

## EFFECTES DEL CANNABINOIDE SINTÈTIC MMB-FUBINACA

Busquets-Garcia, Arnau

Investigador Ramon i Cajal

Laboratorio “Cell-type mechanisms in normal and pathological behavior”

Institut Hospital del Mar d’Investigacions Mèdiques

Carrer del Doctor Aiguader, 88

08003 Barcelona

e-mail: abusquets@imim.es

### 1. Cànnabis i sistema endocannabinoide

La planta *Cànnabis Sativa*, coneguda popularment com a marihuana, conté nombrosos compostos cannabinoïdes. El  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol és el seu principal component psicoactiu i és un dels elements més presents en les diferents preparacions de cànnabis o marihuana. El cànnabis és la droga il·legal més consumida en tots els grups d'edats i Espanya és un dels països amb més consum de cànnabis amb prop del 17% de la població. La idea general que el cànnabis és innocu i no és tan perjudicial com altres drogues d'abús està molt estesa sobretot entre els joves. No obstant això, l'ús recreatiu del cànnabis, sobretot en edats on el cervell s'està desenvolupant com és l'adolescència, no és un fet innocu sinó que pot arribar a canviar per sempre la conducta i el caràcter d'una persona. D'altra banda, existeix una base científica sòlida de la possible utilització terapèutica del cànnabis o altres components de la planta. Per tant, podríem definir el cànnabis com una droga altament perjudicial en el seu ús recreatiu entre els joves i una substància terapèuticament molt interessant en pacients amb condicions mèdiques específiques.

El cànnabis actua en el nostre cervell sobre un sistema anomenat sistema endocannabinoide (Di. i Mackie, 2020). Aquest sistema està format per uns receptors i ligandos endògens específics i actua com un punt de control, ja que, quan hi ha molta excitació o inhibició entre les connexions neuronals denominades sinapsis, s'activa per a restablir les condicions normals. Sense aquest control específic, una excitació o inhibició continuada en el nostre cervell ens podria portar a situacions patològiques com són els episodis d'epilèpsia, espasmes o convulsions. Quan consumim cànnabis s'altera aquest sistema de manera artificial i, en conseqüència, el funcionament correcte del nostre

cervell. Aquesta alteració pot alterar diferents funcions cerebrals com la memòria, la coordinació motora, l'ansietat, el caràcter, la ingesta de menjar, la olfacció i també pot provocar efectes psicòtics. A més, el sistema endocannabinoide també és important en el procés de maduració cerebral que no acaba fins aproximadament els 20 anys. Per aquesta raó, el consum excessiu de cànnabis abans d'aqueixa edat té moltes possibilitats d'alterar la maduració cerebral i causar efectes que perduren tota la vida. Per tant, és important conscienciar a la gent que el consum de cànnabis en edats adolescents pot alterar les conductes per a tota la vida.

Trobem constantment notícies dels efectes terapèutics que pot tindre el cànnabis. Aquesta informació és totalment una certa sempre que l'administració d'aquesta substància siga sota control mèdic i de manera pautaada. De fet, hi ha molta investigació per a entendre els possibles efectes positius del cànnabis i fins ara s'ha descobert que el cànnabis pot ser un potent analgèsic, antiespàstic, antiemètic i fins i tot s'ha vist com és capaç de reduir la grandària de tumors. A més, fàrmacs que actuen sobre el sistema endocannabinoide estan sent investigats per a tractar malalties com la Síndrome del cromosoma X fràgil, Alzheimer, l'obesitat, l'estrés posttraumàtic o les addiccions (Kaur, Ambwani, Singh, 2016).

## **2. Cannabinoides sintètics**

El consum de noves substàncies psicoactives, utilitzades principalment amb finalitats recreatius, constitueix un important perill per a la salut de les societats modernes. Per exemple, en les últimes dècades han sorgit substituïts sintètics dels cannabinoides naturals que poden ser altament nocius ja que posseeixen millors perfils farmacològics i farmacocinètics. Alguns d'aquests cannabinoides sintètics s'han convertit en una de les drogues d'abús més utilitzades a Europa i els Estats Units.

