

---

# Hiposialia por activación de receptores de cannabinoides en la glándula submaxilar. Revisión

Fernández Solari J<sup>1,2</sup>, Ossola CA<sup>1</sup>, Prestifilippo JP<sup>1</sup>, Elverdin JC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>CONICET, Argentina.

Recibido 06/05/13

Aceptado 15/07/13

---

## RESUMEN

*El presente trabajo aporta evidencia de la presencia de receptores de cannabinoides en la glándula submaxilar de la rata, cuya expresión se circunscribe a componentes acinares y ductales. A su vez, los resultados expuestos confirman la participación de los receptores de cannabinoides en el control de la secreción salival, y por ende aportan una explicación empírica a la hiposialia observada luego del consumo de marihuana.*

*Palabras clave: receptores de cannabinoides, secreción salival, glándula submaxilar.*

## ABSTRACT

*The present study provides evidence for the presence of cannabinoid receptors in rat submandibular gland, whose expression is restricted to acinar and ductal components. In turn, the presented results confirm the involvement of cannabinoid receptors in the control of salivary secretion, and thus provide an empirical explanation to hyposialia observed after marijuana consumption.*

*Key words: cannabinoid receptors, salivary secretion, submandibular gland.*

## INTRODUCCIÓN

Los cannabinoides constituyen un conjunto de compuestos psicoactivos presentes en una resina extraíble secretada a partir de las hojas y brotes florecidos de la planta de marihuana (*Cannabis sativa*). El componente de mayor potencia psicoactiva de la planta es el 9-tetrahidrocannabinol (9-THC) que fue aislado por primera vez en 1964 por Gaoni y Mechoulam. Desde los últimos 40 años se han venido reportando evidencias claras de que el 9-THC altera distintos parámetros fisiológicos. Esto sucede porque en nuestro organismo existe una amplia distribución de receptores para los cannabinoides (CB<sub>r</sub>). A la fecha se han identificado y clonado dos tipos de CB<sub>r</sub>, el CB1<sub>r</sub> que se encuentra principalmente expresado en células cerebrales y terminaciones nerviosas centrales y periféricas (Herkenham et al., 1990) y el CB2<sub>r</sub> que aparece mayoritariamente expresado en células del sistema inmune (Munro et al., 1993). Si bien aún no

existe un mapa completo de la localización de estos receptores, y además su activación puede desencadenar efectos bifásicos, en la Tabla 1 puede observarse un resumen de la distribución de los CB<sub>r</sub> en el organismo y sus principales funciones. El descubrimiento de estos receptores llevó a los investigadores a buscar la presencia de sustancias endógenas que sean capaces de activarlos. Fue a mediados de los años 90 cuando se identificaron los dos principales cannabinoides sintetizados en el organismo (endocannabinoides), la araquidonil etanolamida (anandamida, que en sanscrito significa deslumbramiento) y 2-araquidonoil glicerol (2-AG). Ambos compuestos son derivados del ácido araquidónico y se unen con alta afinidad a ambos tipos de CB<sub>r</sub>. Hace algunos años, luego del descubrimiento de los endocannabinoides, de sus receptores, y de la identificación tanto de transportadores intracelulares

como de enzimas capaces de sintetizarlos o degradarlos, se logró consenso científico acerca de la presencia del sistema endocannabinoide y de sus acciones moduladoras de muchos procesos biológicos (Pertwee, 2006).

Cuando la marihuana es consumida a través de las vías aéreas sus efectos psicotrópicos comienzan apenas la droga alcanza el cerebro y duran de 1 a 3 horas. Si la marihuana se ingiere en un alimento o bebida, el inicio de los efectos a corto plazo es más lento, generalmente comenzando entre media hora y una hora después, y los mismos duran más, hasta 4 horas. Si la marihuana se fuma, se deposita mucho más 9-THC en la sangre que si se la ingiere por boca, al comerla o beberla. A los pocos minutos de inhalar el humo de la marihuana, aumenta la frecuencia cardíaca, se observa bronquiodilatación y los vasos sanguíneos en los ojos se dilatan, haciendo que estos se vean rojos. El corazón, que normalmente late de 70 a 80 latidos por minuto en el reposo, puede aumentar su ritmo en unos 20 a 50 latidos por minuto y en algunos casos, su valor puede duplicarse. Cuando el 9-THC llega al cerebro, el usuario se siente eufórico porque el mismo actúa sobre el sistema de gratificación cerebral, es decir, sobre áreas del cerebro que responden a

