



PAPEL DEL SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO EN EL INTESTINO

Autores: Lic Maythe Pelaez Llorente¹, Dr. Yoel Ricardo Serrano², Dra. Kacenys LaO Fernández³, Dra Betania Aurora Martínez Rodríguez⁴, Dra Talia Betania Rodríguez Martínez⁵.

¹ Especialista de 1er grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo.

² Especialista de 2do grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar. Hospital Carlos M. de Céspedes. Bayamo, Granma.

³ Especialista de 1er grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo.

⁴ Especialista de 2do grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo.

⁵ Especialista de 1er grado en Fisiología Normal y Patológica. Instructora. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo.

e-mail: yoelmario.grm@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: El sistema cannabinoide endógeno es un nuevo sistema de comunicación intercelular que constituye una pieza crucial en la regulación de la función intestinal **Objetivo:** Describir cómo el sistema cannabinoide endógeno modula la función intestinal **Métodos:** Se consultaron un total de 42 referencias bibliográficas entre libros, revistas, tesis doctorales y artículos en internet, de las cuales 28 son en español y 14 en inglés. **Resultados:** Los endocannabinoides son inmunomoduladores a nivel intestinal. El sistema cannabinoide endógeno regula la composición de la microbiota intestinal y esta a su vez determina la concentración de los endocannabinoides, tanto la secreción como la motilidad intestinal disminuyen por estimulación del sistema cannabinoide endógeno. En la enfermedad inflamatoria intestinal aumenta la expresión de los receptores cannabinoide, así como las concentraciones de sus ligandos naturales endógenos. **Conclusiones:** Los receptores de cannabinoide,



los endocannabinoides anandamida y 2-araquidonoilglicerol y las proteínas responsables de su síntesis y degradación están ampliamente distribuidos en el intestino en condiciones fisiológicas, aumentando su expresión en la enfermedad inflamatoria intestinal lo que le permite regular la función intestinal en ambas condiciones. El sistema cannabinoide endógeno tiene un enorme potencial terapéutico en la enfermedad inflamatoria intestinal debido a los efectos inmunosupresores, antiinflamatorios y analgésicos que posee.

Palabras claves: Sistema cannabinoide endógeno, secreción intestinal, motilidad intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal.

Introducción

Los cannabinoides naturales constituyen un conjunto de compuestos psicoactivos presentes en la planta *Cannabis sativa*, popularmente conocida como Marihuana. Originaria de Asia Central. Se conoce que desde la antigüedad diversas culturas le daban múltiples usos, pero sobretodo la utilizaban con fines curativos, siendo famosa 1000 años A.C por sus efectos analgésicos, anticonvulsivos, hipnóticos, tranquilizantes, anestésico, antiinflamatorio, antiespasmódicos, digestivo, estimulante del apetito, y expectorante (1,2).

En 1964 Gaoni y Mechoulam revelan la estructura química del Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), el cannabinoide natural más activo de la planta, este descubrimiento contribuyó a la proliferación de estudios sobre los componentes activos de cannabis y abrió una nueva era para la investigación de la planta y sus compuestos llamados cannabinoides (3).

Los cannabinoides pueden ser sintéticos o naturales, estos últimos incluyen a los fitocannabinoides y a los endógenos o endocannabinoides (sintetizados en el organismo) y (4).

El sistema cannabinoide endógeno (SCE) o sistema endocannabinoide se considera un nuevo sistema de comunicación intercelular, que agrupa cannabinoides endógenos, receptores de cannabinoides y enzimas responsables



de la síntesis y la degradación de los cannabinoides. Es en la actualidad uno de los sistemas con mayor interés de estudio debido al creciente conocimiento de su implicación en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y patológicos (6,5).

