



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**EL SISTEMA ENDOCANABINOIDE Y SU FUNCIÓN EN
LOS ANIMALES.**

ARTÍCULO ESPECIALIZADO PARA PUBLICAR EN REVISTA INDIZADA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

PRESENTA:

CARMEN MONSERRAT VALDOVINOS ROSALES

ASESORES:

Dr. en F. Sergio Recillas Morales

Dr. en C. José Antonio Ibancovich Camarillo

Dr. en C. Jorge Arredondo Ramos

Abril 2019

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
REVISIÓN DE LITERATURA	4
El sistema endocanabinoide	4
Ligandos endógenos	4
Fitocannabinoides como agonistas de los receptores a cannabinoides.	5
Receptores a cannabinoides	5
Biosíntesis y metabolismo de los endocannabinoides.	6
Degradación de los endocannabinoides.	7
Potencial terapéutico de los cannabinoides	7
Evidencia de la expresión y función de los receptores a cannabinoides en animales.	9
Influencia sobre la función cardíaca:	9
El sistema endocanabinoide y la piel.	10
Influencia de los receptores cannabinoides sobre el sistema digestivo.	10
El ojo y los receptores a cannabioides	11
Actividad enzimática	11
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVO	16
MATERIAL	17
MÉTODO	18
LÍMITE DE ESPACIO	19
LÍMITE DE TIEMPO	20
RESULTADOS	21
CONCLUSIONES	35
LITERATURA CITADA	36

INTRODUCCIÓN

Cannabinoide, fue originalmente el nombre colectivo dado a un conjunto de estructuras carbocíclicas que contienen compuestos de hidrocarburos aromáticos, formados generalmente por 21 carbonos, tres anillos: un ciclohexano, un tetrahidropirano y benceno, que se producen de forma natural en la planta *Cannabis sativa*.

El tetrahidrocanabinoide, delta-nueve-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), identificado en 1964 es el principal compuesto psicoactivo, sintetizado en la planta *Cannabis sativa*, nombrado "fitocanabinoide" por su origen natural y exógeno.

Así surgió el descubrimiento del sistema endocanabinoide, constituido por estructuras endógenas en el sistema nervioso de los mamíferos, que incluyen, receptores, enzimas y transportadores, que desencadenan los mismos efectos que los compuestos encontrados en la planta *Cannabis sativa*. Como son los receptores a canabinoides acoplados a proteínas G (GPCR), el receptor canabinoides tipo 1, CB1 que se encuentra principalmente en las terminales de las neuronas centrales y periféricas, además del receptor a canabinoides tipo 2, CB2 el cual se localiza principalmente en células inmunes. Estos receptores, cuentan con ligandos endógenos, entre ellos la N-araquidonoil-etanolamina (anandamida) y el 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), que son los dos agonistas mejor estudiados hasta el momento.

También están incluidas en el sistema endocanabinoide, las proteínas transportadoras de endocannabinoides y las enzimas intracelulares degradadoras involucradas en su biosíntesis e inactivación, como la amida hidrolasa de los ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL).

En conjunto estos endocannabinoides forman el "**Sistema endocanabinoide**" que se encuentra involucrado en una gran variedad de aspectos de la fisiología y patología de los mamíferos. Además, desempeña un papel muy importante en la neuromodulación de ciertos neurotransmisores, como el ácido γ -aminobutírico, el glutamato y la serotonina.

Es por esta razón que representa un objetivo potencial para el diseño y desarrollo de nuevos fármacos terapéuticos, como agentes hipnóticos, analgésicos, antieméticos, antiasmáticos, antihipertensivos, inmunomoduladores, antiinflamatorios o neuroprotectores y antiepilépticos; así como fármacos en el tratamiento del glaucoma, espasticidad, trastornos motores, alimentarios e, incluso, neurodegenerativos.

Aunque se han hecho hallazgos en modelos de investigación la mayoría de la información relacionada con el tema ha sido desarrollada con la intención de mejorar la salud humana. Dicho esto, tratamos de buscar información que proporcione ese estado del arte en lo relativo al sistema endocanabinoide y los pacientes veterinarios, todo esto con miras a la resolución o mejora de algunos problemas de salud en las diferentes especies animales.

REVISIÓN DE LITERATURA

El sistema endocanabinoide

El sistema endocanabinoide (SEC) está conformado por los cannabinoides endógenos (endocannabinoides) y sus receptores específicos, principalmente los receptores a cannabinoides tipo 1 y 2, CB1 y CB2 respectivamente, involucrando su biosíntesis y metabolismo (1). Tanto los receptores CB1 como los receptores CB2 pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), los dos receptores cannabinoides presentan 48% de identidad en su secuencia de aminoácidos. Ambos tipos de receptores están acoplados a través de proteínas G a adenilil ciclasa y proteína quinasa activada por mitógeno (2).