estímulos como la comida y la bebida. El usuario de marihuana puede experimentar sensaciones placenteras, los colores y sonidos le parecen más intensos, y el tiempo le parece transcurrir muy lentamente. También le pueden temblar las manos y las puede sentir frías. La euforia pasa después de un tiempo y entonces el usuario puede sentir sueño o depresión. También se ha descrito que el uso de marihuana produce ansiedad, temor, desconfianza o actúa como inductor de ataques de pánico. Uno de los síntomas más evidentes que tienen lugar luego del consumo de marihuana es la sensación de boca seca que se suma a las sensaciones de hambre y/o sed. Este fenómeno simple tiene bases anatómico-fisiológicas complejas que nuestro grupo de trabajo ha documentado en los últimos años (Prestifilippo et al., 2006; Fernández-Solari et al., 2009; Fernández-Solari et al., 2010).

#### *Detección de receptores de cannabinoides en la Glándula Submaxilar (GSM) mediante inmunohistoquímica*

La glándula submaxilar (GSM) es una de las glándulas salivales mayores, junto con la sublingual y la parótida. Las unidades secretoras de las glándulas salivales, llamadas acinos, son continuas con un

CB <sub>1</sub> r	Localización	Funciones
	Sistema Nervioso:	Inhibición de la neurotransmisión Sensación de euforia Alteraciones de la percepción temporal
	Cerebelo y Ganglios Basales	Alteraciones de actividad locomotora
	Hipotálamo	Acción orexigénica, hipotermia, inhibición de la secreción de hormonas sexuales y estimulación de hormonas liberadas en respuesta al estrés
	Hipocampo y Neocorteza	Pérdida de memoria reciente y alteración cognitivas
	Adenohipófisis	Alteraciones en la secreción hormonal
	Sistema Gastrointestinal	Inhibición de la motilidad del tracto
	Hígado	Lipogénesis
	Sistema Cardiovascular	Hipotensión y taquicardia
	Arterias	Vasodilatación
	Ojo	Disminución de la presión ocular
	Sistema Respiratorio	Broncodilatación
	Tiroides	Inhibición de la secreción de T4
	Adrenal	Inhibición de la liberación de cortisol y aldosterona
CB <sub>2</sub> r	Células del sistema inmune:	Efectos antiproliferativos y efectos inmunomoduladores:
	Macrófagos	inmunoestimulación con bajas dosis de agonistas e inmunosupresión con altas dosis
	Monocitos	
	Natural Killers	
	Neutrófilos	
	Linfocitos T	
	Amígdalas	Efectos inmunomoduladores
	Bazo	Efectos inmunomoduladores

Tabla 1: Localización y función de los receptores de cannabinoides.

sistema ductal que conduce la saliva a la cavidad bucal (Tandler y Phillips, 1998). La secreción de saliva es controlada por el sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso parasimpático ejerce su función a través de la activación de receptores colinérgicos muscarínicos en las glándulas salivales a través de impulsos en la cuerda del tímpano con liberación de acetilcolina. El sistema nervioso simpático induce la secreción de saliva por la liberación de noradrenalina que estimula receptores adrenérgicos Alfa y Beta. En ambos casos la secreción salival depende de la contracción de las células mioepiteliales ubicadas en los acinos y los conductos intercalares (Tandler y Phillips, 1998; Lung, 2003). A partir de estudios de inmunohistoquímica desarrollados en nuestro

laboratorio identificamos por primera vez la presencia de receptores de cannabinoides CB1r y CB2r en la GSM de la rata. La distribución de estos receptores es diferencial en la GSM, encontrándose una importante presencia de los CB1r en el sistema ductal con ausencia de inmunomarcación de los mismos a nivel acinar, mientras que los CB2r se encuentran tanto a nivel acinar como ductal. Los CB1r identificados a nivel ductal muestran una distribución homogénea en los conductos intercalares de la GSM. Su distribución en los túbulos contorneados granulares es claramente basal, mientras que su distribución en los conductos estriados es moderada a nivel citoplasmático y más fuerte en la superficie apical (Fig 1). Con respecto a los CB2r, su distribución en los conductos estriados y

