

Mini-revisión

El sistema cannabinoide endógeno: un nuevo componente en el eje cerebro-tracto digestivo-tejido adiposo

Ester Fride

Universidad de Judea y Samaria, Departamento de Ciencias del Comportamiento y Biología Molecular, Ariel, Israel

Resumen

El “sistema de receptores endocannabinoide (RECB)” está formado por receptores específicos y diversos ligandos endógenos. El sistema de RECB está implicado en muchas funciones fisiológicas que incluyen la inmunidad, la inflamación, la toxicidad y el traumatismo neuronal, la epilepsia, la depresión y el estrés, el apetito, la ingesta de alimentos y la homeostasis energética, la regulación cardiovascular, la reproducción, y el remodelado óseo. El cerebro y el sistema gastrointestinal interactúan de forma bidireccional en la regulación de los procesos digestivos, la ingesta de alimentos y el balance energético (de ahí el nombre de “eje cerebro-tracto digestivo”). El estrés y el centro de “recompensa” del cerebro modulan dicho eje cerebro-tracto digestivo. El hecho de que exista sistema de RECB tanto en el cerebro como en tracto gastrointestinal y en el tejido adiposo (la grasa), como su implicación sobre el estrés y la emoción, presagian de él un importante papel en la ingesta de alimentos, la digestión, y la regulación de la masa de tejido adiposo y la función endocrina de los adipocitos. Con los receptores cannabinoide y los endocannabinoides presentes en las etapas embrionarias más precoces y en la leche materna, el sistema de RECB parece jugar un papel crítico en la ingestión de leche del recién nacido.

Concluimos afirmando que (i) el sistema de RECB es un importante mediador entre el cerebro y el sistema digestivo, (ii) en el adulto el papel del sistema de RECB en la regulación de la digestión de los alimentos es un remanente de su papel crítico en el inicio de la alimentación del recién nacido, y (iii) la dominante influencia del sistema de RECB en el control alimenticio le hace un promotor blanco para el tratamiento de patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del colon irritable, las úlceras gástricas, las náuseas, la obesidad, la anorexia y el retraso-de-ganancia-ponderal.

Palabras claves: CB₁, CB₂, desarrollo, alimentación, apetito, aparato gastrointestinal, tejido adiposo

Este artículo puede ser descargado, impreso y distribuido de forma gratuita con fines no lucrativos, siempre que el trabajo original sea correctamente citado (ver información sobre copyright más abajo). Disponible on-line en www.cannabis-med.org

Dirección del autor: Ester Fride, fride@yosh.ac.il

Introducción: el “sistema de control alimenticio”

El apetito, el hambre y la saciedad son regulados por una serie de señales hormonales que son generadas en el sistema nervioso central (SNC) y en el tracto gastrointestinal (GI) [1, 2]. Es imposible separar las señales apetito-hambre-saciedad que regulan la ingesta alimenticia de los procesos digestivos en el tracto GI y las secreciones procedentes del tejido adiposo (la gra-

sa) tales como la hormona leptina. Por lo tanto, en esta revisión hemos considerado a la ingesta alimenticia, el apetito y el sistema cerebro-tracto digestivo-tejido adiposo como un sistema de regulación de la ingestión y digestión, y denominado “sistema de control alimenticio”.

Han sido ampliamente estudiadas las numerosas interacciones bidireccionales entre el cerebro y la red

neuronal local (el sistema nervioso entérico - SNE) en el sistema intestinal (el “eje cerebro-tracto digestivo”). Así por ejemplo, está demostrado que el estrés psíquico afecta ciertas funciones digestivas como la secreción y la motilidad [3]. Por contra, usando técnicas de imágenes del cerebro como las de resonancia magnética funcionales (IRMf) o la tomografía de emisión de positrones (TEP), se ha demostrado que la sensación visceral resultante del estímulo del esófago, del estómago o del recto, da lugar a una activación de centros cerebrales superiores que incluyen la corteza somatosensorial, el tálamo y la corteza prefrontal [3].

La ingestión y la digestión son controladas por un gran número de hormonas que son originadas en el cerebro, el tracto GI y el tejido adiposo y que actúan como una red de controladores en influencia entre sí. Entre las principales hormonas se incluyen la leptina (sintetizada en el tejido adiposo), la colecistoquinina (CCK), el péptido de tirosina (PYY) y las orexinas A y B [2, 4-6].

Estrés y recompensa

Es de destacar que las principales hormonas (como la hormona estimulante corticotrófica (CRH)) y las estructuras cerebrales implicadas en la modulación emocional y la respuesta al estrés (como el hipotálamo y la amígdala) también son moduladores importantes de ciertas actividades del aparato gastrointestinal, como la motilidad GI y el vaciado gástrico [1]. Por el contrario, las hormonas asociadas al funcionamiento gastrointestinal como el péptido estimulante de la gastrina (PSG) y la grelina, afectan a los procesos emocionales [7, 8].