Los receptores cannabinoides más estudiados son CB1, CB2, ambos acoplados a la proteína G pero se han descubierto nuevos receptores, como el CPR55 (algunos autores han propuesto denominar "CB3"), el GPR119 (8) y el GPR18(9). Los principales ligandos naturales endógenos de este sistema son la anandamida (N-araquidonoiletanolamina (AEA) y la 2-AG (2-araquidonoilglirerol), se han descubierto otros, pero no poseen la misma relevancia fisiológica en el sistema (10-12). En el interior celular, la AEA se hidroliza en ácido araquidónico y etanolamina mediante la enzima amidohidrolasa de los ácidos grasos (FAAH), mientras que el cannabinoide 2-AG, es hidrolizado por la acción de una la monoacilglicerol lipasa (MAGL) (6)

Los receptores del SCE se expresan de manera diferente, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal el CB1 se localiza fundamentalmente en las neuronas de los plexos mientérico y submucoso, aunque también se expresa en células epiteliales; mientras que el receptor CB2 se localiza sobre todo en células inflamatorias y epiteliales, aunque se ha descrito también su localización en neuronas del plexo mientérico y submucoso (13). Esta amplia distribución del SCE en el tracto gastrointestinal le confiere la posibilidad de modular la actividad del mismo.

Además de la función nutricional, el intestino realiza una función defensiva para evitar que agentes potencialmente perjudiciales alcancen el medio interno. Ambas funciones actúan de forma coordinada donde varios mecanismos inmunológicos y no-inmunológicos confluyen para asegurar su buen funcionamiento. Las respuestas inmunológicas exageradas pueden ampliar la disfunción de la barrera intestinal y perpetuar el proceso inflamatorio (14). Por lo que todos estos mecanismos deben ser modulados, los endocannabinoides constituyen una pieza crucial en esta regulación.



A pesar de que el SCE actúa como regulador de multitud de sistemas de regulación fisiológica, se destaca entre ellos la modulación de la actividad intestinal (15).

Objetivo

Describir cómo el sistema cannabinoide endógeno modula la función intestinal.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica, empleando los Descriptores en Ciencias de la Salud del portal de Infomed, así como artículos de la base de datos de Scielo, Scopus y PubMed con el fin de consultar los más actualizados respecto al tema en cuestión. Se emplearon 43 artículos, 14 en inglés y 29 en español, entre libros, revistas, tesis doctorales y artículos en internet. de los artículos fueron de los últimos 5 años. Fueron considerados los artículos publicados en revistas revisadas por pares. La fase de elegibilidad fue ejecutada por dos revisores, quienes analizaron los 43 artículos elegidos por su pertinencia con el objeto de estudio. En esta fase se hizo una valoración exhaustiva y detallada de cada uno de los distintos estudios.

Desarrollo

El sistema endocannabinoide es un complejo sistema endógeno de señalización que interviene en múltiples vías metabólicas. Está formado por los receptores de cannabinoides, sus ligandos endógenos o endocannabinoides, las proteínas involucradas en su síntesis e inactivación, así como las vías de señalización intracelular reguladas por los endocannabinoides. Por definición los endocannabinoides son compuestos endógenos derivados de ácidos grasos poliinsaturados que se unen y activan el receptor CB1, CB2 o ambos (16).

Los endocannabinoides se liberan "a pedido" de los precursores de fosfolípidos de membrana y, aunque la síntesis de AEA podría deberse a varias rutas metabólicas, la fosfolipasa D específica de N -acilfosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) se considera actualmente la principal enzima responsable de la producción



de AEA, mientras que una fosfolipasa C específica seguida de la actividad de la lipasa sn -1-diacilglicerol (DAGL) es responsable de la síntesis de 2-AG (10).

Los endocannabinoides, cumplen con las condiciones necesarias de todo neurotransmisor, ya que son sintetizados y liberados desde las neuronas, son capaces de unirse y activar receptores de membrana, y finalmente son inactivados por recaptación y degradación enzimática en el interior de la célula. No obstante, presentan una clara diferencia respecto a los neurotransmisores clásicos, y es que no se almacenan en vesículas sinápticas, sino que son sintetizados a demanda, actúan en las proximidades del lugar donde se han liberado, y son rápidamente inactivados. También pueden actuar como mensajeros retrógrados, es decir, que como consecuencia de estímulos concretos se liberan desde las neuronas postsinápticas, siendo capaces de estimular receptores cannabinoides situados a nivel presináptico (17).

