

Multimed 2021; (25)2: e2216

Marzo-Abril

Revisión bibliográfica

Papel del sistema cannabinoide endógeno en el intestino

Role of the endogenous cannabinoid system in the gut

Papel do sistema canabinoide endógeno no intestino

Maythe Pelaez Llorente*  <https://orcid.org/0000-0003-3087-7332>

Yoel Ricardo Serrano ^{II}  <https://orcid.org/0000-0003-1806-4224>

Kacenys LaO Fernández ^I  <https://orcid.org/0000-0003-4716-9826>

Talía Betania Rodríguez Martínez ^I  <https://orcid.org/0000-0001-6498-8044>

^I Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma, Cuba.

^{II} Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba.

*Autor para la correspondencia. E-mail: yoelmario.grm@infomed.sld.cu

RESUMEN

El sistema cannabinoide endógeno es un nuevo sistema de comunicación intercelular que constituye una pieza crucial en la regulación de la función intestinal. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de describir cómo el sistema cannabinoide endógeno modula la función intestinal. Se consultaron un total de 31 referencias bibliográficas entre libros, revistas, tesis doctorales y artículos en internet. Se encontró que los endocannabinoides son inmunomoduladores a nivel intestinal, que el sistema cannabinoide endógeno regula la composición de la microbiota intestinal y esta a su vez determina la concentración de los endocannabinoides, además tanto la secreción como la motilidad intestinal disminuyen por estimulación del sistema cannabinoide endógeno.



Esta obra de Multimed se encuentra bajo una licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los receptores de cannabinoides, 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 clave: Sistema cannabinoide endógeno; Secreción intestinal; Motilidad intestinal; Enfermedad inflamatoria intestinal.

ABSTRACT

The endogenous cannabinoid system is a new intercellular communication system that constitutes a crucial piece in the regulation of intestinal function. A bibliographic review was carried out in order to describe how the endogenous cannabinoid system modulates intestinal function. A total of 31 bibliographic references were consulted between books, magazines, doctoral theses and articles on the internet. It was found that endocannabinoids are immunomodulatory at the intestinal level, that the endogenous cannabinoid system regulates the composition of the intestinal microbiota and this in turn determines the concentration of endocannabinoids, in addition both secretion and intestinal motility decrease by stimulation of the endogenous cannabinoid system. The cannabinoid receptors, the endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglicerol, and the proteins responsible for their synthesis and degradation are widely distributed in the intestine under physiological conditions, increasing their expression in inflammatory bowel disease, which allows it to regulate intestinal function in both conditions. . The endogenous cannabinoid system has enormous therapeutic potential in inflammatory bowel disease due to its immunosuppressive, anti-inflammatory and analgesic effects.

Keywords: Endogenous cannabinoid system; Intestinal discharge; Intestinal motility; Inflammatory bowel disease.



RESUMO

O sistema canabinoide endógeno é um novo sistema de comunicação intercelular que constitui uma peça crucial na regulação da função intestinal. Foi realizada uma revisão bibliográfica para descrever como o sistema canabinoide endógeno modula a função intestinal. Foram consultadas 31 referências bibliográficas entre livros, revistas, teses de doutorado e artigos na internet. Verificou-se que os endocanabinoides são imunomoduladores em nível intestinal, que o sistema canabinoide endógeno regula a composição da microbiota intestinal e esta, por sua vez, determina a concentração de endocanabinoides, além da diminuição da secreção e da motilidade intestinal pela estimulação do sistema canabinoide endógeno. Os receptores canabinoides, os endocanabinoides anandamida e 2-araquidonoilglicerol e as proteínas responsáveis por sua síntese e degradação estão amplamente distribuídos no intestino em condições fisiológicas, aumentando sua expressão em doenças inflamatórias intestinais que permitem regular a função intestinal em ambas as condições. O sistema canabinoide endógeno apresenta enorme potencial terapêutico na doença inflamatória intestinal devido aos seus efeitos imunossupressores, antiinflamatórios e analgésicos.

Palavras-chave: Sistema canabinoide endógeno; Descarga intestinal; Motilidade intestinal; Doença inflamatória intestinal.

Recibido: 10/1/2021

Aprobado: 28/1/2021

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



Esta obra de Multimed se encuentra bajo una licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

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 $\Delta 9$ -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).