También parece que los mismo neuropéptidos y transmisores (opioides y dopamina incluidos), los cuales ya se saben que intervienen en el control del apetito y la saciedad [9], también procesa en el cerebro la “recompensa” inducida (por ejemplo, la satisfacción que sigue a estímulos de recompensas naturales como el alimento, la actividad sexual o los estímulos de recompensa artificiales como las drogas recreativas). Así, la base común de la ingesta alimenticia y la sensación de recompensa/satisfacción probablemente explica los distintos tipos de recompensa en la ingestión de alimento.

El sistema de RECB (receptor de endocannabinoides) y el control alimenticio

El sistema de RECB, constituido por los receptores cannabinoides (los CB₁ y CB₂) y sus ligandos endógenos que los activan, los “endocannabinoides” (principalmente la anandamida y el 2-araquidonil glicerol, 2AG), las enzimas que las sintetizan y las degradan, y los supuestos transportadores que las recaptan [4, 10, 11], funcionan en su totalidad tanto a nivel del sistema nervioso, como en el sistema GI y en la células grasas [12, 13].

Sistema nervioso

El sistema de RECB está presente en la mayoría de las estructuras del cerebro [4, 14], incluyendo uno de los sistemas de transmisión de la dopamina, el “sistema mesolímbico” [10]. Según esto, el incentivo, el placentero valor de los alimentos, es controlado al parecer por este sistema de “recompensa”. No asombra, pues, que el endocannabinoide 2AG administrado directamente en este sistema, indujera una ingesta exagerada de alimento (hiperfagia) [15]. Este y otros resultados similares sugieren con firmeza un papel del sistema de RECB en la regulación de la ingesta alimenticia mediante el valor incentivo del alimento [10].

Se ha estudiado una de las funciones del RECB en la capacidad de hacer frente al estrés usando técnicas comportamentales y bioquímicas [16-18]. Según lo comentado antes, el estrés influye de manera intensa en la alimentación y la digestión. Por tanto, es de esperar que el sistema de RECB ejerza cierta influencia en el control alimenticio mediante su acción sobre los sistemas fisiológicos de regulación del estrés.

Además de la influencia del sistema de RECB en la alimentación, el apetito y la digestión a través de la recompensa y de los sistemas de regulación del estrés, los cannabinoides influyen en la alimentación y la digestión actuando de manera recíproca con otras hormonas alimenticias más, como la grelina inductora del apetito (orexigénica) [19] y la leptina reductora del mismo [20].

En la parte más inferior del cerebro, un número de pequeñas estructuras (el “área postrema”, los “núcleos del tracto solitario” y los “núcleos motores dorsales del nervio vago”) forman el complejo vagal dorsal, que controla las náuseas y vómitos así como el músculo del esófago. Ha sido demostrada la presencia de CB₁, y más recientemente de CB₂, en el complejo vagal dorsal, que regulan las náuseas y el vómito [21-23], inhiben la motilidad gástrica [24] y su secreción ácida [21]. Así pues queda claro ahora cómo los cannabinoides, incluyendo el derivado del THC de la planta (el dronabinol) y el sintético nabilona, ejercen sus efectos antieméticos en pacientes en quimioterapia.

Los receptores CB₁ están también presentes en el nervio vago periférico, al final de los nervios aferentes digestivos. Allí, cuando están activados, influyen en la percepción cerebral de la actividad intestinal [21, 22], participando de esta manera en el proceso de retroregulación (feedback) del intestino al cerebro.

Es importante destacar que la activación de los receptores CB₁ y CB₂, presentes en la saliva de ratas, redujo dicha secreción [25]. Así, parece que los receptores cannabinoides desempeñan cierto papel en el control alimenticio comenzando ya desde la etapa inicial del proceso digestivo.

Aparato gastrointestinal

Hay receptores CB₁ en el músculo del esfínter inferior del esófago (EIE) [21]. Los ligandos que activaban los receptores cannabinoides (el Δ⁹-THC, el WIN 55,212)

inhibieron la relajación de este músculo en hurones y perros, impidiendo el reflujo ácido gastroesofágico [22, 26], lo que sugiere que los fármacos derivados del cannabis pueden ser útiles medicamentos en la enfermedad por reflujo ácido gastroesofágico.

Los CB₁ está presentes a lo largo de todo el aparato gastrointestinal [27, 28]. Sin embargo en el colon (intestino grueso superior) y en el estómago la concentración es más alta. [29, 30]. Han sido descubiertos cierta cantidad de receptores CB₁ en las mismas células neuronales que contienen las hormonas reguladoras del apetito y la digestión, el “péptido vasointestinal” y la “neuropeptina Y” (PVI y NPY) [31], lo que sugiriere que el endocannabinoide coopera con estas hormonas en el control del aparato gastrointestinal.