El CB1 es el receptor acoplado a proteína G más abundante en el SNC de mamíferos, están presentes particularmente en altos niveles en regiones como el hipocampo, cerebelo, amígdala o tronco encefálico, en neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y microglía. Igualmente, se ha descrito a nivel periférico un nivel de expresión más bajo, pero funcionalmente relevante, en tejidos tales como intestino, tejido adiposo, retina, hígado, endotelio vascular, bazo, pulmones, médula ósea, amígdalas, corazón, próstata, útero, ovario, espermatozoides y ovocitos (2).

En cuanto a la distribución del receptor CB2 es menor a nivel de sistema nervioso central, el CB2 se expresa en determinadas subpoblaciones de neuronas de cerebelo y tronco encefálico, mientras que en tejidos periféricos es donde presenta los mayores niveles de expresión, fundamentalmente en bazo, amígdalas y a nivel de sistema inmune en células B y T, monocitos y células dendríticas, así como en retina y en endotelio vascular (2).

Para lograr el mantenimiento de la homeostasis intestinal es imprescindible el papel del SCE, por lo que no es de sorprender que el tracto gastrointestinal acomoda y expresa abundantemente todos los componentes del SCE (18). Estudios inmunohistoquímicos revelaron que las dos enzimas sintéticas de endocannabinoides, la NAPE-PLD y la DAGL, se localizan en el epitelio, en las



células plasmáticas de la lámina propia, en ambas capas de la muscularis externa y en las fibras nerviosas del plexo mientérico (19) lo que sugiere una síntesis activa de endocannabinoides en el intestino sano.

El primer estudio sobre la influencia de los endocannabinoides en la función intestinal fue la inhibición de la defecación en ratones inducida por la anandamida (20). En los últimos años este tema ha sido el centro de múltiples investigaciones debido a la potencialidad terapéutica que presupone la manipulación de este sistema a nivel intestinal.

SCE en la inmunidad intestinal

El sistema inmune en el intestino tolera activamente los antígenos extraños presentes en el intestino a través de mecanismos que solo se entienden parcialmente, pero ya se ha dilucidado en parte cómo el SCE contribuye en esto. Acharya demostró en un estudio que la AEA juega un papel fundamental en el mantenimiento de la salud inmunológica en el intestino, actuando a través de su receptor CB₂, al promover la presencia de CX₃CR1 macrófagos, que son inmunosupresores, son estos macrófagos los que expresan los niveles más altos de receptores CB₂ entre las células inmunes intestinales (21).

Algunos efectos inmunomoduladores del SCE en el intestino dependen de interacciones complejas de vías de receptores específicos, Leinwand KL lo demostró a través de la manipulación del sistema endocannabinoide en los modelos de colitis murina (22).

Diversos estudios muestran a los cannabinoides como agentes inmunomoduladores porque afectan a las células T, células B, monocitos y células de microglia, lo que provoca una reducción general de la expresión de citocinas proinflamatorias y un aumento de las citocinas antiinflamatorias (23-25). De manera general se puede decir que el SCE regula una de las propiedades fundamentales del sistema inmune en el intestino, es decir, el mantenimiento de un ambiente inmune tolerante a este nivel del sistema digestivo, predominando su efecto inmunosupresor y antiinflamatorio en la inflamación intestinal.

SCE y la microbiota intestinal

Existen estudios que sugieren que el SEC regular la composición de la microbiota, y que ésta a su vez module la expresión de los componentes del



SEC. En un estudio con ratones tratados con un agonista de receptores cannabinoides se observó un aumento de los niveles plasmáticos de LPS. En otro se observó que la administración de *Lactobacillus acidophilus* a ratas modulaba la expresión de los receptores cannabinoides y los receptores opioides- μ en las células del epitelio intestinal, reduciendo la percepción de dolor abdominal por los animales (26).