Els cannabinoides sintètics representen una nova preocupació per a la salut en la nostra societat. Són substàncies majoritàriament similars a elements de la planta *Cànnabis sativa* i als ligandos endògens, però es diferencien pel fet que són totalment sintètics i creats en el laboratori. Encara no es té molta informació de com afecten els humans, encara que solen mostrar una major toxicitat i importants efectes conductuals que el cànnabis que es consumeix en la nostra societat.

Aquests cannabinoides sintètics van començar a dissenyar-se com a eines per a la investigació científica en el camp cannabinoide per a intentar aprofitar els seus possibles efectes beneficiosos. No obstant això, encara que no hagen passat tots els assajos clínics necessaris per al seu comercialització, alguns cannabinoides sintètics es poden trobar en el mercat negre i també existeixen diversos laboratoris clandestins dissenyant noves molècules constantment. Spice va ser el nom comercial dels cannabinoides sintètics més coneguts des de 2004 que eren preparats amb diverses herbes assecades que es fumaven i contenien cannabinoides sintètics. En el mercat negre es comercialitzen com a plantes medicinals o aromàtiques camuflades en sobres tipus “infusió” (Figura 1) que tenen efectes psicoactius. Els seus efectes són similars al cànnabis (s'uneixen als mateixos receptors cannabinoides), però tenen més intensitat, apareixen abans (fins i tot en només uns minuts) i tenen una farmacocinètica diferent. Actualment, hi ha altres productes tipus Spice que contenen preparats vegetals, com el Zen, la Skunk o el K2. Els que els diferencia és el nom, un etiquetatge que sempre intenta escapar els controls de legalitat i el tipus de cannabinoide sintètic que contenen.

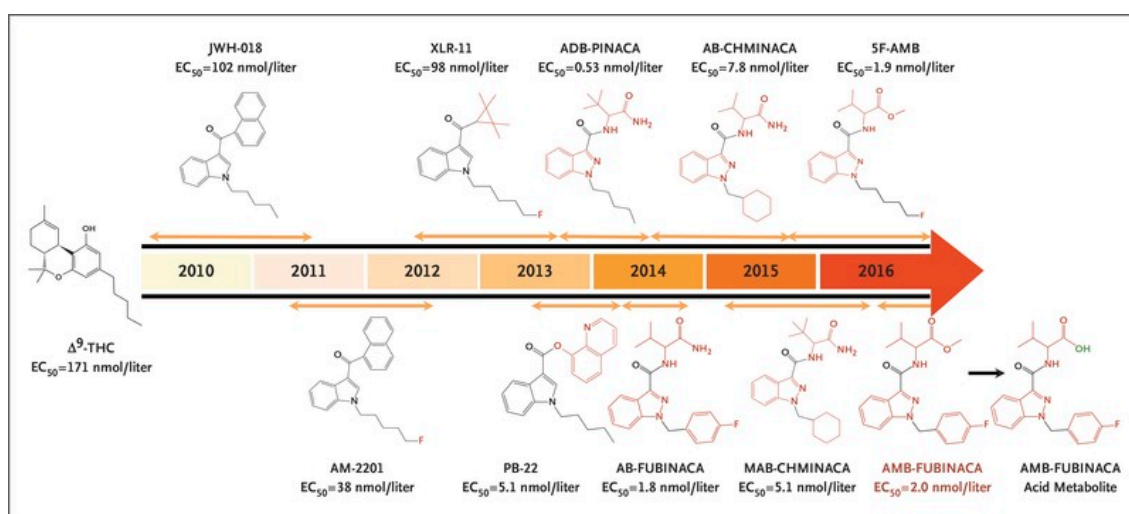


*Figura 1. Exemples de sobres “tipus infusió” a través dels quals es comercialitzen els cannabinoides sintètics.*