Los receptores CB1 se encuentran principalmente en las neuronas centrales y periféricas en la presinapsis de SNC. Esta expresión facilita la inhibición de la liberación de neurotransmisores, que es una de las principales funciones del sistema endocanabinoide. La activación de los receptores CB1 conduce a una disminución en la acumulación de adenosin monofosfato cíclico (cAMP) y, por lo tanto, la inhibición de la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA). La activación del receptor CB1 conduce a la estimulación de la actividad de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP), que es un mecanismo por el que los cannabinoides afectan la plasticidad sináptica, la migración celular y el crecimiento neuronal posiblemente. Los receptores CB1 también se acoplan a través de las proteínas G, a varios tipos de canales de calcio y potasio (2).

Los receptores CB2 se expresan principalmente en células inmunes que incluyen linfocitos, macrófagos, mastocitos, células asesinas naturales, células mononucleares periféricas y microglía. Se sabe menos acerca de los receptores CB2 que de los receptores CB1, aunque hay evidencia de que los receptores CB2 pueden desencadenar la migración de células de la microglía y regular la liberación de citoquinas. Por lo tanto, los receptores CB1 y CB2 comparten la capacidad de modular la liberación continua de mensajeros químicos (3).

Ligandos endógenos

El descubrimiento de receptores a cannabinoides fue seguido por la demostración de que tejidos de mamíferos pueden producir agonistas endógenos para estos receptores. El más investigado de estos "endocannabinoides" han sido la araquidonoiletanolamida (anandamida) y el glicerol 2-araquidonoil (2-AG). Estos endocannabinoides junto con los receptores cannabinoides constituyen lo que se conoce generalmente como el " Sistema endocanabinoide". La función de los endocannabinoides es como neuromoduladores, inmunomoduladores y como mensajeros sinápticos retrógrados (3).

Fitocannabinoides como agonistas de los receptores a cannabinoides.

El tetrahidrocanabinol corresponde al cannabinoide farmacológicamente más psicoactivo de la planta *Cannabis sativa* (marihuana) en el SNC. La mayoría de los efectos de THC están regulados por las acciones agonistas y antagonistas sobre los receptores cannabinoides del cuerpo, tanto en humanos como en animales (4). Otro fitocannabinoide relevante es el canabidiol (CBD), que se aisló a finales de 1930.

El cerebro de los animales y el de el hombre poseen sitios de acople (receptores) para los cannabinoides en la superficie de muchos tipos de células. Esta expresión de receptores representa la razón por la cual al activar el sistema endocannabinoide también se activan a nivel local y sistémico las funciones fisiológicas específicas, para ayudar a restaurar un estado de homeostasis en células, órganos y organismos vivos (5).

Dependiendo del tipo de célula o tejido, la dosis y la condición inmunitaria de cada individuo, la activación de los receptores da lugar a múltiples efectos (4).

Entre las funciones que desempeña la activación del sistema endocannabinoide, se encuentra la neuroprotección, la modulación de la nocicepción, la regulación de la actividad motora, la neurogénesis, plasticidad neuronal y el control de determinadas fases del procesamiento de la memoria. Así como en el dolor patológico y el envejecimiento del cerebro (1). El sistema endocannabinoide se encuentra en señales pre- y post-sinápticas implicadas en el aprendizaje y en la memoria, en el hipocampo, por ejemplo, una estructura que modula la función sináptica.

Receptores a cannabinoides

Dos receptores a cannabinoides acoplados a la proteína G han sido identificados, se trata entonces de dos proteínas con siete dominios transmembranales. En los cuales se presentan los patrones de distribución de ambas transcripciones (CB1 y CB2) en las células inmunes y en varios tejidos humanos. El receptor cannabinoide central, CB1, y el receptor de cannabinoides periféricos, CB2, descrita inicialmente en el cerebro de rata y el bazo, respectivamente (6).

Dentro del sistema nervioso central, la distribución de los receptores CB1 es extensa y eso se puede observar a través de las propiedades farmacológicas de los agonistas del receptor CB1. Se sabe que los receptores CB1 se encuentran en la corteza cerebral, hipocampo, la sustancia negra, el globo pálido y el cerebelo, así como en algunas áreas del cerebelo y la médula espinal, probablemente esto explica la capacidad de los agonistas de los receptores CB1 para perjudicar la cognición y la memoria, y alterar el control de la función motora además de producir antinocicepción (3).

Además, el receptor CB1 está presente en el intestino delgado del conejillo de indias, la vejiga urinaria de ratón y algunas regiones del aparato reproductor en machos incluyendo también

células de músculo liso vascular. El ARNm del receptor CB1 se ha descrito en las glándulas adrenales, corazón, pulmón, próstata, médula ósea, timo y amígdalas (7).