Así, la ubicua presencia del sistema de RECB en el sistema GI apoya la idea de que los endocannabinoides y sus receptores desempeñan un papel muy influyente en numerosos aspectos claves relativos a la digestión. Los experimentos han demostrado, de hecho, un efecto del sistema de RECB en la actividad secretora y la motilidad intestinal [27]; facilitan la inhibición del vaciado gástrico [32], así como la motilidad intestinal y el tránsito alimento a través del intestino [33-35]. Otros experimentos han demostrado un papel protector del sistema de RECB en la inflamación del sistema GI, por ejemplo el llevado a cabo en un modelo de colitis en ratones [36].

Sólo recientemente ha sido aceptada por completo un papel de los receptores CB₂ en actividad gastrointestinal. Un informe anterior sobre los efectos mediados por dichos receptores sobre la defecación en los ratones (utilizando el agonista selectivo de los CB₂, el HU-308) [37], fue seguido por otros muchos que negaban una intervención de dichos receptores CB₂ en la función GI [27, 28, 38]. Sin embargo, ya está demostrado que existen receptores CB₂ en el estómago [30] e intestinos [39]. Aunque el hallazgo requiere confirmación con más estudios, el comentario que acompaña el informe de Mathison et fue convenientemente titulado: “Los cannabinoides y la motilidad intestinal: bienvenidos receptores CB₂” [38].

Los experimentos han demostrado que los endocannabinoides, así como las enzimas degradadoras y los transportadores de la recaptación [33, 40, 41], están presentes en determinadas zonas del tracto GI; los endocannabinoides se encuentran a concentraciones mucho más altas que en el cerebro [33, 42] y activos [40]. 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 [43]. Así, el sistema de RECB parece ser muy importante en el tracto GI, desempeñando probablemente un significativo papel en la digestión.

Tejido adiposo

Di Marzo, Kunos et al demostraron por primera vez la existencia de una relación entre la leptina, hormona sintetizada en el tejido adiposo y que actúa sobre el cerebro para disminuir la ingesta de alimento, y el

Tabla 1. Niveles donde actúa el sistema de RECB en el control alimenticio

Localización	Efecto	Referencias citadas
SNC-polo anterior incluido hipotálamo	Efecto recompensa/estrés de la ingesta de alimentos y la digestión; Efecto orexigénico	[10, 15, 19]
SNC-polo inferior	Reducción secreción/motilidad gástrica e intestinal; Efecto antiemético	[21, 23, 24, 34, 65, 66, 80]
Boca	Disminución salivación	[25]
Músculo del esfínter esofágico inferior	Relajación	[21, 22, 26]
Estómago	Disminución secreción y motilidad gástrica	[21, 24]
Tracto intestinal	Disminución motilidad y secreción intestinal	[33-35, 53]
Tejido adiposo (adipocitos)	Aumento de la lipogénesis	[51]

sistema de RECB [44]. Así, la inyección de leptina a las ratas redujo las concentraciones de los endocannabinoides anandamida y 2AG [20]; de manera alterna la anandamida y el 2AG estimulan el apetito y la ingesta alimenticia. Por contra, los ratones y las ratas con mutaciones específicas que daban lugar a un déficit inherente del sistema de la leptina, eran obesos y presentaban niveles elevados de endocannabinoides [20], lo que explicaba sus exageradas ingesta de alimento. Es importante destacar que se ha descubierto que la leptina aumenta la actividad de la enzima degradadora FAAH (fatty acid amide hydroxylase, amido hidroxilasa de ácidos grasos), a nivel de su producción mediante una regulación al alza de la expresión genética de la FAAH [45], explicando de éste modo el mecanismo subyacente del balance negativo leptina-endocannabinoide que ya era conocido [20]. Los receptores CB₁ también han sido detectados en el tejido adiposo (la grasa) de los animales [46-48], mientras que recientemente también se han hallado en las células adiposas humanas todos los componentes del sistema de RECB (receptores CB₁ y CB₂, anandamida y 2AG, y enzimas sintetizadoras y degradadoras) [13, 49]. Es importante destacar que los receptores CB₁ se encuentran dis-regulados en la obesidad abdominal humana [47].

Podemos resumir este apartado afirmando que está claro que cada nivel del sistema alimenticio es influido por el sistema de RECB. Además de los distintos sistemas orgánicos comentados, y más allá del alcance de la actual revisión, puede estar también implicado en esta intrincada red órganos como el hígado [50] y el

páncreas [51]. Llama la atención el hecho de que la influencia de los RECB en la ingesta, la digestión y los vómitos siempre esté, a nivel orgánico, en armonía (ver tabla 1). Así pues, los (endo)cannabinoides reducen la motilidad intestinal y gástrico, la secreción ácida gástrica, los vómitos y las náuseas, son antidiarreico y aumentan el apetito. Por contra, los agentes que bloquean los receptores CB₁ (antagonistas) provocan vómito, anorexia y descenso de la motilidad. Toda ésta actividad junta hace del sistema de RECB un atractivo y posible eficaz multi-fármaco para muchos síndromes digestivos y relacionados con el apetito, como la enfermedad inflamatoria intestinal y la caquexia/anorexia usando agentes que activen los RECB [21], o en la obesidad usando inhibidores de los RECB [52].