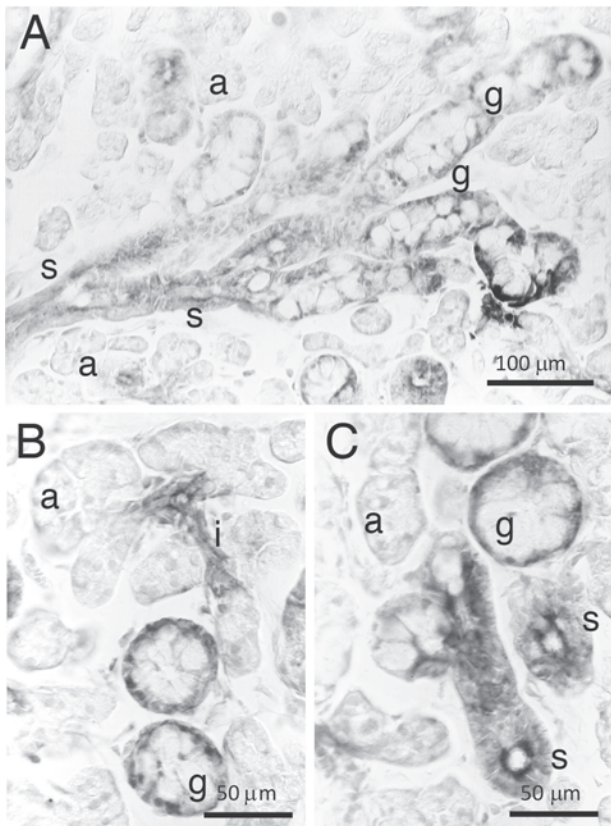


Figura 1. Inmureactividad para CB1r en la GSM de rata. (A). Muestra una fuerte inmunomarcación en los túbulos contorneados granulares (g) y ductos estriados (s), sin embargo no se detectó en los acinos. (B). Imagen magnificada de la parte A, ilustra la presencia en del CB1r en ductos intercalares (i) y túbulos contorneados granulares y confirma su ausencia en los acinos. (C). Los CB1r muestran una distribución basal en los túbulos contorneados granulares y una concentración en la superficie apical de los ductos estriados.

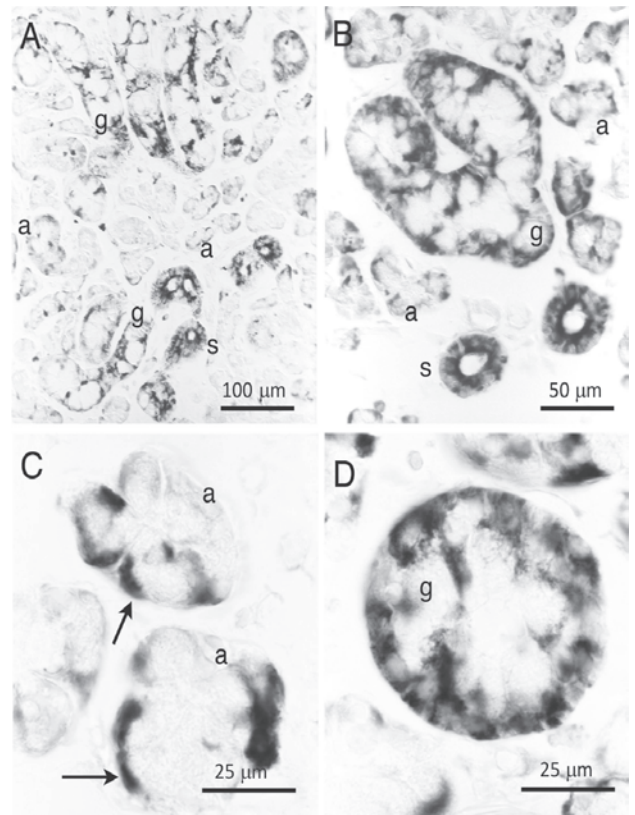


Figura 2. Inmunoreactividad para CB2r en la GSM de rata. (A). Muestra baja inmunomarcación en acinos (a) y ductos, tanto en túbulos contorneados granulares (g) como en ductos estriados (s). (B). Los túbulos contorneados granulares presentan una distribución basal, mientras que los que los ductos estriados exhiben una fuerte marca apical. (C) Una alta magnificación de los acinos muestra una disposición periférica de los CB2r. D. Además, se observa una distribución basal de CB2r en los túbulos contorneados granulares.