Los receptores CB1 están implicados en la neurotransmisión del ácido γ -aminobutírico (GABA) y la neurotransmisión de glutamato, ya que se encuentran en las neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas. El receptor CB1 está presente en las primeras fases de desarrollo embrionario, lo que indica que es de importancia en el desarrollo neuronal y la succión de la leche del recién nacido (2).

Los receptores CB2 se expresan principalmente por células inmunes que incluyen linfocitos, macrófagos, mastocitos, células asesinas naturales, células mononucleares periféricas. Además se ha sugerido que están presentes en la zona marginal de la bazo y amígdalas (7).

Se sabe poco sobre las funciones de los receptores CB2 en otros órganos y tejidos, aunque hay evidencia de que pueden desencadenar la migración de células microglia y astrocitos bajo condiciones específicas de la neuroinflamación, además de regular la liberación de citoquinas (2,3). Y la inducción su expresión en la médula espinal de rata en modelos de dolor crónico neuropático no inflamatorio (8). Por lo tanto, CB1 y CB2 comparten la capacidad de modular la liberación continua de mensajeros químicos (3).

Por otra parte, más recientemente, se habla de la expresión del receptor CB2 y su inmunoreactividad en el cerebro, esta expresión puede redundar en las funciones neuronales en el sistema nervioso central (8).

La inmunoreactividad del receptor CB2 también se observó en el tubérculo olfatorio, corteza cerebral, cuerpo estriado, núcleo talámico, hipocampo, sustancia negra, núcleo supratroclear, núcleos del puente, colículo inferior y núcleo vestibular medial. También mediante técnicas de hibridación *in situ* se ha demostrado que el ARNm de los receptores CB2 se expresa en el cerebelo, estómago, testículos, pulmón, y riñón de los ratones (8).

Los receptores CB2 representan los principales reguladores de la respuesta inflamatoria y participan también en la regulación del proceso nociceptivo (9). Así que algunos autores sugieren que los receptores CB2 espinales pueden tener un papel en la modulación del procesamiento nociceptivo en modelos de dolor neuropático, así como en modelos del dolor de cáncer y artritis (1).

Además el aumento de la expresión del receptor CB2 reduce comportamientos relacionados con la depresión a través de un mecanismo que difiere del modo de acción de la mayoría de los antidepresivos utilizados en la actualidad (2).

Biosíntesis y metabolismo de los endocannabinoides.

Los endocannabinoides son moléculas de señalización de lípidos formada por dos grupos principales: el N aciletanolamina (NAE) y los monoacilgliceroles (MAGs). Los mejor caracterizados son la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoil glicerol (2-AG), respectivamente (10).

Aunque AEA se descubrió primero, el 2-AG ahora se piensa que es el principal ligando en el sistema nervioso, que actúa como un agonista total para los receptores CB1 y CB2 con potencia similar y eficacia, así como los receptores del ácido gamma-aminobutírico. Por el contrario, es la AEA un agonista parcial para los receptores de cannabinoides, con una ligera selectividad para el receptor CB1 sobre el receptor CB2, pero también posee una capacidad de interactuar con otros receptores (10,11).

Los endocannabinoides tienen vías de síntesis y degradación distintas, a partir de precursores de fosfolípidos de membrana que son metabolizados rápidamente por enzimas específicas. La síntesis de los endocannabinoides se inicia a través de aumentos sostenidos de calcio intracelular después de la estimulación intensa de la célula o a través de la activación de varias clases de GPCRs. La síntesis de 2-AG es a través de la enzima PLC β por producción de diacilglicerol (DAG) a partir de la hidrólisis de fosfolípidos de membrana, y en particular del 2-araquidonoil-PIP₂; éstos son entonces metabolizados por las enzimas diacilglicerol lipasa- α y β (DAGL α y β) para formar el 2-AG (10). Sin embargo, los precursores de DAG también pueden originarse a partir de la hidrólisis de ácido fosfatídico (9).

Degradación de los endocannabinoides.

Dos rutas metabólicas principales se han identificado hasta ahora: una hidrolítica y la otra oxidativa. Aunque también otras vías metabólicas han sido identificadas, y estas pueden tener relevancia fisiológica bajo ciertas condiciones. Por ejemplo la hidrólisis de AEA y 2-AG por la ciclooxigenasa 2 (COX2), una enzima clave en el procesamiento del dolor (10).

AEA se hidroliza principalmente por ácido graso amida hidrolasa (FAAH), mientras que 2-AG es principalmente hidrolizado por lipasa monoglicérido (MGL) y también por FAAH. Se ha demostrado también que la supresión de estas enzimas prolonga la actividad de los endocannabinoides (2,11).

Ambos (AEA y 2-AG) también pueden ser degradados por las enzimas de la cascada de araquidonato, tales como ciclooxigenasa-2 (COX-2), lipoxigenasas (LOXS), así como el citocromo P450 (11).