El sistema de recb en la ingestión y de la digestión en condiciones fisiopatológicas y psicósomáticas

El sistema de RECB, como acabamos de describir, está presente en alta concentración en el cerebro, en zonas del tracto GI y en el tejido adiposo. Su implicación en los procesos emocional hace que el sistema de RECB sea especial candidato como factor subyacente en la patología de problemas psicósomáticos del sistema digestivo, así como posible diana para nuevos tratamientos.

Síndrome del colon irritable (SCI). Existe sólida evidencia de que los (endo)cannabinoides regulan la motilidad intestinal reduciéndola [40, 43, 53, 54] a través de los receptores CB₁ [33] y CB₂ [39, 43, 55]. Se ha propuesto que ésta acción del sistema de RECB puede ser beneficiosa en el SCI, el cual se suele caracterizar por el aumento de la motilidad y de contractilidad intestinal [40, 41].

Enfermedad inflamatoria intestino (EII). Las enfermedades inflamatorias intestinales, que incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, son procesos inflamatorios del intestino caracterizados por úlceras, diarrea sanguinolenta, náuseas y falta de apetito [41]. Como hemos comentado, fue demostrada la importancia de los receptores CB₁ en la protección del organismo contra la inflamación del tracto GI en un estudio animal con colitis experimental inducida [36]. En un modelo animal con enfermedad de Crohn, se demostró que los endocannabinoides producían beneficio mediante un retardo de la motilidad intestinal [33, 34]. Parece ser que este efecto está mediado por los receptores CB presentes en el intestino (y no vía cerebral). Por lo tanto el tratamiento con derivados cannabinoides se presentan como prometedor en los casos en que un abordaje psicológicos no parezca ser de ayuda.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Esta entidad está provocada por un debilitamiento del músculo esofágico inferior que hace que el contenido gástrico ascienda, dando lugar a síntomas que incluyen ardor de estómago y regurgitación de ácido [41, 56]. Está demostrada en ésta enfermedad la influencia del estrés, la ansiedad y la depresión [56-58]. Se pueden

elaborar tratamientos con cannabinoides que actúen a través de los receptores cannabinoides del cerebro o mediante el control de los nervios periféricos. De hecho, está demostrado que los agonistas de los receptores cannabinoides CB₁ relajan el esfínter esofágico en perros y hurones; este efecto está mediado por los receptores cannabinoides a nivel periférico en el nervio vago, así como a nivel central [22, 26, 27].

Diarrea secretora. El aumento del volumen de las deposiciones secundario a un aumento de la producción de fluidos, es decir la diarrea secretora, está provocada por una anormal absorción de agua y electrolitos, y a una alteración de la motilidad intestinal [59, 60]. El estrés puede precipitar una diarrea secretora probablemente mediante la inducción de actividad de los receptores para la hormona estimulante de la corticotrofina (RCH1) [60]. Varios estudios han demostrado el papel del sistema de RECB en este proceso. Así, el estímulo de dicho sistema redujo la acumulación líquida intestinal; por contra, el bloqueo de los receptores CB₁ mediante el antagonista rimonabant dio lugar a un aumento de los fluidos [27]. Esto sugiere que los endocannabinoides ejercen una regulación tónica de la actividad secretora intestinal que puede ser regulado al alza o a la baja según la situación (psico)fisiológica. Además, puesto que la activación de los receptores cannabinoides CB₁ da lugar a una disminución del acumulo de líquido en el intestino delgado en ratas, el tratamiento con cannabinoides puede ser beneficioso para la diarrea [61].

Úlcera gástrica. Sabemos que el estrés puede dar lugar a la formación de úlceras gástricas. Desde hace muchos años se ha observado la capacidad de los cannabinoides de reducir la secreción gástrica y la formación de úlceras. Es interesante destacar que los cannabinoides redujeron las úlceras causadas por el estrés [62]. Este efecto pudo haber sido provocado por la activación directa de los receptores cannabinoides del estómago, por una reducción del estrés [30], por acción sobre el sistema nervioso central [63] o por ambos mecanismos.

