

EFFECTOS DEL CANNABINOIDE SINTÉTICO MMB-FUBINACA

Busquets-Garcia, Arnau

Investigador Ramon y 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. Cannabis y sistema endocannabinoide

La planta *Cannabis Sativa*, conocida popularmente como marihuana, contiene numerosos compuestos cannabinoides. El $\Delta 9$ -Tetrahidrocannabinol es su principal componente psicoactivo y es uno de los elementos más presentes en las distintas preparaciones de cannabis o marihuana. El cannabis es la droga ilegal más consumida en todos los grupos de edades y España es uno de los países con más consumo de cannabis con cerca del 17% de la población. La idea general de que el cannabis es inocuo y no es tan perjudicial como otras drogas de abuso está muy extendida sobretodo entre los jóvenes. Sin embargo, el uso recreativo del cannabis, sobre todo en edades dónde el cerebro se está desarrollando como es la adolescencia, no es un hecho inocuo, sino que puede llegar a cambiar por siempre la conducta y el carácter de una persona. Por otra parte, existe una base científica sólida de la posible utilización terapéutica del cannabis u otros componentes de la planta. Por lo tanto, podríamos definir el cannabis como una droga altamente perjudicial en su uso recreativo entre los jóvenes y una sustancia terapéuticamente muy interesante en pacientes con condiciones médicas específicas.

El cannabis actúa en nuestro cerebro sobre un sistema llamado sistema endocannabinoide (Lu y Mackie, 2020). Este sistema está formado por unos receptores y ligandos endógenos específicos y actúa como un punto de control, ya que, cuando hay mucha excitación o inhibición entre las conexiones neuronales denominadas sinapsis, se activa para restablecer las condiciones normales. Sin este control específico, una excitación o inhibición continuada en nuestro cerebro nos podría llevar a situaciones patológicas como son los episodios de epilepsia, espasmos o convulsiones. Cuando consumimos cannabis

se altera este sistema de forma artificial y, en consecuencia, el funcionamiento correcto de nuestro cerebro. Esta alteración puede alterar distintas funciones cerebrales como la memoria, la coordinación motora, la ansiedad, el carácter, la ingesta de comida, la olfacción y también puede provocar efectos psicóticos. Además, el sistema endocannabinoide también es importante en el proceso de maduración cerebral que no termina hasta aproximadamente los 20 años. Por esta razón, el consumo excesivo de cannabis antes de esa edad tiene muchas posibilidades de alterar la maduración cerebral y causar efectos que perduren toda la vida. Por tanto, es importante concienciar a la gente que el consumo de cannabis en edades adolescentes puede alterar las conductas para toda la vida.

Encontramos constantemente noticias de los efectos terapéuticos que puede tener el cannabis. Esta información es totalmente cierta siempre que la administración de esta sustancia sea bajo control médico y de manera pautada. De hecho, hay mucha investigación para entender los posibles efectos positivos del cannabis y hasta ahora se ha descubierto que el cannabis puede ser un potente analgésico, antiespástico, antiemético e incluso se ha visto cómo es capaz de reducir el tamaño de tumores. Además, fármacos que actúan sobre el sistema endocannabinoide están siendo investigados para tratar enfermedades como el Síndrome del cromosoma X frágil, Alzheimer, la obesidad, el estrés postraumático o las adicciones (Kaur, Ambwani, Singh, 2016).

2. Cannabinoides sintéticos

El consumo de nuevas sustancias psicoactivas, utilizadas principalmente con fines recreativos, constituye un importante peligro para la salud de las sociedades modernas. Por ejemplo, en las últimas décadas han surgido sustitutos sintéticos de los cannabinoides naturales que pueden ser altamente nocivos ya que poseen mejores perfiles farmacológicos y farmacocinéticos. Algunos de estos cannabinoides sintéticos se han convertido en una de las drogas de abuso más utilizadas en Europa y Estados Unidos.

Los cannabinoides sintéticos representan una nueva preocupación para la salud en nuestra sociedad. Son sustancias mayoritariamente similares a elementos de la planta *Cannabis sativa* y a los ligandos endógenos, pero se diferencian por el hecho que son totalmente sintéticos y creados en el laboratorio. Aún no se tiene mucha información de cómo afectan

a los humanos, aunque suelen mostrar una mayor toxicidad e importantes efectos conductuales que el cannabis que se consume en nuestra sociedad.