En general se acepta que los endocannabinoides no se almacenan en las células, sino que son sintetizados a demanda de una manera dependiente al Ca²⁺ en respuesta a estímulos fisiológicos y patológicos (11).

Potencial terapéutico de los cannabinoides

Los niveles de endocannabinoides son elevados en la médula espinal y tónicamente regulan la actividad neuronal a través de receptores CB1 y CB2 (12). Así entonces algunos estudios sugieren que los cannabinoides tienen diversos efectos sobre la función de los nervios sensoriales. Y esto puede ser un objetivo interesante para las patologías que pueden implicar

el aumento de la función de nervios sensoriales (por ejemplo, tos, asma, dolor inflamatorio) (13).

El aumento de expresión de ARNm del receptor CB2 espinal durante el desarrollo temprano de la osteoartritis puede ayudar a contrarrestar la señalización nociceptiva (12).

En los últimos años los receptores cannabinoides CB1 y CB2, han sido ampliamente estudiados para constatar su participación en varios procesos fisiopatológicos, y los agonistas cannabinoides han sido reportados por ser eficaces en varios modelos animales de dolor agudo y crónico (14).

Muchos endocannabinoides tales como la anandamida y, fitocannabinoides como el Δ^9 -tetrahydrocannabinol y canabidiol pueden generar un bloqueo de los canales de calcio de tipo T, que puede resultar en una analgesia más pronunciada (15).

La anandamida por ejemplo, se ha demostrado que reduce la hiperalgesia inducida por edema, extravasación de proteínas plasmáticas y liberación de neuropéptidos inducida por capsaicina a través de la activación del receptor CB1 periféricos (13).

La activación de los receptores CB1 espinales inhibe la transmisión nociceptiva, la hiperalgesia y liberación de neuropéptidos. Por otra parte, la activación del receptor CB2 inhibe la nocicepción aguda, hiperalgesia inflamatoria, y la hiperalgesia producida en modelos de dolor neuropático; a través de la modulación de células de la microglia, astrocitos y respuestas pro y antiinflamatorias, mediante citoquinas circulantes que se sabe producen sensibilización neuronal en la médula espinal (12–14).

Relacionado al potencial terapéutico se ha estudiado que la activación de los receptores CB2 inhibe la sensibilización central y el dolor de la osteoartritis crónica; ya que los niveles de endocannabinoides son elevados en la médula espinal y tónicamente regulan la actividad neuronal a través de receptores CB1 y CB2 (12).

Los cannabinoides han demostrado su eficacia en el alivio del dolor sin efectos adversos graves y también muestran acción terapéutica en el tratamiento del dolor asociado a enfermedades, como por ejemplo la esclerosis múltiple (15).

Los efectos analgésicos producidos por la activación del sistema de receptores a canabinoide (CB) están documentados en varios modelos de animales y mediados por múltiples sitios de acción, así que los agonistas selectivos de CB2 podrían usarse potencialmente, evitando así los efectos secundarios psicoactivos (12,14). Es por eso que existe una eficacia intrínseca relativamente baja de los receptores CB1 (<10%) que puede inducir efectos neuroquímicos y conductuales resultado de la antinocicepción (15).

El uso de agonistas de receptores cannabinoides en combinación con agonistas de receptores opioides representa un enfoque terapéutico potencialmente atractivo porque sinergizan en la producción de analgésica. Además, se ha demostrado que los agonistas de los receptores cannabinoides revierten las náuseas y los vómitos producidos por agentes quimioterapéuticos

en animales y en seres humanos, ya que al igual que los opiáceos, los cannabinoides disminuyen la motilidad gastrointestinal y causan depresión respiratoria (16).

Relacionado a ello también se descubrió que un agonista mixto CB1 / CB2, D9-THC causó una reducción del 40% en relajación transitoria del esfínter esofágico inferior y episodios de reflujo (17).

La administración de endocannabinoides y compuestos canabimiméticos (por ejemplo, N-palmitoyletanolamida) disminuye la inflamación de la piel en ratas y los fenómenos sensoriales, como signos de dolor y prurito en ratones, siendo así el sistema endocanabinoide un objetivo prometedor para el tratamiento en trastornos de la piel. Autores de este estudio también informaron que los antagonistas de los receptores de cannabinoides exacerban la inflamación alérgica a diferencia de los agonistas. Estos hallazgos sugieren que hay un papel protector del sistema endocanabinoide en las alergias de contacto de la piel (18).

Evidencia de la expresión y función de los receptores a cannabinoides en animales.

