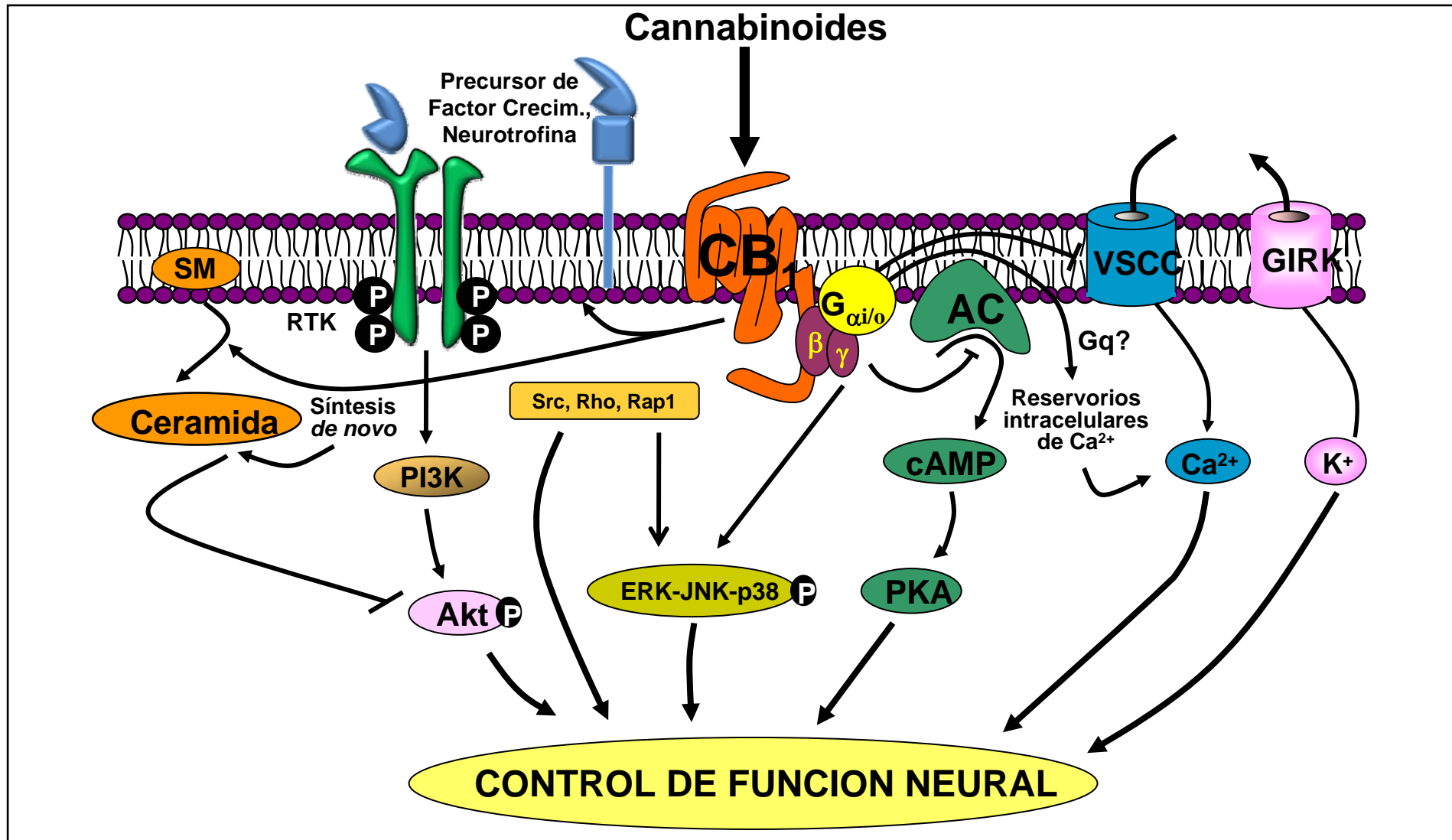


Vías de señalización por receptores de cannabinoides CB₁ en células neurales



Vías de señalización por receptores de cannabinoides CB₁ en células neurales

A través de su acoplamiento a proteínas G heterotriméricas, principalmente G_{i/o}, el receptor de cannabinoides CB₁ regula distintas rutas de señalización, entre otras: i) la inhibición de la vía de la adenilil ciclasa (AC)–adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP)–proteína quinasa A (PKA); (ii) el control de la concentración citoplasmática de Ca²⁺ libre, tanto por inhibición de canales iónicos de membrana plasmática (ej. canales de Ca²⁺ sensibles a potencial, VSCC) como por salida de Ca²⁺ de reservorios intracelulares como el retículo endoplásmico (probablemente vía proteínas G_q); (iii) la activación de cascadas de proteína quinasas activadas por mitógenos como ERK (quinasa regulada por señales extracelulares), JNK (quinasa del extremo N-terminal de c-Jun) y p38; (iv) la generación del esfingolípido ceramida a través de dos posibles mecanismos: la hidrólisis de esfingomielina (SM) y la síntesis *de novo*. En células tumorales la acumulación de ceramida induce una respuesta de estrés de retículo endoplásmico que desencadena la inducción sucesiva de la proteína de estrés p8, los factores de transcripción ATF-4 y CHOP y la pseudoquinasa TRB3, lo que conduce a la muerte celular.

La modulación de proteína quinasas implicadas en la supervivencia neuronal como Akt o ERK puede ocurrir tanto directamente por el acoplamiento de proteínas G_{i/o} al receptor CB₁, como por la transactivación de receptores con actividad tirosina quinasa (RTK). De este modo los receptores CB₁ pueden regular vías de señalización características de neurotrofinas y factores de crecimiento como NGF, BDNF o EGF. Además, de su acoplamiento a proteínas G heterotriméricas, los receptores CB₁ son también capaces de regular proteínas G monoméricas como Rap1 y Rho, o tirosina quinasas citosólicas como Src. Todos estos y otros mecanismos de señalización participan en el control de la funcionalidad neuronal por cannabinoides, incluyendo la transmisión sináptica, la supervivencia, o la diferenciación y migración celulares. Es importante destacar que el sentido, estimulador o inhibidor, en una determinada vía de señalización regulada por el receptor CB₁ puede diferir en función del mecanismo implicado y el contexto patofisiológico.

Referencias seleccionadas:

Galve-Roperh et al., "Mechanisms of control of neuron survival by the endocannabinoid system." *Curr. Pharm. Des.* 14, 2279-2288 (2008).

Howlett et al., "Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress" *Neuropharmacol.* 47, 345-358 (2004).