Estos cannabinoides sintéticos comenzaron a diseñarse como herramientas para la investigación científica en el campo cannabinoide para intentar aprovechar sus posibles efectos beneficiosos. Sin embargo, aunque no hayan pasado todos los ensayos clínicos necesarios para su comercialización, algunos cannabinoides sintéticos se pueden encontrar en el mercado negro y también existen varios laboratorios clandestinos diseñando nuevas moléculas constantemente. Spice fue el nombre comercial de los cannabinoides sintéticos más conocidos desde 2004 que eran preparados con varias hierbas secadas que se fumaban y contenían cannabinoides sintéticos. En el mercado negro se comercializan como plantas medicinales o aromáticas camufladas en sobres tipo “infusión” (Figura 1) que tienen efectos psicoactivos. Sus efectos son similares al cannabis (se unen a los mismos receptores cannabinoides), pero tienen más intensidad, aparecen antes (incluso en sólo unos minutos) y tienen una farmacocinética diferente. Actualmente, hay otros productos tipo Spice que contienen preparados vegetales, como el Zen, la Skunk o el K2. Los que los diferencia es el nombre, un etiquetado que siempre intenta escapar los controles de legalidad y el tipo de cannabinoide sintético que contienen.



Figura 1. Ejemplos de sobres “tipo infusión” a través de los cuales se comercializan los cannabinoides sintéticos.

3. MMB-Fubinaca, un nuevo cannabinoide sintético

En los últimos años y mediante pequeñas modificaciones de una misma estructura química, la aparición de nuevos cannabinoide sintéticos se ha multiplicado (Figura 2). En 2016, un grupo de personas se comportaron como “zombies” con claros efectos psicóticos y problemas de coordinación motora en la Ciudad de Nueva York después de consumir un cannabinoide sintético (Adams, Banister, Irizarry, Trecki, Schwartz, Gerona, 2017). Este cannabinoide sintético se conoce como MMB-Fubinaca (también conocido como FUB-AMB o AMB-Fubinaca) y tiene una estructura química similar a otros compuestos cannabinoide sintéticos siendo clasificado como un agonista del receptor cannabinoide. El potente efecto psicótico en este grupo de personas hizo saltar las alarmas y fue una clara demostración de la peligrosidad de este tipo de sustancias que van apareciendo entre los jóvenes. El problema actual es que, aunque conocemos muy bien los mecanismos cerebrales de actuación de los cannabinoide naturales, falta aún mucho trabajo para comprender como los cannabinoide sintéticos producen sus efectos. Por esta razón, los últimos años han aparecido numerosos artículos científicos que intentan descifrar cómo los distintos cannabinoide sintéticos causan sus efectos conductuales o en las funciones cerebrales. En un estudio reciente (Oliveira da Cruz, et al, 2020), fruto de una colaboración entre el Neurocentre Magendie (Burdeos, Francia) y un grupo de la Universidad del País Vasco, hemos caracterizado los efectos farmacológicos del MMB-Fubinaca en un modelo animal como es el ratón.