tubulos contorneados granulares es casi idéntica a la de los CB1r pero su inmunomarcación es mayor (Fig 2). Los CB2r fueron identificados adicionalmente en el citoplasma de las células acinares y mioepiteliales. La presencia de estos receptores de cannabinoides en la GSM nos sugirió que los efectos inhibitorios de la secreción salival causados por la marihuana podrían ser desencadenados localmente a partir de la activación de los mismos. Para confirmar esta hipótesis desarrollamos estudios de secreción salival en ratas luego de la administración exógena intraglandular del endocannabinoide anandamida (AEA) y/o de los antagonistas específicos para los CB1r y CB2r, AM251 y AM630, respectivamente.

*Ensayos de secreción salival para evaluar la participación de los receptores de cannabinoides en sus mecanismos de control en la GSM*

Para la obtención de la saliva, las ratas fueron anestesiadas y se les colocó una cánula en el conducto excretor principal de la GSM (Fig. 3). Además, se les colocó una sonda en la vena femoral a través de la cual los sialogogos simpato- y parasimpato-miméticos, noradrenalina o metacolina, respectivamente, fueron inyectados para inducir la secreción salival.

La inyección intra-GSM del endocannabinoide AEA ( $6 \times 10^{-5} M$ ) produjo una disminución de la secreción salival inducida tanto por las distintas dosis de noradrenalina como de metacolina, inyectadas por vía femoral 15 minutos después de la inyección intraglandular de AEA (Fig 4A y B). A su vez, la inyección intraglandular de los antagonistas selectivos de CB1r (AM251,  $6 \times 10^{-4} M$ ) y CB2r (AM630,  $6 \times 10^{-4} M$ ) previno el efecto inhibitorio de AEA sobre la secreción salival inducida tanto por noradrenalina como por metacolina. Estos resultados evidenciaron que los CB1r y CB2r identificados por inmunohistoquímica en la GSM son funcionales y median los efectos inhibitorios de los cannabinoides sobre la secreción salival.

## DISCUSIÓN

El sistema cannabinoide endógeno, es un sistema ubicuo dada su expresión en la mayoría de los tejidos del organismo. Si bien su participación en las respuestas fisiológicas y fisiopatológicas ha comenzado a ser estudiada hace menos de dos décadas, es posible establecer un paralelismo con los conocidos efectos del sistema opioide endógeno. Ambos sistemas, depresores del sistema nervioso central (SNC), son capaces de producir efectos analgésicos al interferir con la transmisión de las

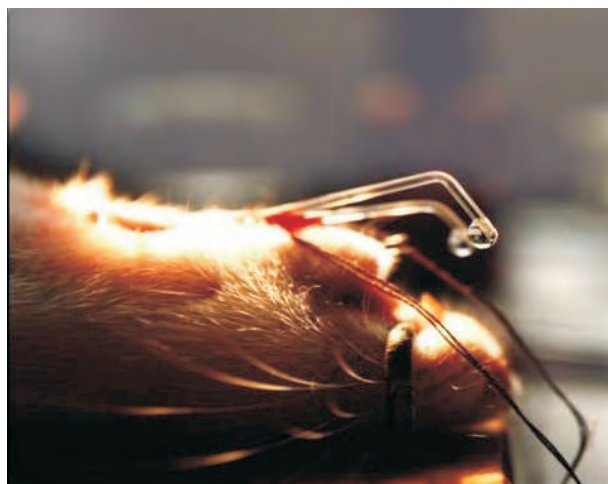


Figura 3. Modelo experimental de secreción salival inducida por sialogogos. Obsérvense las cánulas sobre el conducto excretor principal de las GSM para la extracción de saliva en la rata.