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. ^(4,5)

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 ⁽⁶⁾ y el GPR18. ⁽⁷⁾ Los principales ligandos naturales endógenos de este sistema son la anandamida (N-araquidonoiletanolamina (N-araquidonil etanolamina o AEA) y la 2-AG (2-araquidonoilglicerol), se han descubierto otros, pero no poseen la misma relevancia fisiológica en el sistema. ^(8,9) 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). ⁽⁵⁾

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, pero se ha descrito además su localización en neuronas del plexo mientérico y submucoso. ⁽¹⁰⁾ 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. 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. Es por ello que nuestro trabajo tiene como objetivo describir cómo el sistema cannabinoide endógeno modula la función intestinal.

Desarrollo

El sistema endocannabinoide es un complejo sistema endógeno de señalización central y periférica 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. ⁽¹¹⁾

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. El 2-AG se



sintetiza a partir de fosfatidil inositol, que es sustrato de una fosfolipasa C, generando 1,2-diacilglicerol, y de éste, tras hidrólisis por una lipasa específica(DAGL), se produce 2-AG.⁽⁸⁾

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. Sin embargo, 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,⁽¹²⁾ es decir, que como consecuencia de estímulos concretos se liberan desde las neuronas postsinápticas, siendo capaces de estimular receptores cannabinoides situados a nivel presináptico.

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 microglías. 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.⁽¹³⁾ 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, ⁽¹⁴⁾ 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. ⁽¹⁵⁾ 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. ⁽¹⁶⁾

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. ⁽¹⁷⁾

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. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ 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

El equilibrio entre las comunidades microbianas que conforman la microbiota del tracto gastrointestinal es de vital importancia para el mantenimiento de la salud del ser



humano. Se ha demostrado que el SCE ejerce influencia sobre esta microbiota. En una investigación con ratones tratados con un agonista de receptores cannabinoides se observó un aumento de los niveles plasmáticos de LPS (lipopolisacárido liberado por bacterias gram-negativas). En otra 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. ⁽²¹⁾

Otros estudios han mostrado que el LPS influye en los niveles de endocannabinoides, un ejemplo de esto es que el LPS induce la síntesis de AEA en macrófagos. ⁽²²⁾ Estos estudios sugieren que el SCE puede regular la composición de la microbiota, y que ésta a su vez modula la expresión de sus componentes.

SCE y secreción intestinal

Varios estudios abordan el papel del SCE en la secreción intestinal, donde se demuestra que el sistema endocannabinoide activado reduce la secreción intestinal y la permeabilidad epitelial, 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. ^(15,23) 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.

SCE 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. ^(24,25)

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. ⁽²⁶⁾

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).⁽¹⁰⁾ 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.⁽²⁷⁾

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.⁽²⁸⁾ 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. ⁽²⁹⁾ Estos resultados muestran que tanto los CB1 como CB2 parecen ejercer un efecto protector sobre la EII.

La experimentación temprana en modelos murinos demostró que los cannabinoides previenen la aparición de colitis murina experimental o reducen su gravedad. ⁽²⁹⁾

En un estudio se 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].

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. ⁽³⁰⁾ 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. 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. ⁽³¹⁾

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. Goyal, Hemanta; Singla, Umesha; Gupta, Urvashic; May, Elizabethb. Role of cannabis in digestive disorders. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017; 29(2):135-143.
2. López Cardona AP. Función del sistema cannabinoide en maduración de ovocitos, fecundación y desarrollo embrionario en mamíferos. [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2017. [citado 15/1/2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/44197/1/T39056.pdf>
3. Pascual Simón JR, Fernández Rodríguez BL. Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *MEDISAN* 2017; 21(3): 351-62.
4. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry* 2016; 79(7): 516-25.
5. Serra RSV, Palomares VPR. Cannabinoids: current uses in clinical practice. *Acta Med* 2015; 13(4): 244-250.