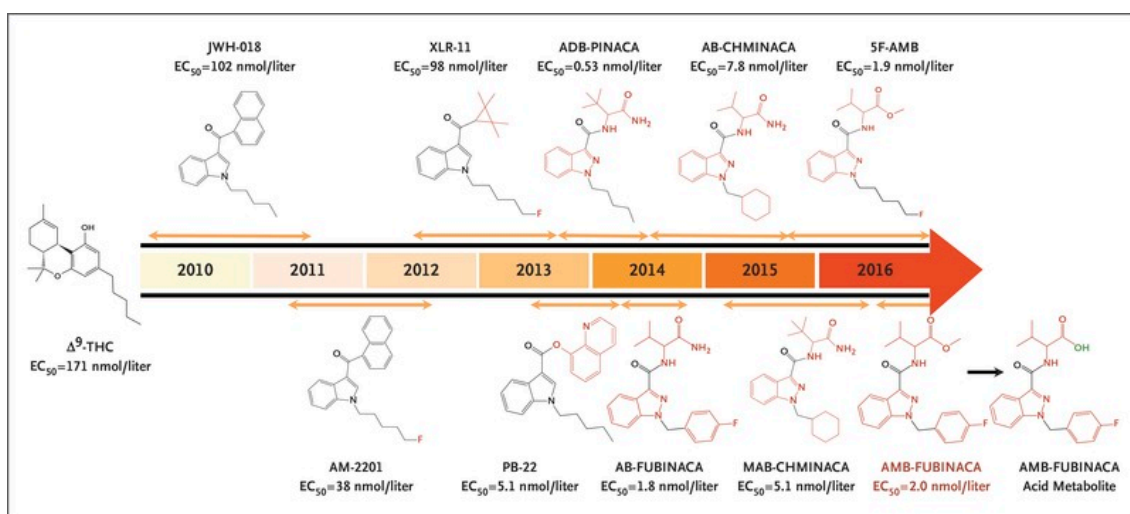


Figura 2. Aparición de nuevos cannabinoide sintéticos. En rojo, el MMB-Fubinaca, también conocido como AMB-Fubinaca. La figura se ha sacado de una publicación en el New England Journal of Medicine.

4. Caracterizando los efectos farmacológicos del MMB-Fubinaca

Los laboratorios de investigación que estudian los efectos de las drogas en modelos animales basan sus estudios en la combinación entre la administración farmacológica de la droga y distintas aproximaciones experimentales que permiten estudiar los efectos conductuales de la droga y asociarlos a cambios específicos en el cerebro. En un estudio reciente, hemos combinado el uso de animales que carecen del receptor cannabinoide con técnicas conductuales, moleculares y de análisis de la actividad cerebral para caracterizar los efectos farmacológicos del MMB-Fubinaca. Este trabajo revela nuevos datos fisiológicos que muestran que este cannabinoide sintético induce sus efectos a través del receptor cannabinoide del tipo 1 (CB1), induce los efectos conductuales clásicos de los fármacos cannabinoideos y sugiere diferencias entre machos y hembras. En general, este estudio proporciona una mejor comprensión del perfil farmacológico del cannabinoide sintético MMB-Fubinaca usando distintos enfoques que van desde los análisis *in vitro* (aplicación del fármaco cannabinoide en células en cultivo o en muestras de cerebro) hasta las aproximaciones *in vivo* (administración del compuesto en animales vivos y evaluación de sus respuestas conductuales o de actividad cerebral).

5. Experimentos *in vitro* con el MMB-Fubinaca

Una de las maneras de analizar los efectos farmacológicos de un compuesto es aplicar este compuesto en células que crecen en cultivo en el laboratorio o en preparaciones cerebrales que provienen de ratón o de muestras cerebrales humanas post-mortem. En estudios previos, se ha demostrado que los cannabinoideos sintéticos ejercen una elevada actividad en los receptores cannabinoideos. Estos receptores pertenecen a una familia de receptores muy abundantes en nuestro organismo llamados receptores acoplados a proteínas G. Para entender como funcionan este tipo de receptores, nos tenemos que imaginar como una llave (el agonista que es el compuesto o ligando que se unirá al receptor) entra en una cerradura (receptor) y que cuando giramos esta llave se desencadena un engranaje que acaba abriendo la puerta. En los receptores acoplados a proteínas G, este engranaje es lo que constituyen distintas proteínas que cuando se activa el receptor se acoplan a este receptor para ayudar a su correcto funcionamiento y a la activación de una señal intracelular específica.

Hay distintas aproximaciones experimentales que nos permiten analizar el grado de activación de los receptores cannabinoides cuando aplicamos los compuestos cannabinoides como el MMB-Fubinaca. En este estudio, el MMB-Fubinaca ejerce una alta afinidad por los receptores cannabinoides tanto en cerebro humano como en cerebro de ratón de ambos sexos. Además, comparando los efectos del MMB-Fubinaca con los efectos de otro cannabinoide sintético denominado WIN55,512-2, ambos cannabinoides muestran un perfil de actividad agonista hacia el receptor cannabinoide pero el MMB-Fubinaca es mucho más potente. Esta mayor potencia de MMB-Fubinaca concuerda con los hallazgos previos utilizando células en cultivo. Además, el perfil farmacológico del MMB-Fubinaca en los tejidos nativos del cerebro humano y del ratón muestra un patrón farmacológico similar en ambas especies, aunque los resultados sugieren que en humanos podrían ser incluso superiores a los observados en ratones, ofreciendo una valiosa información para futuros estudios traslacionales.