Emesis. Los efectos antieméticos de los (endo)cannabinoides ha sido demostrados ampliamente como comentamos antes y varios fármacos cannabinoides por vía oral, como el Δ^9 -THC (dronabinol) o el THC (la sintética nabilona), están disponibles para su uso clínico [27, 41, 64, 65]. Los efectos antieméticos están mediados por los receptores CB₁ y CB₂ situados en los nervios vagos del estómago o actuando sobre zonas inferiores del cerebro en el complejo vagal dorsal [27, 66]. Todos estos datos considerados en conjunto hacen que debamos desarrollar fármacos derivados de los cannabinoides, sobretodo aquellas sin efectos secundarios centrales, por su efecto antiemético para pacientes con cáncer y SIDA que reciban tratamiento quimioterápico. Los cannabinoides pueden ser especialmente eficaces para combatir las náuseas y los vómitos anticipados [67]. Dado que el área postrema contiene receptores situados fuera del cerebro, serían particularmente interesantes los canna-

binoides con afinidad exclusiva sobre los receptores CB₁ que no actúen dentro del CNS [68, 69].

Ingesta de leche neonatal

Aunque tal vez sea uno de los sistemas fisiológicos principales (ver tabla 1), el sistema de RECB no parece ser crítico para la supervivencia. Así por ejemplo, la mayoría de los ratones que carecen genéticamente de receptores CB₁ y/o CB₂ sobreviven a la edad adulta, aunque con menor pesos corporales [70-72]. De semejante manera, el tratamiento muy a largo plazo (4 meses) con el rimonabant, antagonista de los receptores CB₁, no causó mortalidad o (aparentes) efectos perjudiciales, a excepción de una intensa reducción del peso corporal [73]. En cambio, hemos demostrado que una sola inyección de rimonabant administrada a los ratones recién nacidos dentro de las primeras 24 h, interfiere con la ingesta de la leche; en muchos casos dando lugar a falta de crecimiento y muerte. Otras investigaciones posteriores con rimonabant en neonatos sugieren que la activación de los receptores CB₁ en el recién nacido es necesaria para el desarrollo del reflejo oral necesario para la succión [74]. Dado que las alteraciones comportamentales y fisiológicas provocadas por el bloqueo de los receptores CB₁ en ratones cachorros son semejantes a los que sufren los niños que padecen de "retraso ponderal de origen no orgánico" (RPNO), propusimos como base etiológica en dichos recién nacidos con RPNO un bloqueo de los receptores CB₁, lo que constituye la base para el desarrollo de futuros tratamientos basados en cannabinoides.

Conclusiones y futuras direcciones

Tres conclusiones importantes emanan del material repasado aquí: (i) el sistema de RECB es uno de los principales mediadores entre el cerebro, el sistema alimenticio y el tejido adiposo, (ii) se especula que el papel del sistema de RECB en la regulación de la ingesta y en la digestión en el adulto puede ser un remanente de su crítico papel en el inicio de la alimentación y en la supervivencia del recién nacido, y (iii) la importante influencia del sistema de RCB en el control alimenticio le hace diana ideal para el desarrollo de fármacos dirigidos al alivio de situaciones fisiopatológicas como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el síndrome del colon irritable (SCI), las úlceras gástricas, la náusea, la anorexia y la obesidad. Parece ser que en el control de la ingesta de alimentos en el tracto GI los receptores CB₁, más que los CB₂, son los principales mediadores dentro del sistema de RECB y, por tanto, deben ser la principal diana de los medicamentos basados en cannabinoides. Sin embargo los agonistas de los receptores CB₁ tienen a menudo efectos psicoactivos indeseables, como confusión y ansiedad. Hemos demostrado recientemente que varios derivados del (+)cannabidiol [como el (+)cannabidiol-demetil heptil y el (+)carboxi-cannabidiol-demetil

heptil], dan lugar a una inhibición de la motilidad intestinal mediada por los receptores CB₁ sin mostrar efectos psicoactivos [68, 69]. Además, es de esperar efectos terapéuticos más selectivos mediante la regulación al alza del sistema de RECB con la inhibición de la enzima degradadora o mediante la inhibición de la recaptación, puesto que la manipulación de la función del sistema RECB ocurriría sólo en aquellos lugares anatómicos que se activen en ese momento. Impidiendo la degradación de los endocannabinoides con oleamida, una amida del ácido graso que la mayoría [75-78] piensa que no se acopla a los receptores CB₁, dio lugar a efectos psicoactivos similares a los de la propia anandamida [75]. Por otra parte, se cree que el URB597, un inhibidor altamente selectivo de la enzima FAAH responsable de la degradación de los endocannabinoides, puede tener propiedades ansiolíticas y antidepresivas sin poseer los típicos efectos sedante o adictivo [79]. Así pues éste, o similares inhibidores de la FAAH, pueden también ser útiles para el tratamiento de disfunciones digestivas e indigestiones sin tener efectos secundarios psicoactivos indeseables.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en parte con subvención de Sanofi-Aventis (Francia) y ayuda interna de la Universidad de Judea y de Samaria