### **3. MMB-Fubinaca, un nou cannabinoide sintètic**

En els últims anys i mitjançant xicotetes modificacions d'una mateixa estructura química, l'aparició de nous cannabinoides sintètics s'ha multiplicat (Figura 2). En 2016, un grup de persones es van comportar com a “zombis” amb clars efectes psicòtics i problemes de coordinació motora a la Ciutat de Nova York després de consumir un cannabinoide sintètic (Adams, Banister, Irizarry, Trecki, Schwartz, Girona, 2017). Aquest cannabinoide

sintètic es coneix com MMB-Fubinaca (també conegut com FUB-AMB o AMB-Fubinaca) i té una estructura química similar a altres compostos cannabinoides sintètics sent classificat com un agonista del receptor cannabinoide. El potent efecte psicòtic en aquest grup de persones va fer saltar les alarmes i va ser una clara demostració de la perillositat d'aquesta mena de substàncies que van apareixent entre els joves. El problema actual és que, encara que coneixem molt bé els mecanismes cerebrals d'actuació dels cannabinoides naturals, falta encara molta feina per a comprendre com els cannabinoides sintètics produeixen els seus efectes. Per aquesta raó, els últims anys han aparegut nombrosos articles científics que intenten desxifrar com els diferents cannabinoides sintètics causen els seus efectes conductuals o en les funcions cerebrals. En un estudi recent (Oliveira dona Cruz, et al, 2020), fruit d'una col·laboració entre el Neurocentre Magendie (Bordeus, França) i un grup de la Universitat del País Basc, hem caracteritzat els efectes farmacològics del MMB-Fubinaca en un model animal com és el ratolí.



**Figura 2.** Aparició de nous cannabinoides sintètics. En roig, el MMB-Fubinaca, també conegut com AMB-Fubinaca. La figura s'ha tret d'una publicació en el New England Journal of Medicine.

#### 4. Caracteritzant els efectes farmacològics del MMB-Fubinaca

Els laboratoris d'investigació que estudien els efectes de les drogues en models animals basen els seus estudis en la combinació entre l'administració farmacològica de la droga i diferents aproximacions experimentals que permeten estudiar els efectes conductuals de la droga i associar-los a canvis específics en el cervell. En un estudi recent, hem combinat

l'ús d'animals que manquen del receptor cannabinoide amb tècniques conductuals, moleculars i d'anàlisi de l'activitat cerebral per a caracteritzar els efectes farmacològics del MMB-Fubinaca. Aquest treball revela noves dades fisiològiques que mostren que aquest cannabinoide sintètic indueix els seus efectes a través del receptor cannabinoide del tipus 1 (CB1), indueix els efectes conductuals clàssics dels fàrmacs cannabinoïdes i suggereix diferències entre mascles i femelles. En general, aquest estudi proporciona una millor comprensió del perfil farmacològic del cannabinoide sintètic MMB-Fubinaca usant diferents enfocaments que van des de les anàlisis *in vitro* (aplicació del fàrmac cannabinoide en cèl·lules en cultiu o en mostres de cervell) fins a les aproximacions *in vivo* (administració del compost en animals vius i avaluació de les seues respostes conductuals o d'activitat cerebral).

## 5. Experiments *in vitro* amb el MMB-Fubinaca

Una de les maneres d'analitzar els efectes farmacològics d'un compost és aplicar aquest compost en cèl·lules que creixen en cultiu en el laboratori o en preparacions cerebrals que provenen de ratolí o de mostres cerebrals humanes *post mortem*. En estudis previs, s'ha demostrat que els cannabinoïdes sintètics exerceixen una elevada activitat en els receptors cannabinoïdes. Aquests receptors pertanyen a una família de receptors molt abundants en el nostre organisme anomenats receptors acoblats a proteïnes G. Per a entendre com funcionen aquest tipus de receptors, ens hem d'imaginar com una clau (el agonista que és el compost o lligant que s'unirà al receptor) entra en un pany (receptor) i que quan girem aquesta clau es desencadena un engranatge que acaba obrint la porta. En els receptors acoblats a proteïnes G, aquest engranatge és el que constitueixen diferents proteïnes que quan s'activa el receptor s'acoblen a aquest receptor per a ajudar al seu correcte funcionament i a l'activació d'un senyal intracel·lular específic.

