



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Secretario Adjunto

Responsable de Tesorería

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Presentación de trabajo de ingreso

La activación de receptores cannabinoides reduce las discinesias y la pérdida de tirosina hidroxilasa en el caudado putamen de ratones lesionados con 6-OHDA tratados con L-dopa

Dr. Jorge Manzanares Robles

Comentarista: Dr. Camilo Ríos Castañeda

Simposio

La red neuroinmunoendocrina durante la salud y la enfermedad

Siendo las 17:00 horas del día 10 de julio de 2024, se da por iniciada la sesión correspondiente en las instalaciones de la Academia Nacional de Medicina.

En el presidium: Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante; Dr. Enrique Graue Hernández, Secretario Adjunto

Coordinador: Dr. Manuel Iván Girón Pérez

La Dra. Rodríguez Violante da la bienvenida a los asistentes y presenta al Dr. Manzanares Robles.

El **THC** (tetrahidrocannabinol), uno de los principales compuestos activos de la planta Cannabis, fue aislado por el Prof. Rafael Mechoulam en 1964. Treinta años más tarde, el mismo laboratorio del Prof. Mechoulam también aisló el primer cannabinoide endógeno, llamado anandamida, que es la etanolamina del ácido araquidónico. Además, se han identificado dos receptores cannabinoides, CB1 y CB2, y se conoce el método de inactivación de la anandamida y su metabolismo a través de la enzima amidasa hidrolasa de ácidos grasos. Se han clasificado diversos compuestos cannabinoides, tanto exógenos como endógenos. La industria farmacéutica ha sintetizado diferentes compuestos agonistas y antagonistas que actúan sobre los receptores CB1 y CB2, como el CP55,940 de Pfizer, que tiene 30 años de existencia y es un agonista más potente que el THC sobre el receptor cannabinoide 1, además de activar moderadamente el receptor cannabinoide 2. A principios de los años 90, el laboratorio de Miles Erkam en los EE. UU. realizó el primer estudio sobre el receptor cannabinoide CB1. Se muestra una imagen del cerebro de rata con CB1 destacando en diferentes áreas y una imagen similar en el cerebro humano.

Los objetivos del estudio eran evaluar los efectos de un agonista del receptor CB1 sobre el deterioro motor y la inmunoreactividad a la tirosina hidroxilasa (TH) inducidos por lesión con 6-OHDA, y evaluar el tratamiento con un agonista del receptor CB1 sobre las discinesias inducidas por dosis crecientes de L-DOPA en animales lesionados con 6-OHDA, así como sus efectos sobre la TH. Se muestran gráficas de los cambios en los animales durante la administración de las sustancias y se concluye lo siguiente: Los experimentos presentados han demostrado que la estimulación de los receptores cannabinoides produce efectos neuroprotectores y neuroregenerativos frente a la lesión de 6-OHDA. Diferentes patrones de administración del CP55,940 producen una menor reducción de células TH



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Secretario Adjunto Responsable de Tesorería

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

tras la lesión con 6-OHDA. A pesar de las limitaciones generales de trasladar estos hallazgos del modelo animal al humano, los resultados de este estudio apoyan la implicación de los receptores cannabinoides en la regulación de los efectos del tratamiento con L-DOPA en la enfermedad de Parkinson.

A continuación, el Dr. Camilo Ríos Castañeda comenta el trabajo. En la enfermedad de Parkinson, hay una muerte más o menos selectiva de neuronas en el cuerpo estriado, lo que causa un déficit de dopamina y, por ende, los problemas motores asociados con esta enfermedad. Este desequilibrio produce un cambio en la salida tálamo-cortical, que se expresa en alteraciones motoras. En el estado discinético con el reemplazo de levodopa, se restaura la dopamina en el cuerpo estriado, pero debido al desequilibrio entre la vía directa e indirecta del sistema extrapiramidal, se ejerce un exceso de estimulación de la vía tálamo-cortical, afectando la vía córtico-estriada. En el estado discinético de los pacientes, se piensa que hay un exceso de neurotransmisión glutamatérgica. Los tratamientos con amantadina se consideran adecuados y efectivos. El sistema endocannabinoide, como lo presentó el Dr. Manzanares, tiene los receptores CB1 y CB2 distribuidos por todo el organismo, siendo el receptor CB1 el más abundante en el sistema nervioso central. El agonista con el que trabajó el Dr. Manzanares probablemente activa estos receptores y produce efectos similares a los de algunos cannabinoides endógenos. Uno de los hallazgos del estudio del Dr. Manzanares muestra que hay neuroprotección, es decir, las neuronas dopaminérgicas destruidas por el proceso prooxidante pueden ser rescatadas por el agonista CB1, que también tiene cierta actividad sobre el CB2. Los antagonistas del glutamato funcionan bien. Es muy interesante continuar con esta línea de investigación, lo que abre muchas posibilidades de colaboración con el grupo del Dr. Manzanares.