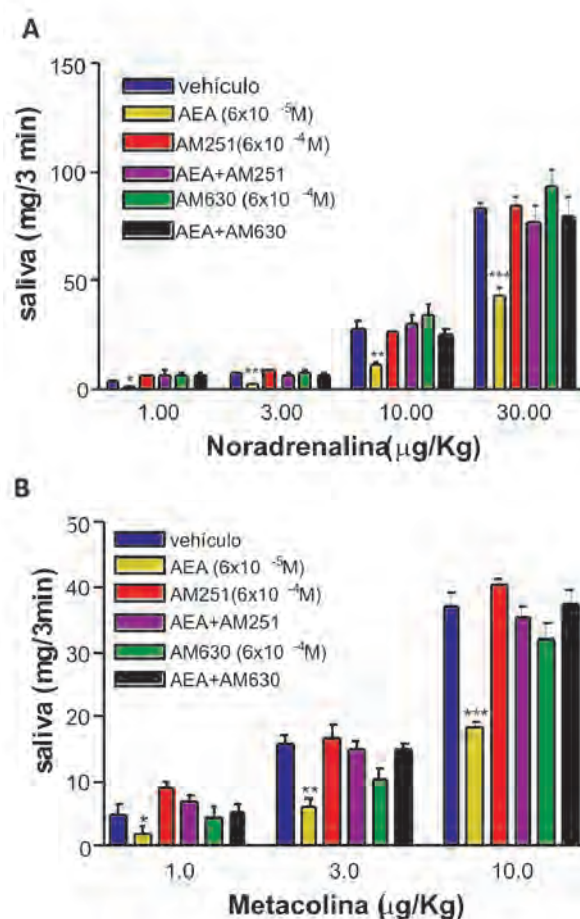


Figura 4. Efecto de AEA, AM251 y AM630 sobre la secreción salival inducida por noradrenalina (A) o metacolina (B). Los valores representan la media  $\pm$  ES (n=6). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  y \*\*\* $p < 0.001$  vs vehículo. ANOVA de 2 vías seguido de test de Tukey

señales nociceptivas desde la periferia hasta los centros superiores del SNC (Goicoechea García y Martín Fontelles, 2009). Aunque el papel que juegan ambos sistemas en la modulación periférica del dolor está aún por aclararse definitivamente, la posibilidad de regular farmacológicamente desde la periferia, a través de estos dos sistemas endógenos, la información nociceptiva enviada a los centros superiores y, por lo tanto, la percepción del dolor, ofrece interesantes posibilidades terapéuticas. El hecho de poder disponer de fármacos analgésicos eficaces con una acción limitada a la periferia significaría poder reducir la aparición de efectos adversos centrales: náuseas, vómitos, depresión respiratoria y dependencia, en el caso de los opioides; y menor riesgo de psicosis, sedación y dependencia, en el caso de los cannabinoides.

Existe gran evidencia de los efectos benéficos del uso de medicamentos basados en cannabinoides para tratar ciertas patologías. Entre sus aplicaciones se destacan el tratamiento para las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia contra el cáncer, anorexia y caquexia en el VIH/SIDA, el dolor de origen neurológico, la espasticidad en la esclerosis múltiple y lesiones medulares, entre otras. Los medicamentos que contienen cannabinoides sintéticos, naturales o análogos más destacados en la actualidad son:

- Dronabinol (Marinol) es un THC sintético, que se usa como un estimulante del apetito, analgésico y antiemético. El Marinol también ha demostrado ofrecer ventaja analgésica en el dolor neurológico central en la esclerosis múltiple (Svendsen et al., 2004);
- Nabilone (Cesamet), un cannabinoide sintético análogo del Marinol, utilizado como antiemético y analgésico adyuvante para el dolor neuropático;
- Sativex, un compuesto que se aplica en spray que contiene THC y cannabidiol (otro cannabinoide natural). El sativex es utilizado contra el dolor neuropático, la espasticidad y los síntomas urinarios de la esclerosis múltiple, la artritis reumatoidea y el dolor oncológico (Wade et al., 2006; Blake et al., 2006) cannabidiol no sólo contribuye notablemente con su efecto analgésico, antiinflamatorio y antioxidante (Hampson et al., 1998) sino que también atenúa la intoxicación psíquica, la taquicardia y otros efectos del THC (Russo y Guy, 2006);
- Rimonabant (SR141716), un cannabinoide antagonista selectivo del CB1r utilizado como una droga antiobesidad bajo el nombre de Acomplia. También se utiliza para los tratamientos para dejar de fumar.

En el presente trabajo se reporta la presencia de receptores de cannabinoides en la glándula

submaxilar. Tanto los receptores CB1r como los CB2r se detectaron mediante técnicas inmunohistoquímicas en componentes acinares y ductales de la glándula. A su vez, los resultados expuestos demuestran la participación de los receptores de cannabinoides en el control de la secreción salival, y por ende explican por qué luego del consumo de marihuana se produce un marcado efecto inhibitorio de la misma (hiposialia). Estas evidencias también nos sugieren posibles alteraciones en el sistema endocannabinoide durante el desarrollo del síndrome de Sjögren, una enfermedad autoinmune que produce hipofunción de las glándulas salivales y lacrimales, con reseca de mucosas en general y dolores musculares y articulares (Hayashi, 2011).