Algunas enzimas han demostrado ejercer una función benéfica en el corazón de algunas especies animales como son N-acyl-etanolaminas (NAEs) como en el caso del ligando endógeno anandamida, y sus precursores N-acyl-etanolamina fosfolipasas (NAPEs) que son catalizados por NAPE- fosfolipasa hidrolizada D (NAPEPLD) y N-acyl-transferasa, respectivamente. Acumulándose en áreas infartadas del miocardio (20).

Influencia sobre la función cardíaca:

La actividad de N-Acyl-transferasa fue estudiada en células cardíacas de perros y gatos, en áreas infartadas del corazón, encontrando una mayor expresión de estas enzimas en las áreas lesionadas, mientras que la expresión de NAPE-PLD fue mayor en ratas y conejillo de indias, en el mismo modelo experimental. Estos estudios no marcan a NAPE como un lípido que se acumula mayormente durante la isquemia cardíaca en todas las especies animales. Un trabajo reciente indica que tanto el óxido nítrico como los endocannabinoides están implicados en la cardioprotección inducida por lipopolisacáridos en ratas mediante la activación de receptores cannabinoides de tipo 2 (20).

Tanto la anandamida como la 2-AG pueden activar el receptor canabinoide de tipo 1, el endotelio y la vasculatura cardíaca parece tener receptores a cannabinoides de tipo 1 que al activarse dan lugar a vasodilatación, por lo tanto, se puede afirmar que los receptores a cannabinoides están relacionados con la función cardíaca (20).

El sistema endocanabinoide y la piel.

El receptor CB1 está expresado en sistema nervioso central y periférico, pero también se encuentra en otros órganos y tejidos periféricos incluyendo la epidermis, folículo piloso y glándulas sebáceas. En un estudio de Mercati y colaboradores se descubrió la localización inmunohistoquímica del receptor CB1 en folículos normales del pelo del canino de diferentes razas. Se identificaron células en las regiones del bulbo y suprabulbar del folículo modificando la actividad de la parte proximal del folículo que está creciendo en la fase de anagen (21).

Los folículos pilosos, debido a su complejidad estructural y biológica, amplia distribución y posibilidad de utilizar como medios de cultivo in vitro representan un excelente modelo para entender muchos mecanismos biológicos involucrados en la proliferación, diferenciación celular y apoptosis, y sirven de apoyo para entender el crecimiento del pelo, sus interacciones con las células epiteliales y el tejido conectivo, en condiciones fisiológicas y de enfermedad, así como la influencia e interacción con hormonas y terapias a nivel sistémico y local (21).

Influencia de los receptores canabinoides sobre el sistema digestivo.

Así los receptores CB1 se han localizado en áreas cerebrales involucradas en la inhibición de la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, una relajación que se debe al estímulo del reflejo vagal, pudiendo controlar ciertos desordenes gastroesofágicos principalmente en perros (18).

Como ya se mencionó anteriormente el uso de agonistas de receptores canabinoides en combinación con agonistas de receptores opioides representa un enfoque terapéutico por sus propiedades analgésicas. Se ha demostrado que los agonistas de los receptores canabinoides revierten las náuseas y vómitos producidos por quimioterapia y radioterapia en animales y en seres humanos. Así que un estudio dice que los agonistas de los receptores canabinoides pueden prevenir el vómito inducido por agonistas opiáceos mediante la prueba de la capacidad de WIN55,212-2, un agonista de los receptores canabinoides CB1-CB2 mezclados, para prevenir el vómito inducido por morfina en el hurón (17).

Tramposc y colaboradores hicieron una comparación de los efectos de Δ^1 -THC y CBD con la fenitoína (PHT) en las respuestas monosinápticas y una evaluación de los efectos de los canabinoides en una sinapsis central en gatos sin anestesia con el fin de dilucidar los mecanismos potenciales de las acciones convulsivas y anticonvulsivantes de estos canabinoides. Los datos indicaron que pequeñas dosis de Δ^9 -THC potenciaban tanto los potenciales pre y posttetánicos, así que los efectos excitatorios sobre la transmisión sináptica pueden contribuir a la acción convulsiva. Por otro lado, dosis relativamente grandes de Δ^1 -THC, y todas las dosis de CBD deprimieron el reflejo, al igual que PHT; así que tal depresión

puede explicar, al menos parcialmente, los efectos anticonvulsivos de los cannabinoides. Tales resultados son consistentes con los efectos bien documentados de los cannabinoides sobre la excitabilidad del SNC (22).

El ojo y los receptores a cannabinoides

Los efectos en la presión intraocular de 11-HO- Δ 9-THC y 1-Nantradol también se examinaron en algunas especies animales. Los resultados indicaron efectos agudos similares en gatos y monos: con 1-nantradol disminuyendo significativamente la presión intraocular y en 11-OH-A-THC no hubo ningún cambio. Ninguno de los cannabinoides produjo toxicidad ocular, aunque ambos produjeron neurotoxicidad. Estos resultados apoyan que la hidroxilación de la porción terpénica de la molécula A-THC inhibe la actividad de reducción de la presión intraocular. Además, los resultados de estos y anteriores estudios sugieren que los requisitos estructurales para los efectos de la tensión, la toxicidad ocular y la neurotoxicidad pueden ser diferentes (23).