Como si después de abrir una puerta pudiéramos seguir distintos caminos, una vez se activa el receptor cannabinoide se sabe que se activan varias vías de señalización dependientes de distintas proteínas, como la ERK, la p38 y la c-Jun. Una activación de la vía de señalización ERK se ha relacionado con las alteraciones moleculares asociadas a la intoxicación por fármacos cannabinoides. Utilizando un enfoque genético *in vitro* (es decir, con el uso de células que expresan o no el receptor cannabinoide), este trabajo confirma y amplía resultados anteriores al demostrar que MMB-Fubinaca induce la activación de la vía de señalización ERK de forma dependiente del receptor cannabinoide (efecto observado sólo en células que expresan estos receptores). Es interesante ver que este cannabinoide sintético también induce una activación de la vía ERK ya que estudios previos han demostrado como el bloqueo específico de esta vía podría revertir algunos de los efectos de los fármacos cannabinoides como son los efectos cognitivos.

6. Experimentos *in vivo* con el MMB-Fubinaca

El uso recreativo de los cannabinoides sintéticos se ha asociado a efectos secundarios adversos como las alteraciones neurológicas, cardiovasculares, renales y pulmonares, e incluso a la muerte. Los estudios en animales han descrito varios efectos conductuales inducidos por los cannabinoides sintéticos, incluyendo una disminución de la locomoción, antinocicepción, hipotermia y aumento de la catalepsia. Estas 4 alteraciones

son los efectos comunes de los fármacos cannabinoides tanto naturales como sintéticos. De hecho, en los laboratorios, existe un test de conducta que se llama “tétrada” y que consiste en administrar el fármaco cannabinoide y evaluar la locomoción, la temperatura corporal, la respuesta antinociceptiva y la catalepsia. Si un fármaco induce efectos en estas 4 evaluaciones comportamentales, se considera que este fármaco tiene un perfil probablemente cannabinoide.

En este sentido, se ha demostrado que la intoxicación con MMB-Fubinaca en modelos de ratón induce efectos conductuales similares a los de los cannabinoides naturales, como son actividad convulsiva, hipolocomoción o hipotermia, entre otros. En nuestro estudio hemos demostrado que el MMB-Fubinaca induce efectos claros en las cuatro conductas de la “tétrada” evaluadas tanto en ratones machos como hembras. La dependencia de los receptores cannabinoides se ha evaluado en ratones que carecen del receptor cannabinoide y se ha visto que los efectos en locomoción, temperatura, catalepsia y analgesia observados en los ratones control, desaparecen en aquellos ratones que no tienen el receptor cannabinoide. Estos resultados demuestran, una vez más, que el MMB-Fubinaca ejerce sus efectos a través del receptor cannabinoide del tipo 1.

Otro de los efectos que se puede ver en los ratones, es que los agonistas cannabinoides naturales y sintéticos inducen una disminución de la actividad cerebral de una zona cerebral concreta como es el hipocampo. Este efecto se estudia mediante una técnica denominada electrofisiología que consiste en la implantación de un electrodo en el cerebro de los ratones que permite registrar la actividad cerebral antes o después de la administración de un fármaco, en este caso del MMB-Fubinaca. Curiosamente, la administración aguda de MMB-Fubinaca induce una fuerte disminución transitoria de la transmisión sináptica en el hipocampo de ratones controles, pero no en aquellos ratones que carecen del receptor cannabinoide, lo que sugiere que los mecanismos dependientes de este receptor también controlan estos efectos. Este efecto parece ser más potente pero más transitorio que el efecto inducido por otros fármacos cannabinoides naturales o sintéticos. En futuros estudios se abordarán los mecanismos que explicarían estas diferencias en los perfiles farmacológicos de los distintos agonistas cannabinoides.

7. ¿Cómo afecta el sexo a los efectos del MMB-Fubinaca?

El sexo es una variable biológica importante que hay que tener en cuenta en los estudios con humanos y animales (Shansky, 2019). Aunque la tendencia está cambiando afortunadamente, la mayoría de estudios científicos se han basado exclusivamente en el sexo masculino. Sin embargo, en los últimos años, el sexo femenino se ha incorporado y nos permite tener una visión más amplia de los efectos farmacológicos y también del funcionamiento del cerebro en ambos sexos. Curiosamente, el sexo de los animales también afecta los efectos de fármacos cannabinoides, tanto de los cannabinoides naturales como de los sintéticos, aunque necesitamos más investigación preclínica para comprender y ampliar estos hallazgos.