Es conocido que el sistema endocannabinoide es activado en respuesta a la aparición de procesos inflamatorios y/o infecciosos (Shimizu, 2009). De hecho, resultados recientes obtenidos por nuestro grupo de trabajo muestran un incremento en la producción de endocannabinoides en la glándula submaxilar tanto luego de la administración intragástrica de etanol (3g/kg) como luego de la administración intraperitoneal de lipopolisacárido (LPS, 5 mg/Kg), parte integral de la membrana celular de las bacterias gram negativas, seguido de una disminución de la secreción salival inducida por metacolina (Prestifilippo et al., 2009; Fernández-Solari et al., 2001). Los efectos inhibitorios de la secreción salival ejercidos por los cannabinoides endógenos, incrementados en condiciones patológicas, y exógenos, incorporados por el consumo de marihuana, podrían ser producidos por sus efectos miorelajantes sobre las células mioepiteliales o por su acción directa sobre las células secretoras, bloqueando las vías de señalización intracelular activadas por los agonistas muscarínicos y adrenérgicos.

En resumen, los resultados presentados demuestran la presencia del sistema endocannabinoide en las glándulas salivales y sugieren su papel modulador de la secreción salival en condiciones tanto fisiológicas como fisiopatológicas. Por lo todo lo expuesto, podemos concluir que estos resultados sientan las bases para futuros estudios que evalúen al sistema endocannabinoide como blanco terapéutico potencial para tratar la hiposialia y/o atenuar los síntomas del síndrome de Sjögren.

## BIBLIOGRAFÍA

- Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (*Sativex*) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):50-2.
- Fernández-Solari J, Prestifilippo JP, Ossola CA, Rettori V, Elverdin JC. Participation of the Endocannabinoid System in Lipopolysaccharide Induced Inhibition of Salivary Secretion. *Arch Oral Biol*. 2010;55:583-589.
- Fernández-Solari J, Prestifilippo JP, Vissio P, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR, Rettori V, Elverdin JC. Anandamide injected into the lateral ventricle of the brain inhibits submandibular salivary secretion by attenuating parasympathetic neurotransmission. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42: 537-544.
- Goicoechea García C, Martín Fontelles MI. Cannabinoid and opioid system in the mechanisms and control of pain. *Carlos Goicoechea. Reumatol Clin*. 2009;5(S2):5-8
- Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)-Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(14):8268-73.
- Hayashi T. Dysfunction of lacrimal and salivary glands in Sjögren's syndrome: nonimmunologic injury in preinflammatory phase and mouse model. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:407031.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR y col. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1932-1936.
- Lung MA. Autonomic nervous control of myoepithelial cells and secretion in submandibular gland of anaesthetized dogs. *J Physiol*. 2003;546:837-850.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365:61-65.
- Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *International Journal of Obesity*. 2006;30:S13-S18.
- Prestifilippo JP, Fernández-Solari J, de la Cal C, Iribarne M, Suburo AM, Rettori V, McCann SM, Elverdin JC. Inhibition of salivary secretion by activation of cannabinoid receptors. *Exp Biol Med*. 2006;231:1421-1429.
- Prestifilippo JP, Fernández-Solari J, Medina V, Rettori V, Elverdin JC. Role of the endocannabinoid system in ethanol-induced inhibition of salivary secretion. *Alcohol Alcohol*. 2009;44:443-448.
- Russo EB, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses*. 2006;66(2):234-46.
- Shimizu T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009; 49:123-50.
- Svensen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004;329(7460):253.
- Tandler B, Phillips CJ. Microstructure of mammalian salivary glands and its relationship to diet. In: Garret JR, Ekstrom J, Anderson LC Ed. *Glandular Mechanisms of Salivary Secretion*. Oral Frontiers on Biology. Basel, Switzerland: Karger, 1998. Vol 10 p. 21-35.
- Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson PJ. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:639-45.

Correspondencia:

Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología,  
Universidad de Buenos Aires.Marcelo T de Alvear 2142, Piso 3 Sector A  
(CP 1125) CABA.

E-Mail: javierfsolari@odon.uba.ar