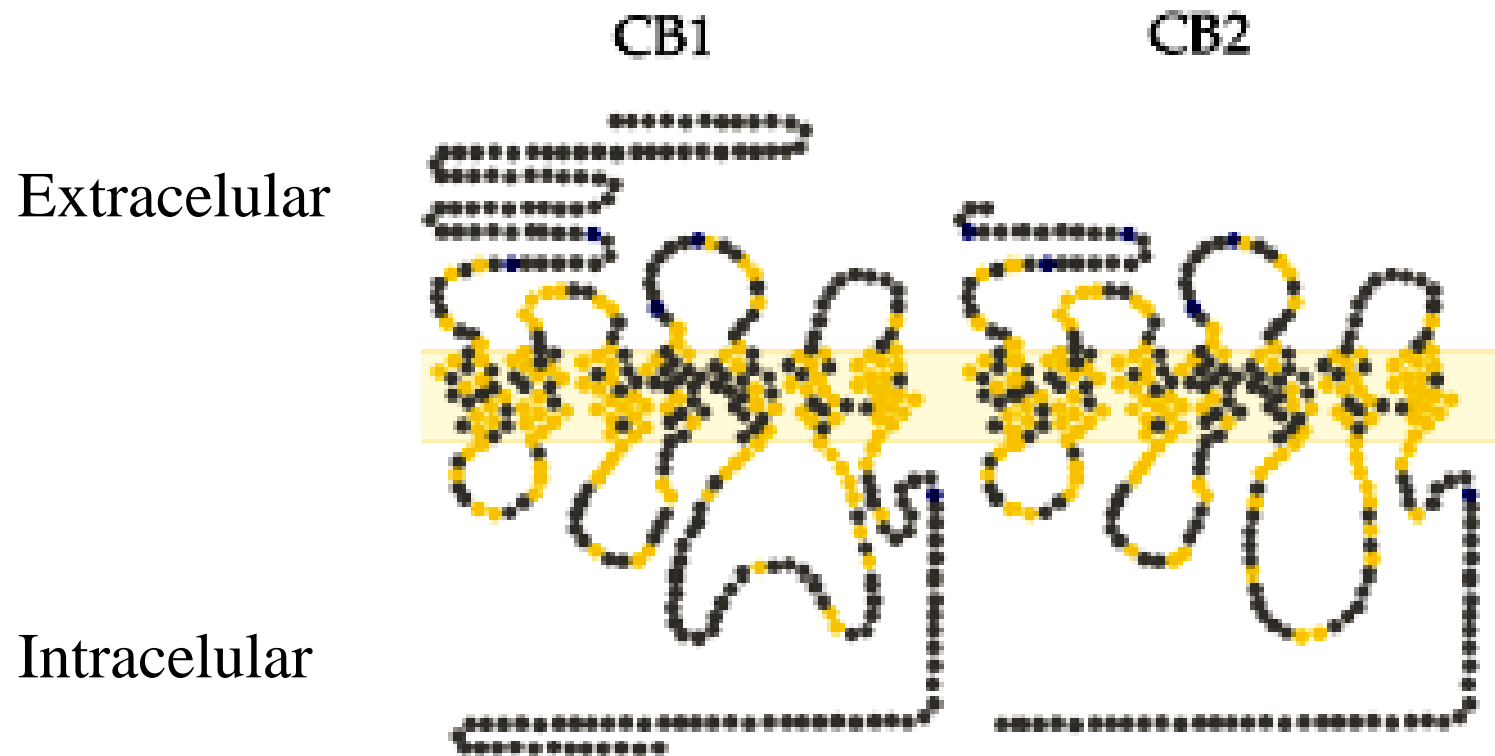


Receptores de cannabinoides



Los principales mecanismos intracelulares en los que están implicados los receptores de cannabinoides CB_1 incluyen la inhibición de la adenil ciclasa, la regulación de diferentes canales iónicos y la activación de la vía de las MAP cinasas. El acoplamiento de estos receptores a proteínas $G_{i/o}$ constituye la base de todos estos efectos. La activación de los receptores CB_1 produce una inhibición de la vía de la adenil ciclasa lo que da lugar a un descenso en los niveles de AMP_c intracelular. De esta forma se ve afectada la capacidad de fosforilación de proteínas cinasas dependientes de este nucleótido cíclico, lo que dadas las funciones que estas cinasas ejercen sobre el metabolismo celular o la expresión génica conducirá a determinados efectos biológicos. La activación de los receptores de cannabinoides también induce una inhibición de los canales de Ca^{2+} tipo N y P/Q y un aumento de la conductancia del K^+ . El efecto combinado sobre ambos tipos de canales es la base de la inhibición que los cannabinoides ejercen en la liberación de neurotransmisores. Respecto al receptor CB_2 , su activación también conduce a una inhibición de la adenil ciclasa y activación de la vía de las MAP cinasas.

Receptores de cannabinoides

Receptor CB₁

Las proteínas CB₁ contienen 472-473 aminoácidos organizados en una secuencia típica, altamente conservada entre las distintas especies y se expresan especialmente sobre poblaciones neuronales del cerebro de mamíferos. El análisis de la secuencia primaria de aminoácidos del receptor CB₁ muestra la presencia de 7 dominios hidrofóbicos transmembrana típicos de los receptores acoplados a proteínas G, que se extienden a través de la membrana plasmática, con bucles extra e intracelulares, así como un extremo amino-terminal extracelular y un extremo carboxilo-terminal intracelular. Además, la estructura primaria del receptor CB₁ contiene 3 sitios potenciales de glicosilación en el extremo amino-terminal extracelular.