En nuestro estudio, tanto en la evaluación conductual como en el análisis de actividad cerebral, hemos observado un efecto mayor en ratones machos comparado con las hembras. Estas diferencias de sexo observadas podrían deberse a un mayor volumen del hipocampo o a un mayor número de sinapsis en los roedores machos en comparación con las hembras. Sin embargo, la explicación podría ser más complicada, como una posible distribución diferencial del receptor cannabinoide en distintos tipos celulares dependiente del sexo de los ratones. Por lo tanto, en el futuro, sería necesario un análisis adecuado que combinara el número de sinapsis y/o los niveles de receptores cannabinoide para entender mejor estas diferencias anatómicas como posible causa de las diferencias de sexo inducidas por el MMB-Fubinaca. Sin embargo, la caracterización in vitro de MMB-Fubinaca no reveló diferencias de sexo en cuanto a la potencia y los efectos máximos, mientras que se encuentran diferencias de sexo en los experimentos conductuales y electrofisiológicos. Puede haber varias posibilidades que expliquen esta discrepancia y son necesarios futuros estudios que determinarán la explicación de las diferencias observadas entre nuestros experimentos in vitro e in vivo. Además, se necesitan investigaciones futuras para dilucidar los mecanismos que subyacen a estas diferencias entre machos y hembras.

En este contexto, las pruebas bioquímicas realizadas en otros estudios muestran diferencias dependientes del sexo en la densidad y la función de los receptores CB1 en regiones cerebrales específicas. De hecho, diferencias entre sexos en la expresión de distintos componentes del sistema endocannabinoide inducidos por las hormonas

sexuales y sus ciclos parecen surgir en las primeras etapas del desarrollo. En resumen, hace falta mucha más información para entender mejor como los fármacos cannabinoides afectan de forma diferencial machos y hembras. De hecho, es un gran logro plantearse esta pregunta y que las hembras hayan entrado definitivamente a ser una parte importante de nuestro trabajo con modelos animales.

8. Conclusión

La investigación que intenta entender los efectos de las drogas de abuso en general, y de los cannabinoides en particular, tiene como objetivo principal entender los mecanismos cerebrales que determinan sus efectos en conducta. En el caso de los cannabinoides es aún más importante ya que si entendemos mejor sus efectos adversos en el futuro podremos diseñar estrategias terapéuticas que eviten sus efectos indeseables, pero conserven sus efectos terapéuticos. El trabajo resumido en este texto proporciona nueva información para comprender mejor el perfil farmacológico del cannabinoide sintético MMB-Fubinaca, que es uno de los cannabinoides sintéticos más potentes que hay en el mercado. Mediante el uso de tejido nativo humano, ratones machos y hembras que carecen del receptor cannabinoide y la evaluación de la actividad neuronal del hipocampo, este trabajo aporta información valiosa para entender mejor cómo este cannabinoide sintético ejerce sus efectos adversos. También sugiere la existencia de efectos dependientes del sexo inducidos por el MMB-Fubinaca. Sin embargo, como todo estudio científico, este trabajo deja alguna limitación y pregunta abierta. En primer lugar, el impacto de las hormonas sexuales en las diferencias observadas entre machos y hembras no se evaluó directamente. Por ese motivo, futuros experimentos deberán abordar si la testosterona y/o los estrógenos son responsables o contribuyen a dichas diferencias sexuales en los efectos inducidos por la MMB-Fubinaca. En segundo lugar, las respuestas conductuales evaluadas en nuestro trabajo representan sólo una parte del amplio espectro de efectos inducidos por los cannabinoides. En este estudio, hemos utilizado “la tetrada” para caracterizar los efectos de la MMB-Fubinaca, pero en el futuro se podrían abordar sus efectos sobre otras respuestas conductuales como la cognición, la adicción o los efectos psicóticos. Por último, será necesario un análisis adicional de los efectos del MMB-Fubinaca en otras regiones del cerebro para conocer el perfil farmacológico completo de este y de otros cannabinoides sintéticos recientemente desarrollados.

Referencias:

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).