El Dr. Manuel Iván Girón Pérez coordina el simposio "La red neuroinmunoendocrina durante la salud y la enfermedad". En este simposio se hablará de sistemas complejos que regulan el estado de salud de los organismos humanos. Participarán cuatro investigadores de primer nivel.

A continuación, el Dr. Rogelio Hernández Pando presentará el tema "Inmunoregulación de la tuberculosis pulmonar mediada por hormonas esteroideas". La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que sigue siendo muy relevante, con casi medio millón de personas falleciendo al año debido a esta enfermedad. Como enfermedad crónica, genera una amplia gama de alteraciones inmunopatológicas y resulta muy interesante para el estudio experimental. Algunas de las anomalías más destacadas de esta enfermedad son: inmunosupresión, autoinmunidad e infección latente. Desde hace varios años se utiliza un modelo experimental con ratones Balb/c de 8 semanas de edad, que son infectados con tuberculosis, y se observan los cambios a medida que avanza la infección. Estos estudios son útiles porque los resultados pueden trasladarse a humanos. Los principales sistemas adaptativos que están en comunicación constante para mantener la homeostasis son el cerebro y el sistema inmunológico (eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema nervioso vegetativo). Este estudio arroja varias conclusiones: las hormonas esteroideas tienen una importante actividad inmunorreguladora en la tuberculosis pulmonar; existe una intensa activación del eje HHA en la tuberculosis pulmonar; durante la tuberculosis pulmonar avanzada, los macrófagos producen



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretario Adjunto

Responsable de Tesorería

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

glucocorticoides debido a la actividad de la enzima 11-B OH esteroide-deshidrogenasa tipo 1; la dehidroepiandrosterona, tanto natural como sintética, tiene una significativa actividad terapéutica; los ratones machos son más susceptibles que las hembras, y el sistema reproductor sufre significativas alteraciones durante la tuberculosis pulmonar.

El siguiente tema será presentado por el Dr. Daniel Ortuño Sahagún: "Perfil sérico de marcadores moleculares, neuroquímicos, inflamatorios y epigenéticos en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente en respuesta a diferentes tratamientos". La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica autoinmune del sistema nervioso central que vincula la reacción inmunológica con afectaciones en el SNC, manifestándose con inflamación, desmielinización y pérdida axonal. Los estudios se han enfocado en buscar vínculos entre el sistema nervioso y el sistema inmunológico. Esta enfermedad puede manifestarse de tres formas diferentes: remitente-recurrente, secundaria progresiva y primaria progresiva, siendo el estudio centrado en la forma remitente-recurrente. La patología es multifactorial e influye en varios factores, como infecciones, el metabolismo de la vitamina D, y recientemente, la obesidad también se ha identificado como un factor desencadenante. El aspecto genético puede predisponer a esta patología. Se han realizado dos estudios importantes que han sido publicados y han llegado a las siguientes conclusiones: la interleucina 17-A varía en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente dependiendo de la edad, el tratamiento y el tiempo de evolución de la enfermedad; la expresión de los niveles séricos de cSD40L e IL31 correlaciona en controles, pero disminuye de manera significativa en pacientes con EMRR en respuesta al tratamiento; la pleiotrofina sérica está incrementada en pacientes con EMRR y correlaciona con el sexo, índice de masa corporal y tratamiento; la DMT disminuye los niveles globales de metilación del ADN y los niveles globales de hidroximetilación varían según el sexo; se confirma la heterogeneidad y el dimorfismo sexual de la esclerosis múltiple, así como la necesidad de considerar diferentes factores para el estudio de posibles biomarcadores y factores epigenéticos.