Otros estudios han mostrado que el LPS (endotoxina liberada por bacterias gram-negativas) influye en los niveles de endocannabinoides, un ejemplo de esto es que el LPS induce la síntesis de AEA en macrófagos (27).

SEC y secreción intestinal

Varios estudios abordan el papel del SCE en la secreción intestinal, donde se demuestra que el estímulo de dicho sistema reduce la acumulación líquida intestinal, mientras que el bloqueo de los receptores CB1 da lugar a un aumento de los fluidos. Este control sobre la secreción involucra principalmente a los receptores CB1(20). Esto sugiere que los endocannabinoides ejercen una regulación tónica de la actividad secretora intestinal que puede ser regulada. Además, el tratamiento con cannabinoides puede ser beneficioso para la diarrea. Algunos estudios demostraron claramente que los cannabinoides actúan sobre los nervios entéricos y no sobre el epitelio (28, 29).

SEC y motilidad intestinal

Estudios han demostrado que los agonistas de los receptores de cannabinoides disminuyen la motilidad intestinal a través de la activación del receptor CB 1, así mismo, los antagonistas del receptor, provocan el aumento de la motilidad intestinal (30,31).

Se ha logrado identificar que el mecanismo por el cual los agonistas de CB1 disminuyen la contractilidad en el íleon y colon en humanos, es a través de la inhibición de la liberación de ACh en la neurona presináptica (32,33).

La inhibición in vivo de FAAH y MAGL en el intestino de ratón aumenta los niveles de AEA y 2-AG respectivamente, y se asocia a una disminución de la motilidad. La AEA parece jugar un papel importante en la regulación del reflejo peristáltico en el sistema nervioso entérico de roedores (34).



Un estudio en pacientes con inercia colónica asociada con estreñimiento de tránsito lento, muestra que hubo una disminución de la actividad de FAAH entérica, lo que sugiere que, con una degradación enzimática reducida de endocannabinoides endógenos por la disminución de la actividad de FAAH, hay una mayor expresión de anandamida, y una expresión numéricamente mayor del receptor CB 1 en fibras nerviosas mientéricas (35).

Recientemente Bashashati demostró en un estudio con ratones que la inhibición de DAGL (la enzima que participa en la biosíntesis del endocannabinoide 2-AG) revirtió tanto la contractilidad intestinal reducida con escopolamina como el tránsito intestinal completo prolongado con loperamida en ratones normales y la producción fecal fue normalizada en ratones C3H / HeJ (una cepa genéticamente estreñida) (36).

Todos estos estudios referentes a la influencia del SCE sobre la motilidad intestinal demuestran como los endocannabinoides, controlan el tono fisiológico intestinal, lo que brinda la posibilidad de la modificación del mismo a través del uso de agonistas o antagonistas de los receptores CB1 y CB2, también por la inhibición de la síntesis de endocannabinoides o impidiendo la degradación de los mismos.

Aunque en condiciones fisiológicas la motilidad intestinal está predominantemente regulada por los receptores CB1, en la inflamación los receptores CB2 también participan en el control de la motilidad en este caso patológica. La importancia de los receptores CB2 en estado inflamatorio está indicada por estudios que demuestran que un agonista selectivo del receptor CB2 normalizó la hipermotilidad intestinal inducida por lipopolisacárido (LPS) (13,37). Debido a que los receptores CB2 están regulados positivamente en las células epiteliales durante la inflamación y también se expresan abundantemente por las células inmunes, su activación puede reducir efectivamente la liberación de varios mediadores inflamatorios de estas células, lo que de otro modo estimularía el peristaltismo intestinal. Podemos resumir que la acción inhibitoria de los cannabinoides sobre la motilidad intestinal, es diferente en situaciones fisiológicas y en la inflamación, por eso creemos que es pertinente que abordemos el SCE en relación con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).