Actividad enzimática

Dada la sinergia entre la señalización de opiáceos y cannabinoides se puede entender que la presencia de los endocannabinoides en el claustró de algunas especies tiene un papel neuromodulador en funciones neurológicas. Como en un estudio de análisis inmunohistoquímico de CB1R y FAAH en el claustró y contiguo a estructuras del cerebro del perro. Así entonces se detectó FAAH principalmente en células dendríticas y somáticas. A pesar de que la inmunotinción de CB1R se localizó principalmente en fibras, la positividad CB1R también se observó en el citoplasma de algunas neuronas cercanas al núcleo (12).

El ácido ajulémico (AJA) es un análogo sintético del ácido Δ 8-THC-11-oic, el metabolito terminal de Δ 8-THC. A diferencia del Δ 9-THC, este muestra una potente acción antiinflamatoria y tiene un mínimo de actividad canabimimética sobre SNC. Su metabolismo *in vitro* por hepatocitos de ratas, perros, monos y humanos fueron estudiados en un trabajo. A diferencia de otros antiinflamatorios AJA no crea dependencia y son menos probables los efectos adversos. Influye favorablemente en el equilibrio de eicosanoides pro y antiinflamatorios, en particular prostaglandina J2 y lipoxina A4. Los datos clínicos y no clínicos constituyen un conjunto de datos consistente que respalda la eficacia y seguridad de AJA (24).

El receptor CB1 se expresa principalmente en el cerebro y es responsable de las propiedades psicoactivas de los cannabinoides, en cambio CB2 se expresa mayormente en esplenocitos y leucocitos además que contribuye a los efectos antiinflamatorios de cannabinoides. Por lo

tanto, los agonistas CB2 se consideran medicamentos antiinflamatorios seguros que pueden evitar las acciones psicotrópicas de la activación CB1 (25).

El S-777469 muestra un agonismo potente y selectivo de CB2. Además, el constituyente ácido carboxílico de S-777469 sirve como un componente polar funcional que evita la penetración de drogas en el cerebro, con posibles efectos psicoactivos. Por otra parte, S-777469 ha demostrado una mayor actividad antiprurítica que la fexofenadina. Por lo tanto, S-777469 se cree que es más eficaz y menos peligroso en comparación con los medicamentos antiinflamatorios existentes (25).

En un estudio se caracterizaron los perfiles farmacocinéticos y de excreción de S-777469 después de una única administración oral a ratas y perros, mostrando que tiene excelentes propiedades, tales como alta absorción en el intestino, buena biodisponibilidad (40% o mayor) y rápida eliminación del cuerpo dentro de las 48 horas (25).

A continuación, se muestra una tabla de evidencias donde podemos observar principalmente las especies donde se ha observado la acción de los endocannabinoides, en que células se trabajó y por consiguiente los hallazgos relevantes del estudio realizado por diferentes investigadores.

ESPECIE	LOCALIZACION	EXPERIMENTO	RESPUESTA
Perro	Cerebelo, corazón, diafragma y músculos semitendinosos	PCR Inmunohistoquímica	Expresión de CB1R en cerebelo y toxicidad muscular
	Bazo	Western blot	
	Muestras de Claustrium del encéfalo	Unión competitiva de radioligando.	Secuencia del polipéptido dCB2 clonado Presencia de ECB
	Hepatocitos		
	Piel	Ensayos de unión a radioligandos	Presentación de un Agonista canabinoide sintético.
	Esófago	Análisis inmunohistológico	
		Perfil de metabolitos	farmacocinética de un nuevo agonista selectivo del receptor CB2 (S-777469)
		Análisis por radio-HPLC-MS	
		Bomba Surveyor HPLC y un LTQ	Localización del receptor CB1 en los folículos pilosos Inhibición de la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior y tasa de reflujo
		Espectrómetro de masas. Manómetro	