6. Alexander SP. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 64: 157-66.
7. Ambrose T, Simmons A. Cannabis, Cannabinoids, and the Endocannabinoid System-Is there Therapeutic Potential for Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2019; 13(4): 525–535.
8. Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics* 2015; 12(4): 692–8.
9. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (5): CD005336.
10. Cortés Romero CE, Báez Duarte BG, Zamora Ginez I, Bilbao Reboredo T, Cebada Ruiz JA, Galicia S, et al. Regulación de la ingesta de alimento: una aproximación al sistema endocannabinoide. *VITAE*. [Internet]. 2015 [citado 9/2/2021]; (61). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6460932>
11. Soria Lara DM, Gaitán Vélez BV, Jiménez Islas H, Miranda López R. El Sistema de Endocannabinoides como regulador de la lipogénesis y su posible modulación por la mangiferina. *Rev Biomed* 2019; 30(2): 83-102.
12. Viader A, Blankman JL, Zhong P, Liu X, Schlosburg JE, Joslyn CM, et al. Metabolic Interplay between Astrocytes and Neurons Regulates Endocannabinoid Action. *Cell Rep* 2015; 12(5): 798-808.
13. Hasenoehrl C, Taschler U, Storr M, Schicho R. The gastrointestinal tract - a central organ of cannabinoid signaling in health and disease. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28(12): 1765-1780.
14. Suárez J, Romero Zerbo Y, Márquez L, Rivera P, Iglesias M, Bermúdez Silva FJ, et al. Ulcerative colitis impairs the acylethanolamide-based anti-inflammatory system reversal by 5-aminosalicylic acid and glucocorticoids. *Plos one* 2012; 7(5): e37729.
15. Fride E. El sistema cannabinoide endógeno: un nuevo componente en el eje cerebro-tracto digestivo-tejido adiposo. *Cannabinoids* 2007; 2(2): 5-12.



16. Acharya N, Penukonda S, Shcheglova T, Hagymasi AT, Basu S, Srivastava PK. Endocannabinoid system acts as a regulator of immune homeostasis in the gut. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(19): 5005-5010.
17. Leinwand KL, Jones AA, Huang RH, Jedlicka P, Kao DJ, Zoeten EF, et al. Cannabinoid receptor-2 ameliorates inflammation in murine model of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11(11): 1369–1380.
18. Katz D, Katz I, Porat Katz BS, Shoenfeld Y. Medical cannabis: Another piece in the mosaic of autoimmunity? *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101(2): 230-238.
19. Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2016; 15(6): 513-528.
20. Turcotte C, Chouinard F, Lefebvre JS, Flamand N. Regulation of inflammation by cannabinoids, the endocannabinoids 2-arachidonoyl-glycerol and arachidonoyl-ethanolamide, and their metabolites. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 97(6): 1049-1070.
21. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut Ch, Dubuquoy L, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35-37.
22. Lee Y, Jo J, Young Chung H, Pothoulakis C, Im E. Endocannabinoids in the gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311(4): G655-G666.
23. Abhilash Periseti, Hossain Rimu A, Ali Khan S, Bansal P, Goyal H. Role of cannabis in inflammatory bowel diseases. *Ann Gastroenterol.* Mar-Abr 2020; 33 (2): 133-144.
24. Salaga M, Abalo R, Fichna J. Cannabis and Cannabinoids and the effects on gastrointestinal function: An overview. In: Preedy V. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies.* Reino Unido: Academic Press; 2017. Cap 49. P. 450-480.
25. 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.
26. Marín Jiménez I. Efecto del sistema cannabinoide endógeno sobre la función de barrera intestinal. [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2019. [citado 21/1/2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/50903/1/T40807.pdf>



27. Silvaa F, Gaticab, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev. Med. Clin. Condes. 2019; 30(4): 262-272.
28. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. Prim Care 2017; 44(4): 673-692.
29. Couch D, Maudslay H, Doleman B, Lund JN, Sullivan SE. The Use of Cannabinoids in Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Inflamm Bowel Dis 2018; 24(4): 680–97.
30. Gómez M, Sierra J. El rol de la microbiota intestinal. BIOCENCIAS, 2019(1).
31. Pesce M, Esposito G, Sarnelli G. Endocannabinoids in the treatment of gasytointestinal inflammation and symptoms. Curr Opin Pharmacol 2018; 43: 81-86.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Maythe Pelaez Llorente, realizó el diseño del estudio, contribuyó en la redacción del texto y desarrollo.

Yoel Ricardo Serrano, contribuyó en el diseño de la investigación y participó en la redacción del artículo.

Kacenys LaO Fernández, contribuyó en el desarrollo del artículo y redacción del artículo y revisión bibliográfica.

Talia Betania Rodríguez Martínez participó en la redacción del artículo y la revisión bibliográfica.

Yo, Maythe Pelaez Llorente, en nombre de todos los coautores declaro la veracidad del contenido del artículo: “Papel del sistema cannabinoide endógeno en el intestino”.