A continuación, el tema "Relación entre el sistema colinérgico no neuronal y la inmunotoxicidad por plaguicidas" por el Dr. Manuel Iván Girón Pérez. El uso de plaguicidas en el mundo ha aumentado de manera significativa, y México ocupa uno de los primeros lugares a nivel mundial en su uso. Esto está relacionado con el tema de la seguridad alimentaria. En México se reportan casi 4000 casos de intoxicación por plaguicidas, aunque existe un importante subregistro de casos. El estado de Jalisco es el que más casos presenta, seguido de Guerrero, Chiapas, Sinaloa y Nayarit. El problema no es solo la intoxicación en humanos; se calcula que cada vez que utilizamos un plaguicida en nuestra casa o en el ambiente, estos llegan a aves, peces, etc. Cuando los plaguicidas entran al organismo, se biotransforman y forman moléculas con un átomo de oxígeno. Estos oxones, productos del metabolismo, son los que tienen efectos tóxicos. Los oxones se unen de manera irreversible a la enzima acetilcolinesterasa y la bloquean. La concentración de acetilcolina se incrementa sustancialmente, provocando que las neuronas entren en shock por el exceso de este neurotransmisor. Los neurotransmisores no son exclusivos del sistema nervioso; los linfocitos



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Secretario Adjunto

Responsable de Tesorería

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

también pueden producir acetilcolina (sistema colinérgico linfocitario). Cuando el sistema inmune entra en contacto con los plaguicidas, estos tienen serios efectos inmunotóxicos. Hace tiempo que trabajamos con la tilapia, que tiene importancia comercial. Los peces presentan mecanismos de inmunidad innata. Hemos realizado varios estudios y los resultados obtenidos demuestran claramente que, por el simple hecho de que un organismo esté expuesto a plaguicidas organofosforados, hay un efecto agudo claramente etéreo que conduce a una respuesta inmune proinflamatoria. Por lo tanto, los plaguicidas forman parte del exposoma relacionado con enfermedades crónicas y cáncer en la población mexicana (según conclusiones de estudios en animales de laboratorio). Es urgente regular el uso y la venta de plaguicidas.

Por último, el tema "Análisis cuantitativo del microambiente tumoral inmunitario, los perfiles de citoquinas y quimiocinas, y contaminantes ambientales durante el cáncer de mama en pacientes mexicanas: un enfoque de medicina de precisión" por el Dr. Jorge Morales Montor. La red inmunoendocrina está relacionada con el control de todas las funciones fisiológicas del organismo durante la salud y la enfermedad. Esta red no solo está controlada por endomoléculas, sino que también puede ser regulada por productos exógenos. Esto nos ha llevado a un problema muy importante a nivel mundial: la contaminación ambiental, que es el mayor riesgo para la salud de todos los organismos vivos. Existen contaminantes químicos y biológicos. Todos los contaminantes químicos en la naturaleza pueden actuar como hormonas exógenas. Uno de los graves problemas es la contaminación por plástico. Existen estudios en diferentes países que calculan que ingerimos el equivalente a una tarjeta de crédito en plástico cada semana. Los plastificantes, al igual que los pesticidas y otros contaminantes biológicos, actúan como disruptores endocrinos, interfiriendo con la síntesis, transporte, acción, secreción y metabolismo de las propias hormonas. Los fitoestrógenos también actúan como disruptores endógenos. Estamos expuestos a hidrocarburos policíclicos aromáticos todos los días, tanto por la ingesta directa como por inhalación. En el aire de la Ciudad de México se ha encontrado el disulfotión en altas concentraciones. Entre las enfermedades que han mostrado un incremento están el cáncer de mama, el cáncer de próstata y el cáncer colorrectal, asociados con perfiles hormonales. El cáncer de mama es la principal causa de muerte en México y en el mundo (1 de cada 5 mujeres desarrollará cáncer de mama). El Dr. también nos habló sobre la identificación de marcadores para evaluar el pronóstico y de estudios efectuados que presentan por primera vez un análisis del medio ambiente.

Una vez terminadas las exposiciones, se procedió a la sesión de preguntas y comentarios.