Gato	Células musculares lisas arteriales cerebrales	RT-PCR Western blot	Expresión de mRNA para el receptor CB1.
	Columna vertebral (Reflejo monosináptico espinal)	Electrofisiología convencional	Depresión y excitación del SNC.
	Motoneuronas espinales	Inoculación	
	Globo ocular	Oftalmoscopia Electroencefalografía	Activación de señales postsinápticas.
Ratón	Cerebelo, corazón, diafragma y músculos semitendinosos	PCR Ensayos de unión a radioligandos	Efectos sobre la presión intraocular y neurotoxicidad Expresión de CB1R en cerebelo y toxicidad muscular
	Bazo	Incubación	Secuencia del polipéptido dCB2 clonado
	Corazón y cerebro	Determinación de la proteína por el método de Bradford y densimetría	Actividad metabólica de anandamida
Rata	Células musculares lisas arteriales cerebrales	RT-PCR	Expresión de mRNA para el receptor CB1.
	Bazo	Ensayos de unión a radioligandos	Secuencia del polipéptido dCB2 clonado
	Hepatocitos	Perfil de metabolitos	
	Globo ocular	Análisis por radio-HPLC-MS	Presentación de un agonista canabinoide sintético.
	Corazón y cerebro	Bomba Surveyor HPLC y un LTQ Espectrómetro de masas.	Farmacocinética de un nuevo agonista selectivo del receptor CB2 (S-777469)
		Inoculación, oftalmoscopia Electroencefalografía	Efectos sobre la presión intraocular y neurotoxicidad
		Incubación Determinación de la proteína por el método de Bradford y densimetría	Actividad metabólica de anandamida
Mono	Hepatocitos	Perfil de metabolitos Análisis	Presentacion de un Agonista canabinoide sintético
	Globo ocular	por radio-HPLC-MS	

		Bomba Surveyor HPLC y un LTQ	Efectos sobre la presión intraocular y neurotoxicidad
		Espectrómetro de masas.	
		Inoculación, oftalmoscopia Electroencefalografía	
Conejo	Globo ocular Corazón y cerebro	Inoculación, oftalmoscopia Electroencefalografía	Efectos sobre la presión intraocular y neurotoxicidad
		Incubación	Actividad metabólica de anandamida
		Determinación de la proteína por el método de Bradford y densimetría	
Hurón	SNC	Regresión logística	Bloqueo de los efectos que produce la morfina por medio de la vía del CB1 Inhibición de la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior.
Cobayo	Corazón y cerebro Nervio vago, traquea, bronquios y pulmones	Incubación Determinación de la proteína por el método de Bradford Expresión del receptor Ectrofotómetro	Actividad metabólica de anandamida Inhibición de un agonista receptor CB2 (GW 833972) y capsacina induciendo despolarización del nervio vago y ácido cítrico
cerdo	Corazón y cerebro	Incubación Determinación de la proteína por el método de Bradford y densimetría	Actividad metabólica de anandamida
vaca	Corazón y cerebro	Incubación Determinación de la proteína por el método de Bradford y densimetría	Actividad metabólica de anandamida
rana	Corazón y cerebro	Incubación Determinación de la proteína por el método de Bradford y densimetría	Actividad metabólica de anandamida

JUSTIFICACIÓN

Este trabajo se centra en el ámbito de la salud lo que lo hace sumamente importante porque con toda esta investigación aportamos más para el mayor bienestar de los individuos.

En este sentido nos enfocamos en algunos síntomas que pueden aliviarse o incluso eliminarse con ayuda de la recolección bibliográfica y que aporta avances a la ciencia.

Con el simple hecho de realizar una recopilación bibliográfica generamos una contribución para entender el proceso del sistema endocanabinoide y su función dentro de algunas especies animales. Además, queda más claro su relación entre especies, y cuáles son los beneficios aplicados de seguir analizando este sistema.

Muchos conocemos las ventajas de la sustancia “cannabis sativa” pero también sabemos que no siempre es bueno consumir y desconocemos los contras que puede tener al consumir la dosis inadecuada. Así que, hablando de este trabajo, lo sorprendente es que existen otras sustancias químicas y receptores semejantes a la sustancia antes mencionada que actúan de la misma forma, con los mismos beneficios y que se encuentran dentro del mismo organismo.

Obviamente queda mucho por examinar todavía en cuanto a sus ventajas y desventajas (efectos adversos) pero para eso se está estudiando este tema.

El panorama sobre el tema tiene mucho fondo así que nos toca indagar más, examinar por medio de otros métodos e innovar en cuanto a las actualizaciones. Porque no solo se trata de una herramienta más que ayuda a controlar la hiperalgesia si no también otro tipo de síntomas y patologías que están aún sin poderse resolver del todo.

OBJETIVO

Generar una revisión sistemática, de los endocannabinoides en los animales, así como de su función en las diferentes especies de interés veterinario.

MATERIAL

1. Máquinas de computo (sitios web, artículos científicos, libros, revistas, etc.)
2. Impresora
3. Memorias USB
4. Hojas de papel
5. Bolígrafos

MÉTODO

De la presente revisión sistemática se hizo un análisis sustancioso en material bibliográfico y electrónico sobre los endocannabinoides y su relación fisiológica y terapéutica en los animales desde las primeras investigaciones hasta el presente. Los motores de búsqueda que se utilizaron fueron PubMed, ResearchGate, ScienceHub y Google Scholar, se incluyeron revistas, libros y artículos indexados. Primero se ordenaron las palabras clave para extraer el tema principal y específico con el siguiente orden: canabinoide, canabinoide endógeno, sistema endocanabinoide, sistema canabinoide en animales, y otras más que ayudaron a la sustentación y complementación como fueron: receptores a cannabinoides, ligandos endógenos, fitocannabinoides, etc.