Hi ha diferents aproximacions experimentals que ens permeten analitzar el grau d'activació dels receptors cannabinoïdes quan apliquem els compostos cannabinoïdes com el MMB-Fubinaca. En aquest estudi, el MMB-Fubinaca exerceix una alta afinitat pels receptors cannabinoïdes tant en cervell humà com en cervell de ratolí de tots dos sexes. A més, comparant els efectes del MMB-Fubinaca amb els efectes d'un altre cannabinoide sintètic denominat WIN55,512-2, tots dos cannabinoïdes mostren un perfil d'activitat agonista cap al receptor cannabinoide però el MMB-Fubinaca és molt més

potent. Aquesta major potència de MMB-Fubinaca concorda amb les troballes prèvies utilitzant cèl·lules en cultiu. A més, el perfil farmacològic del MMB-Fubinaca en els teixits nadius del cervell humà i del ratolí mostra un patró farmacològic similar en totes dues espècies encara que els resultats suggereixen que en humans podrien ser fins i tot superiors als observats en ratolins, oferint una valuosa informació per a futurs estudis traslacionalis.

Com si després d'obrir una porta poguérem seguir diferents camins, una vegada s'activa el receptor cannabinoide se sap que s'activen diverses vies de senyalització dependents de diferents proteïnes, com la ERK, la p38 i la c-Jun. Una activació de la via de senyalització ERK s'ha relacionat amb les alteracions moleculars associades a la intoxicació per fàrmacs cannabinoïdes. Utilitzant un enfocament genètic *in vitro* (és a dir, amb l'ús de cèl·lules que expressen o no el receptor cannabinoide), aquest treball confirma i amplia resultats anteriors en demostrar que MMB-Fubinaca indueix l'activació de la via de senyalització ERK de manera dependent del receptor cannabinoide (efecte observat només en cèl·lules que expressen aquests receptors). És interessant veure que aquest cannabinoide sintètic també indueix una activació de la via ERK ja que estudis previs han demostrat com el bloqueig específic d'aquesta via podria revertir alguns dels efectes dels fàrmacs cannabinoïdes com són els efectes cognitius.

## 6. Experiments *in vivo* amb el MMB-Fubinaca

L'ús recreatiu dels cannabinoïdes sintètics s'ha associat a efectes secundaris adversos com les alteracions neurològiques, cardiovasculars, renals i pulmonars, i fins i tot a la mort. Els estudis en animals han descrit diversos efectes conductuals induïts pels cannabinoïdes sintètics, incloent una disminució de la locomoció, antinocicepció, hipotèrmia i augment de la catalèpsia. Aquestes 4 alteracions són els efectes comuns dels fàrmacs cannabinoïdes tant naturals com sintètics. De fet, en els laboratoris, existeix un test de conducta que es diu "tétrada" i que consisteix a administrar el fàrmac cannabinoide i avaluar la locomoció, la temperatura corporal, la resposta antinociceptiva i la catalèpsia. Si un fàrmac indueix efectes en aquestes 4 avaluacions comportamentals, es considera que aquest fàrmac té un perfil probablement cannabinoide.