SCE y enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa dos tipos de condiciones: la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La patogénesis de ambas es compleja e involucra diversos factores. En esta enfermedad se rompe el equilibrio entre respuestas inmunes innatas y adaptativas, con complejas interacciones con la microbiota intestinal, así como la influencia de otros factores ambientales, conducen finalmente a una inflamación intestinal descontrolada. (38)

Dado que la EII es considerada una enfermedad incurable y crónica, los objetivos del tratamiento apuntan a minimizar los síntomas, mejorar la calidad de vida y reducir la progresión de la enfermedad y de sus complicaciones asociadas (39). El tratamiento actual de la EII a largo plazo conlleva a reacciones adversas graves, por lo se está tratando de encontrar nuevos enfoques terapéuticos en los que el SCE puede jugar un papel esencial.

Múltiples estudios apoyan el potencial valor terapéutico de actuar sobre los receptores cannabinoides para conseguir beneficios clínicos, por ejemplo, se ha estudiado la administración intracólica de un agente inductor experimental de colitis grave a ratones para valorar los efectos de la estimulación de CB1 y CB2. En dicho estudio el tratamiento con agonistas selectivos de CB1 o de CB2 redujo de forma significativa el daño producido por el agente inductor, incluidos los cambios inflamatorios intestinales y la diarrea (34). Estos resultados muestran que tanto los CB1 como CB2 parecen ejercer un efecto protector sobre la EII.

En un estudio Storr caracterizó los receptores CB2 en las neuronas entéricas, donde participan en el control de la motilidad intestinal durante la inflamación. Las observaciones sugieren que los receptores CB2 pueden activarse en condiciones de inflamación y pueden, como los receptores CB1, regular la extensión de la colitis (40). Estos resultados sugieren que apuntar al receptor CB2 podría ser una herramienta terapéutica prometedora para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por inflamación del colon.

La experimentación temprana en modelos murinos demostró que los cannabinoides previenen la aparición de colitis murina experimental o reducen su gravedad (41).



Leinwand en un estudio encontró que la activación de receptores CB1 y CB2 mejoraron la colitis aguda. Además, el epitelio colónico inflamado y las células inmunes de la lámina propia han aumentado la expresión del receptor CB2 y la activación del receptor CB2 epitelial inhibe la liberación de CXCL8 inducida por factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α] (25).

Otro aspecto que reviste de importancia el papel del SCE en la EII, es su efecto sobre la microbiota intestinal, esta sufre una desregulación en la EII, lo que conlleva a una alteración de la permeabilidad del intestino. Las células epiteliales del intestino expresan los receptores CB, los cuales pueden regular la permeabilidad intestinal. Esto ocurre porque el 2-araquidonilglicerol y la N-palmitoiletanolamida (PEA) parecen causar un incremento en la función de la barrera intestinal (34). El papel del SCE en este caso ayuda a restablecer las relaciones simbióticas entre la microbiota y la integridad de la barrera mucosa.

Otro enfoque para aprovechar los endocannabinoides para el tratamiento de la inflamación intestinal es usar medicamentos que reduzcan la degradación de los endocannabinoides liberados endógenamente, a través del bloqueo de sus enzimas de degradación. Esto da como resultado la acumulación de niveles locales de endocannabinoides en los sitios de síntesis. Pesce y colaboradores sugieren que la inhibición de las enzimas responsables de este proceso podría incrementar los niveles de endocannabinoides, los cuales actúan como un agonista indirecto y podrían reducir el dolor y la inflamación (42).

Conclusiones

Los receptores de cannabinoides, los endocannabinoides AEA y 2-AG, y las proteínas responsables de su síntesis y degradación están ampliamente distribuidos en el intestino en condiciones fisiológicas, aumentando su expresión en la enfermedad inflamatoria intestinal lo que le permite regular la función intestinal en ambas condiciones. El SCE tiene un enorme potencial terapéutico en la enfermedad inflamatoria intestinal debido a los efectos inmunosupresores, antiinflamatorios y analgésicos que posee.