Referencias

1. Jones MP, Dilley JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18:91-103.
2. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2004;55:137-54.
3. Ringel Y. New directions in brain imaging research in functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis.* 2006;24:278-85.
4. Fride E. Endocannabinoids in the central nervous system: from neuronal networks to behavior. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2005;4:633-42.
5. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology.* 2005;128:175-91.
6. Zhang DM, Bula W, Stellar E. Brain cholecystokinin as a satiety peptide. *Physiol Behav.* 1986;36:1183-6.
7. Shumyatsky GP, Tsvetkov E, Malleret G, Vronskaya S, Hatton M, Hampton L, Battey JF, Dulac C, Kandel ER, Bolshakov VY. Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear. *Cell.* 2002;111:905-18.
8. Lago F, Gonzalez-Juanatey JR, Casanueva FF, Gomez-Reino J, Dieguez C, Gualillo O. Ghrelin,

- the same peptide for different functions: player or bystander? *Vitam Horm.* 2005;71:405-32.
9. Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Jayne M, Fowler JS, Zhu W, Logan J, Gatley SJ, Ding YS, Wong C, Pappas N. Brain dopamine is associated with eating behaviors in humans. *Int J Eat Disord.* 2003;33:136-42.
 10. Fride E, Bregman T, Kirkham TC. Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp Biol Med (Maywood).* 2005;230:225-34.
 11. Mechoulam R, Hanus L, Fride E. Towards cannabinoid drugs--revisited. *Prog Med Chem.* 1998;35:199-243.
 12. Matias I, Gonthier MP, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, Petrosino S, Hoareau L, Festy F, Pasquali R, Roche R, Maj M, Pagotto U, Monteleone P, Di Marzo V. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3171-80.
 13. Spoto B, Fezza F, Parlongo G, Battista N, Sgro E, Gasperi V, Zoccali C, Maccarrone M. Human adipose tissue binds and metabolizes the endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Biochimie.* 2006;88:1889-97.
 14. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology.* 2004;47 Suppl 1:345-58.
 15. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol.* 2002;136:550-7.
 16. Fride E, Suris R, Weidenfeld J, Mechoulam R. Differential response to acute and repeated stress in cannabinoid CB1 receptor knockout newborn and adult mice. *Behav Pharmacol.* 2005;16:431-40.
 17. Patel S, Cravatt BF, Hillard CJ. Synergistic interactions between cannabinoids and environmental stress in the activation of the central amygdala. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:497-507.
 18. Hill MN, Gorzalka BB. Increased sensitivity to restraint stress and novelty-induced emotionality following long-term, high dose cannabinoid exposure. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31:526-36.
 19. Tucci SA, Rogers EK, Korbonits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol.* 2004;143:520-3.
 20. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature.* 2001;410:822-5.
 21. Hornby PJ, Prouty SM. Involvement of cannabinoid receptors in gut motility and visceral perception. *Br J Pharmacol.* 2004;141:1335-45.
 22. Partosoedarso ER, Abrahams TP, Scullion RT, Moerschbaecher JM, Hornby PJ. Cannabinoid1 receptor in the dorsal vagal complex modulates lower oesophageal sphincter relaxation in ferrets. *J Physiol.* 2003;550:149-58.
 23. Van Sickle MD, Oland LD, Mackie K, Davison JS, Sharkey KA. Delta-9-tetrahydrocannabinol selectively acts on CB1 receptors in specific regions of dorsal vagal complex to inhibit emesis in ferrets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285:G566-76.
 24. Krowicki ZK, Moerschbaecher JM, Winsauer PJ, Digavalli SV, Hornby PJ. Delta9-tetrahydrocannabinol inhibits gastric motility in the rat through cannabinoid CB1 receptors. *European journal of pharmacology.* 1999;371:187-96.
 25. Prestifilippo JP, Fernandez-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 (Maywood).* 2006;231:1421-9.
 26. Lehmann A, Blackshaw LA, Branden L, Carlsson A, Jensen J, Nygren E, Smid SD. Cannabinoid receptor agonism inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux in dogs. *Gastroenterology.* 2002;123:1129-34.
 27. Coutts AA, Izzo AA. The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: an update. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4:572-9.
 28. Pertwee RG. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. *Gut.* 2001;48:859-67.
 29. Casu MA, Porcella A, Ruiu S, Saba P, Marchese G, Carai MA, Reali R, Gessa GL, Pani L. Differential distribution of functional cannabinoid CB1 receptors in the mouse gastrointestinal tract. *European journal of pharmacology.* 2003;459:97-105.
 30. Adami M, Frati P, Bertini S, Kulkarni-Narla A, Brown DR, de Caro G, Coruzzi G, Soldani G. Gastric antisecretory role and immunohistochemical localization of cannabinoid receptors in the rat stomach. *Br J Pharmacol.* 2002;135:1598-606.
 31. Coutts AA, Irving AJ, Mackie K, Pertwee RG, Anavi-Goffer S. Localisation of cannabinoid CB(1) receptor immunoreactivity in the guinea pig and rat myenteric plexus. *J Comp Neurol.* 2002;448:410-22.
 32. Landi M, Croci T, Rinaldi-Carmona M, Maffrand JP, Le Fur G, Manara L. Modulation of gastric emptying and gastrointestinal transit in rats through intestinal cannabinoid CB(1) receptors.