En aquest sentit, s'ha demostrat que la intoxicació amb MMB-Fubinaca en models de ratolí indueix efectes conductuals similars als dels cannabinoïdes naturals, com són

activitat convulsiva, hipolocomoció o hipotèrmia, entre altres. En el nostre estudi hem demostrat que el MMB-Fubinaca indueix efectes clars en les quatre conductes de la “tétrada” avaluades tant en ratolins mascles com femelles. La dependència dels receptors cannabinoides s'ha avaluat en ratolins que manquen del receptor cannabinoide i s'ha vist que els efectes en locomoció, temperatura, catalèpsia i analgèsia observats en els ratolins control, desapareixen en aquells ratolins que no tenen el receptor cannabinoide. Aquests resultats demostren, una vegada més, que el MMB-Fubinaca exerceix els seus efectes a través del receptor cannabinoide del tipus 1.

Un altre dels efectes que es pot veure en els ratolins, és que els agonistas cannabinoides naturals i sintètics indueixen una disminució de l'activitat cerebral d'una zona cerebral concreta com és l'hipocamp. Aquest efecte s'estudia mitjançant una tècnica denominada electrofisiologia que consisteix en la implantació d'un elèctrode en el cervell dels ratolins que permet registrar l'activitat cerebral abans o després de l'administració d'un fàrmac, en aquest cas del MMB-Fubinaca. Curiosament, l'administració aguda de MMB-Fubinaca indueix una forta disminució transitòria de la transmissió sinàptica en l'hipocamp de ratolins controls però no en aquells ratolins que manquen del receptor cannabinoide, la qual cosa suggereix que els mecanismes dependents d'aquest receptor també controlen aquests efectes. Aquest efecte sembla ser més potent però més transitori que l'efecte induït per altres fàrmacs cannabinoides naturals o sintètics. En futurs estudis s'abordaran els mecanismes que explicarien aquestes diferències en els perfils farmacològics dels diferents agonistas cannabinoides.

## **7. Com afecta el sexe a l'efecte del MMB-Fubinaca?**

El sexe és una variable biològica important que cal tindre en compte en els estudis amb humans i animals (Shansky, 2019). Encara que la tendència està canviant afortunadament, la majoria d'estudis científics s'han basat exclusivament en el sexe masculí. No obstant això, en els últims anys, el sexe femení s'ha incorporat i ens permet tindre una visió més àmplia dels efectes farmacològics i també del funcionament del cervell en tots dos sexes. Curiosament, el sexe dels animals també afecta els efectes de fàrmacs cannabinoides, tant dels cannabinoides naturals com dels sintètics encara que necessitem més investigació preclínica per a comprendre i ampliar aquestes troballes.

En el nostre estudi, tant en l'avaluació conductual com en l'anàlisi d'activitat cerebral, hem observat un efecte major en ratolins mascles comparat amb les femelles. Aquestes diferències de sexe observades podrien deure's a un major volum de l'hipocamp o a un major número de sinapsi en els rosegadors mascles en comparació amb les femelles. No obstant això, l'explicació podria ser més complicada, com una possible distribució diferencial del receptor cannabinoide en diferents tipus cel·lulars dependent del sexe dels ratolins. Per tant, en el futur, seria necessari una anàlisi adequat que combinara el número de sinapsi i/o els nivells de receptors cannabinoide per a entendre millor aquestes diferències anatòmiques com a possible causa de les diferències de sexe induïdes pel MMB-Fubinaca. No obstant això, la caracterització in vitro de MMB-Fubinaca no va revelar diferències de sexe quant a la potència i els efectes màxims, mentre que es troben diferències de sexe en els experiments conductuals i electrofisiològics. Pot haver-hi diverses possibilitats que expliquen aquesta discrepància i són necessaris futurs estudis que determinaran l'explicació de les diferències observades entre els nostres experiments in vitro i in vivo. A més, es necessiten investigacions futures per a dilucidar els mecanismes que subjauen a aquestes diferències entre mascles i femelles.

En aquest context, les proves bioquímiques realitzades en altres estudis mostren diferències dependents del sexe en la densitat i la funció dels receptors CB1 en regions cerebrals específiques. De fet, diferències entre sexes en l'expressió de diferents components del sistema endocannabinoide induïts per les hormones sexuals i els seus cicles semblen sorgir en les primeres etapes del desenvolupament. En resum, fa falta molta més informació per a entendre millor com els fàrmacs cannabinoïdes afecten de manera diferencial mascles i femelles. De fet, és un gran assoliment plantejar-se aquesta pregunta i que les femelles hagen entrat definitivament a ser una part important del nostre treball amb models animals.