Referencias bibliográficas:

1. García Álvarez, E. Implicación del sistema endocannabinoide en las enfermedades neurodegenerativas [tesis de grado]. Universidad de Oviedo. Julio, 2016.
2. López Cardona AP. Función del sistema cannabinoide en maduración de ovocitos, fecundación y desarrollo embrionario en mamíferos [tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, 2017.
3. Pascual Simón José Ramón, Fernández Rodríguez Bárbara Leonor. Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. MEDISAN [Internet]. 2017; 21(3):334-345. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000300014&lng=es.
4. Maccarrone, M, I Bab, T Bíró, GA Cabral, SK Dey, V Di Marzo, JC Konje, G Kunos, R Mechoulam, and P Pacher 2015 Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. Trends Pharmacol Sci 36 277-296.
5. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. Biol Psychiatry. 2016;79(7):516-25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
6. Serra RSV, Palomares VPR, Pinto SME Almeida GE. Cannabinoids: current uses in clinical practice. Acta Med. 2015;13(4):244-250.
7. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB(1) and CB(2). Pharmacol Rev 2010;62:588---631.
8. Alexander SP. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016 Jan 4;64:157-66.
9. Tim Ambrose, Alison Simmons. Cannabis, Cannabinoids, and the Endocannabinoid System—Is there Therapeutic Potential for Inflammatory Bowel Disease? Journal of Crohn's and Colitis, Volume 13, Issue 4, April 2019, Pages 525–535, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy185>
10. Battista N, Di Tommaso M, Bari M, Maccarrone M. El sistema endocannabinoide: una visión general. Front Behav Neurosci. 2012;6:9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00009>



11. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cáncer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (11): CD009464.
12. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (5): CD005336.
13. Wright KL, Duncan M, Sharkey KA. Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. *Br J Pharmacol* 2008;153:263---70
14. Salvo R E, Alonso C C, Pardo C C, et al. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:686--696.
15. Ashton C.H., Moore P.B. Endocannabinoid system dysfunction in mood and related disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 2011;124: 250-61.
16. Elorriaga García, Ricardo. Localización por imagen de alta resolución del sistema cannabinoide endógeno en la mitocondria del músculo estriado de roedor [tesis doctoral]. Universidad del País Vasco. Departamento de Neurociencias. 2015.
17. Erdozain AM et al. Implicación del sistema cannabinoide endógeno en el alcoholismo. *Trastornos Adictivos.* 2009;11(2):85-95
18. Hasenoehrl C, Taschler U, Storr M, Schicho R. El tracto gastrointestinal: un órgano central de señalización de cannabinoides en la salud y la enfermedad. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28(12):1765-1780. <https://doi.org/10.1111/nmo.12931>
19. Suárez J., Romero-Zerbo Y., Márquez L., Rivera P., Iglesias M., Bermúdez-Silva FJ, Andreu M., Rodríguez de Fonseca F. La colitis ulcerosa deteriora la reversión del sistema antiinflamatorio a base de aciletanolamida por ácido 5-aminosalicílico y glucocorticoides. 2012; 7 (5). [<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037729>]
20. Fride E. El sistema cannabinoide endógeno: un nuevo componente en el eje cerebro-tracto digestivo-tejido adiposo. *Cannabinoids* 2007;2(2):5-12 [Versión española]