- European journal of pharmacology. 2002;450:77-83.
33. Izzo AA, Fezza F, Capasso R, Bisogno T, Pinto L, Iuvone T, Esposito G, Mascolo N, Di Marzo V, Capasso F. Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *Br J Pharmacol.* 2001;134:563-70.
 34. Izzo AA, Pinto L, Borrelli F, Capasso R, Mascolo N, Capasso F. Central and peripheral cannabinoid modulation of gastrointestinal transit in physiological states or during the diarrhoea induced by croton oil. *Br J Pharmacol.* 2000;129:1627-32.
 35. Manara L, Croci T, Guagnini F, Rinaldi-Carmona M, Maffrand JP, Le Fur G, Mukenge S, Ferla G. Functional assessment of neuronal cannabinoid receptors in the muscular layers of human ileum and colon. *Dig Liver Dis.* 2002;34:262-9.
 36. Massa F, Marsicano G, Hermann H, Cannich A, Monory K, Cravatt BF, Ferri GL, Sibaev A, Storr M, Lutz B. The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. *J Clin Invest.* 2004;113:1202-9.
 37. Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, Kustanovich I, Mechoulam R. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:3662-5.
 38. Izzo AA. Cannabinoids and intestinal motility: welcome to CB2 receptors. *Br J Pharmacol.* 2004;142:1201-2.
 39. Mathison R, Ho W, Pittman QJ, Davison JS, Sharkey KA. Effects of cannabinoid receptor-2 activation on accelerated gastrointestinal transit in lipopolysaccharide-treated rats. *Br J Pharmacol.* 2004;142:1247-54.
 40. Pinto L, Izzo AA, Cascio MG, Bisogno T, Hospodar-Scott K, Brown DR, Mascolo N, Di Marzo V, Capasso F. Endocannabinoids as physiological regulators of colonic propulsion in mice. *Gastroenterology.* 2002;123:227-34.
 41. Di Carlo G, Izzo AA. Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12:39-49.
 42. Pinto L, Capasso R, Di Carlo G, Izzo AA. Endocannabinoids and the gut. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;66:333-41.
 43. Fride E. Anandamides: tolerance and cross-tolerance to delta 9-tetrahydrocannabinol. *Brain Res.* 1995;697:83-90.
 44. Mechoulam R, Fride E. Physiology. A hunger for cannabinoids. *Nature.* 2001;410:763, 5.
 45. Maccarrone M, Di Rienzo M, Finazzi-Agro A, Rossi A. Leptin activates the anandamide hydrolyase promoter in human T lymphocytes through STAT3. *The Journal of biological chemistry.* 2003;278:13318-24.
 46. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F, Soubrie P. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acip30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol.* 2003;63:908-14.
 47. Bluher M, Engeli S, Klöting N, Berndt J, Fasshauer M, Batkai S, Pacher P, Schon MR, Jordan J, Stumvoll M. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes.* 2006;55:3053-60.
 48. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thone-Reineke C, Ortman S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst AC, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest.* 2003;112:423-31.
 49. Roche R, Hoareau L, Bes-Houtmann S, Gonthier MP, Laborde C, Baron JF, Haffaf Y, Cesari M, Festy F. Presence of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, in human omental and subcutaneous adipocytes. *Histochem Cell Biol.* 2006;126:177-87.
 50. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertaler L, Wang L, Kunos G. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest.* 2005;115:1298-305.
 51. Pagotto U, Vicennati V, Pasquali R. The endocannabinoid system in the pathophysiology of metabolic disorders. *Horm Res.* 2007;67 Suppl 1:186-90.
 52. Wierzbicki AS. Rimonabant: endocannabinoid inhibition for the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract.* 2006;60:1697-706.
 53. Fride E, Mechoulam R. Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide, a brain constituent. *European journal of pharmacology.* 1993;231:313-4.
 54. Pertwee RG, Fernando SR, Nash JE, Coutts AA. Further evidence for the presence of cannabinoid CB1 receptors in guinea-pig small intestine. *Br J Pharmacol.* 1996;118:2199-205.
 55. Hanus L, Breuer A, Tchilibon S, Shiloah S, Goldenberg D, Horowitz M, Pertwee RG, Ross RA, Mechoulam R, Fride E. HU-308: a specific agonist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:14228-33.
 56. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1901-9.
 57. Wright CE, Ebrecht M, Mitchell R, Anggiansah A, Weinman J. The effect of psychological stress on symptom severity and perception in patients with gastro-oesophageal reflux. *J Psychosom Res.* 2005;59:415-24.