El receptor CB₁ se localiza fundamentalmente en el sistema nervioso central, tanto a nivel pre- como postsináptico. La mayor densidad de receptor CB₁ se encuentra en los ganglios basales (sustancia negra, globo pálido, núcleo entopeduncular y caudado-putamen lateral), amígdala, capa molecular del cerebelo y ciertas partes del hipocampo (región CA3 del asta de Ammón y capa molecular del giro dentado). La densidad de este receptor es más moderada en las capas I y IV de la corteza cerebral, mientras que un escaso número de receptores se encuentra en el hipotálamo, tallo cerebral y médula espinal. Además de su localización en cerebro, los receptores CB₁ se localizan en el bazo y las amígdalas, corazón, próstata, útero, ovario y a nivel presináptico en terminales nerviosos simpáticos.

Receptor CB₂

La proteína CB₂ tiene un 68% de secuencia afín al receptor CB₁ dentro de los dominios transmembranarios, pero solo un 44% de homología con respecto al total de la proteína. El receptor CB₂ comparte con el receptor CB₁ su estructura de 7 dominios transmembranarios y su acoplamiento a proteínas G sensible a toxina pertussis, sin embargo hay una diferencia considerable de tamaño entre el receptor CB₁ y CB₂.

La aparición del receptor CB₂ es mucho mayor en la periferia, siendo menor su expresión en el sistema nervioso central. Los receptores CB₂ se localizan fundamentalmente en bazo, amígdalas faríngeas y en distintas células del sistema inmune (linfocitos B, aunque también en monocitos y linfocitos T). Se ha demostrado que el contenido de ARNm del receptor CB₂ en bazo y amígdalas es equivalente al ARNm del receptor CB₁ en el cerebro. En toda la subpoblación celular de la sangre, la distribución del receptor CB₂ varía considerablemente, con un nivel mucho más elevado en células B que en células T y monocitos. La localización del receptor CB₂ en tejido inmune es responsable de las propiedades inmunosupresoras de la marihuana, de hecho aunque el receptor CB₁ también se exprese en el sistema inmune, hay evidencias que la inmunosupresión es mediada principalmente por el receptor CB₂, ya que los niveles de ARNm del receptor CB₁ son solamente el 1-10% del contenido del receptor CB₂.

Véase artículo de Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Le Fur G, Casellas P. Eur J Biochem. 232(1):54-61, 1995.