21. Acharya N, Penukonda S, Shcheglova T, Hagymasi AT, Basu S, Srivastava PK. El sistema endocannabinoide actúa como regulador de la homeostasis inmune en el intestino. Proc Natl Acad Sci USA. 2017;114(19):5005-5010. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612177114>
22. Leinwand KL, Jones AA, Huang RH, et al. Cannabinoid receptor-2 ameliorates inflammation in murine model of Crohn's disease. J Crohns Colitis 2017;11:1369-1380. doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx096
23. Katz D, Katz I, Porat-Katz BS, Shoenfeld Y. Cannabis medicinal: ¿otra pieza en el mosaico de la autoinmunidad? Clin Pharmacol Ther. 2017;101(2):230-238. <https://doi.org/10.1002/cpt.568>
24. Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoides y enfermedades autoinmunes: una revisión sistemática. Autoimmun Rev. 2016;15(6):513-528. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.008>
25. Turcotte C., Chouinard F., Lefebvre JS, Flamand N. Regulación de la inflamación por cannabinoides, los endocannabinoides 2-araquidonoil-glicerol y araquidonoil-etanolamida, y sus metabolitos. J. Leukoc. Biol. 2015; 97 (6): 1049-1070. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.3RU0115-021R>
26. Rousseaux C, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. Nat Med 2007;13:35-37
27. Lee Y, Jo J, Young C H, Pothoulakis C. Endocannabinoids in the gastrointestinal tract. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 2016;311,4 <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00294.2015>
28. MacNaughton WK, Van Sickle MD, Keenan CM, Cushing K., Mackie K., Sharkey KA Distribución y función del receptor cannabinoide-1 en la modulación del transporte de iones en el íleon de cobaya: relación con los nervios sensibles a la capsaicina. A.m. J. Physiol. Gastrointest. Hígado Physiol. 2004; 286 (5): G863 - G871. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00482.2003>
29. Tyler K., Hillard CJ, Greenwood-Van Meerveld B. La inhibición de la secreción del intestino delgado por los cannabinoides está mediada por el receptor CB1 en ratas. EUR. J. Pharmacol. 2000; 409 (2): 207-211. [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00843-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00843-8)



30. Vera G, Fichna J, Abalo R. Cannabinoides y efectos en el tracto gastrointestinal: un enfoque en la motilidad. Handbook of Cannabis and Related Pathologies. V ed.
31. Izzo AA, Fezza F, Capasso R, Bisogno T, Pinto L, Luvone T, et al. Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. Br J Pharmacol. 2001;134(3):563–570. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704293>
32. Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. Pharmacol Ther 2010;126:21---38., 287.
33. Hornby PJ, Prouty SM. Implicación de los receptores cannabinoides en la motilidad intestinal y la percepción visceral. Br J Pharmacol. 2004; 141: 1335–1345
34. Marín Jiménez I. Efecto del sistema cannabinoide endógeno sobre la función de barrera intestinal [tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, 2019.
35. Zhang SC, Wang WL, Su PJ y col. La disminución de la actividad de la amida hidrolasa de ácido graso entérico se asocia con la inercia del colon en el estreñimiento de tránsito lento. J Gastroenterol Hepatol. 2014; 29: 276–283.
36. Bashashati M, Nasser Y, Keenan CM, et al. Inhibición de la biosíntesis de endocannabinoides: un enfoque novedoso para el tratamiento del estreñimiento. Br J Pharmacol. 2015; 172: 3099-3111.
37. Wright KL, Duncan M., Sharkey KA Cannabinoid CB2 receptores en el tracto gastrointestinal: un sistema regulador en estados de inflamación. Br. J. Pharmacol. 2008; 153 (2): 263–270. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707486>
38. Mathison R., Ho W., Pittman QJ, Davison JS, Sharkey KA Efectos de la activación del receptor 2 de cannabinoides en el tránsito gastrointestinal acelerado en ratas tratadas con lipopolisacárido. Br. J. Pharmacol. 2004; 142 (8): 1247-1254. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0705889>
39. Silvaa F, Gaticab, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev. Med. Clin. Condes. 2019; 30(4) 262-272



40. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. Una actualización sobre la enfermedad inflamatoria intestinal. *Prim Care.* 2017;44(4):673-692. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.010>
41. Storr MA, Keenan CM, Zhang H, Patel KD, Makriyannis A, Sharkey KA. La activación del receptor cannabinoide 2 (CB 2) protege contra la colitis experimental. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(11):1678-1685. <https://doi.org/10.1002/ibd.20960>
42. Daniel G Couch, Henry Maudslay, Brett Doleman, PhD, Jonathan N Lund, PhD, Saoirse E O'Sullivan, PhD, El uso de cannabinoides en la colitis: una revisión sistemática y metaanálisis, *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 24, Issue 4, April 2018, Pages 680– 697, <https://doi.org/10.1093/ibd/izy014>
43. Pesce M, Esposito G, Sarnelli G. Endocannabinoides en el tratamiento de la inflamación y los síntomas gastrointestinales. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;43:81-86. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.009>