## **8. Conclusió**

La investigació que intenta entendre els efectes de les drogues d'abús en general, i dels cannabinoïdes en particular, té com a objectiu principal entendre els mecanismes cerebrals que determinen els seus efectes en conducta. En el cas dels cannabinoïdes és encara més important ja que si entenem millor els seus efectes adversos en el futur podrem dissenyar estratègies terapèutiques que eviten els seus efectes indesitjables però



conserven els seus efectes terapèutics. El treball resumit en aquest text proporciona nova informació per a comprendre millor el perfil farmacològic del cannabinoide sintètic MMB-Fubinaca, que és un dels cannabinoïdes sintètics més potents que hi ha en el mercat. Mitjançant l'ús de teixit natiu humà, ratolins mascles i femelles que manquen del receptor cannabinoide i l'avaluació de l'activitat neuronal de l'hipocamp, aquest treball aporta informació valuosa per a entendre millor com aquest cannabinoide sintètic exerceix els seus efectes adversos. També suggereix l'existència d'efectes dependents del sexe induïts pel MMB-Fubinaca. No obstant això, com tot estudi científic, aquest treball deixa alguna limitació i pregunta oberta. En primer lloc, l'impacte de les hormones sexuals en les diferències observades entre mascles i femelles no es va avaluar directament. Per aqueix motiu, futurs experiments hauran d'abordar si la testosterona i/o els estrògens són responsables o contribueixen a aquestes diferències sexuals en els efectes induïts per la MMB-Fubinaca. En segon lloc, les respostes conductuals avaluades en el nostre treball representen només una part de l'ampli espectre d'efectes induïts pels cannabinoïdes. En aquest estudi, hem utilitzat “la tétada” per a caracteritzar els efectes de la MMB-Fubinaca, però en el futur es podrien abordar els seus efectes sobre altres respostes conductuals com la cognició, l'addicció o els efectes psicòtics. Finalment, serà necessari una anàlisi addicional dels efectes del MMB-Fubinaca en altres regions del cervell per a conèixer el perfil farmacològic complet d'aquest i d'uns altres cannabinoïdes sintètics recentment desenvolupats.

## Referències:

1. Adams, A.J.; Banister, S.D.; Irizarry, L.; Trecki, J.; Schwartz, M.; Gerona, R. (2017). "Zombie" Outbreak Caused by the Synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *New england journal of medicine*, 376(3):235-242. [doi: 10.1056/NEJMoa1610300](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610300).
2. Kaur, R.; Ambwani, S.R.; Singh, S. (2016). Endocannabinoid System: A Multi-Facet Therapeutic Target. *Current clinical pharmacology*, 11(2):110-7. [doi:10.2174/1574884711666160418105339](https://doi.org/10.2174/1574884711666160418105339).

3. Lu, H.C.; Mackie, K. (2020). Review of the Endocannabinoid System. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, S2451-9022(20)30206-8. [doi: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016](https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016).
4. Oliveira da Cruz, J.F.; Ioannidou, C.; Pagano Zottola, A.C.; Muguruza, C.; Gomez-Sotres, P.; Fernandez, M.; Callado, L.F.; Marsicano, G.; Busquets-Garcia, A. (2020). Sex-dependent pharmacological profiles of the synthetic cannabinoid MMB-Fubinaca. *Addiction biology*, e12940. [doi: 10.1111/adb.12940](https://doi.org/10.1111/adb.12940).
5. Shansky, R.M. (2019). Are hormones a "female problem" for animal research? *Science*, 364(6443):825-826. [doi: 10.1126/science.aaw7570](https://doi.org/10.1126/science.aaw7570).