58. Richter JE, Bradley LC. Psychophysiological interactions in esophageal diseases. *Semin Gastrointest Dis.* 1996;7:169-84.
59. Sanger GJ, Yoshida M, Yahyah M, Kitazumi K. Increased defecation during stress or after 5-hydroxytryptophan: selective inhibition by the 5-HT(4) receptor antagonist, SB-207266. *Br J Pharmacol.* 2000;130:706-12.
60. Saunders PR, Maillot C, Million M, Tache Y. Peripheral corticotropin-releasing factor induces diarrhea in rats: role of CRF1 receptor in fecal watery excretion. *European journal of pharmacology.* 2002;435:231-5.
61. Tyler K, Hillard CJ, Greenwood-Van Meerveld B. Inhibition of small intestinal secretion by cannabinoids is CB1 receptor-mediated in rats. *European journal of pharmacology.* 2000;409:207-11.
62. Germano MP, D'Angelo V, Mondello MR, Pergolizzi S, Capasso F, Capasso R, Izzo AA, Mascolo N, De Pasquale R. Cannabinoid CB1-mediated inhibition of stress-induced gastric ulcers in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2001;363:241-4.
63. Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ. Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology.* 2004;145:5431-8.
64. Darmani NA. Methods evaluating cannabinoid and endocannabinoid effects on gastrointestinal functions. *Methods Mol Med.* 2006;123:169-89.
65. Parker LA, Kwiatkowska M, Burton P, Mechoulam R. Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology (Berl).* 2004;171:156-61.
66. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouhate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyanis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science.* 2005;310:329-32.
67. Parker LA, Kemp SW. Tetrahydrocannabinol (THC) interferes with conditioned retching in *Suncus murinus*: an animal model of anticipatory nausea and vomiting (ANV). *Neuroreport.* 2001;12:749-51.
68. Fride E, Feigin C, Ponde DE, Breuer A, Hanus L, Arshavsky N, Mechoulam R. (+)-Cannabidiol analogues which bind cannabinoid receptors but exert peripheral activity only. *European journal of pharmacology.* 2004;506:179-88.
69. Fride E, Ponde D, Breuer A, Hanus L. Peripheral, but not central effects of cannabidiol derivatives: Mediation by CB(1) and unidentified receptors. *Neuropharmacology.* 2005;48:1117-29.
70. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitet F, Aubert JF, Beslot F, Bohme GA, Imperato A, Pedrazzini T, Roques BP, Vassart G, Fratta W, Parmentier M. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science.* 1999;283:401-4.
71. Zimmer A, Zimmer AM, Hohmann AG, Herkenham M, Bonner TI. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:5780-5.
72. Paria BC, Song H, Wang X, Schmid PC, Krebsbach RJ, Schmid HH, Bonner TI, Zimmer A, Dey SK. Dysregulated cannabinoid signaling disrupts uterine receptivity for embryo implantation. *The Journal of biological chemistry.* 2001;276:20523-8.
73. Gobshtis N, Ben-Shabat S, Fride E. Antidepressant-induced undesirable weight gain: prevention with rimonabant without interference with behavioral effectiveness. *European journal of pharmacology.* 2007;554:155-63.
74. Fride E, Peretz-Ezra D, Arshavsky N, H D, Weller A. The CB1 receptor and "non-organic failure-to thrive" in infants: the first animal (mouse) model. 33rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience Washington DC, USA. 2005.
75. Mechoulam R, Fride E, Hanus L, Sheskin T, Bisogno T, Di Marzo V, Bayewitch M, Vogel Z. Anandamide may mediate sleep induction. *Nature.* 1997;389:25-6.
76. Sheskin T, Hanus L, Slager J, Vogel Z, Mechoulam R. Structural requirements for binding of anandamide-type compounds to the brain cannabinoid receptor. *J Med Chem.* 1997;40:659-67.
77. Fowler CJ. Oleamide: a member of the endocannabinoid family? *Br J Pharmacol.* 2004;141:195-6.
78. Leggett JD, Aspley S, Beckett SR, D'Antona AM, Kendall DA, Kendall DA. Oleamide is a selective endogenous agonist of rat and human CB1 cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2004;141:253-62.
79. Piomelli D, Tarzia G, Duranti A, Tontini A, Mor M, Compton TR, Dasse O, Monaghan EP, Parrott JA, Putman D. Pharmacological profile of the selective FAAH inhibitor KDS-4103 (URB597). *CNS Drug Rev.* 2006;12:21-38.
80. Parker LA, Mechoulam R, Schlievert C, Abbott L, Fudge ML, Burton P. Effects of cannabinoids on lithium-induced conditioned rejection reactions in a rat model of nausea. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;166:156-62.