Para la introducción, y los antecedentes se expusieron aproximadamente 4000 documentos de los cuales nos basamos en 2000. Posteriormente para encontrar documentos específicos en animales las páginas auxiliares nos arrojaron 3000 documentos donde sobresalieron 1000, de estos en cuanto se avanzaba en el trabajo se fueron dividiendo conforme los capítulos y subtemas.

LÍMITE DE ESPACIO

El trabajo siguiente se está realizando en las áreas de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México ubicada en Toluca, Cerrillo Piedras Blancas; como son la sala de cómputo y cubículo del asesor. También en la sala de estudio personal de la que escribe.

LÍMITE DE TIEMPO

En trabajo se incluye la revisión de material publicado de los años 1981 a 2018.

RESULTADOS

De: **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology** onbehalf@manuscriptcentral.com
Asunto: Your manuscript ID JBCPP.2019.0015 - submission confirmation
Fecha: 16 de enero de 2019, 18:31
Para: srecillasm@uaemex.mx



16-Jan-2019

Dear Dr. Recillas,

Your manuscript entitled "THE ENDOCANNABINOID SYSTEM AND ITS FUNCTION IN ANIMALS" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology (JBCPP).

Your manuscript ID is JBCPP.2019.0015.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your affiliation, street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/jbcpp> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/jbcpp>.

Thank you for submitting your manuscript to JBCPP.

Kind regards,
Simone Sporn
Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology

For news highlights from this journal and other publications, see our new service Science Discoveries at <http://sciencediscoveries.degruyter.com/>

THE ENDOCANNABINOID SYSTEM AND ITS FUNCTION IN ANIMALS

Valdovinos C¹, José Antonio Ibancobichi Camarillo², Arredondo J¹, Sánchez A¹, Recillas S¹, Benjamín Florán³

1. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de México.

2. Hospital Veterinario Grandes Especies. Universidad Autónoma del Estado de México.

3. Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México.

Abstract

In this study we approach the complex topic of the endocannabinoid system and the relationship in animals without focusing on any component of the same or a specific species, knowing that we already find greater interest in the use of these compounds in veterinary medicine and its therapeutic use. Also we briefly mention the properties of cannabinoids, their mechanisms of action, the role of cannabinoid receptors and their classification.

Finally we describe the main pharmacological effects of some cannabinoids and analyze the proactive use in animal species (ferrets, cats, dogs, monkeys) that have been reported in the scientific literature.

The objective of this work is to provide a brief, concise and understandable prospective description of the endocannabinoid system in domestic animals, and the potential use of cannabinoids in veterinary medicine.

Key words

Endocannabinoid system, cannabinoid receptors, endogenous ligands, animals

INTRODUCTION

Cannabinoid, was originally the collective name given to a set of carbocyclic structures containing aromatic hydrocarbon compounds, generally formed by 21 carbons, three rings: a cyclohexane, a tetrahydropyran and a benzene, which occur naturally in the *Cannabis sativa* plant (Atance & Ruiz, 2000; Grotenhermen, 2006).

The tetrahydrocannabinoid, delta-nine-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), identified in 1964 is the main psychoactive compound, synthesized in the plant *Cannabis sativa*, named "phytocannabinoid" due to its natural and exogenous origin (Netzahualcoyotzi-Piedra, Muñoz-Arenas, Martínez-García, Florán-Garduño, & de León, 2009).

Thus, arose the discovery of the endocannabinoid system, constituted by endogenous structures in the nervous system of mammals, which include, receptors, enzymes and transporters (Battista, Di Tommaso, Bari, & Maccarrone, 2012). Cannabinoid receptors are

receptors of seven transmembrane domains coupled to G proteins (GPCR), the receptor to cannabinoids type 1, CB1 that is found mainly in the presynaptic terminals of central and peripheral neurons, in addition to the receptor to cannabinoids type 2, CB2 which is located mainly in immune cells. These receptors have endogenous ligands, including N-arachidonoyl-ethanolamine (anandamide) and 2-arachidonoyl-glycerol (2-AG), which are the two agonists best studied so far (Di Marzo & De Petrocellis, 2012).

Also included in the endocannabinoid system are the endocannabinoid transport proteins and the intracellular degrading enzymes involved in their biosynthesis and inactivation, such as amide hydrolase of fatty acids (FAAH) and monoacylglycerol lipase (MAGL) (Iannotti, Di Marzo, & Petrosino, 2016).

Together, the endocannabinoid system is involved in a wide variety of aspects of the physiology and pathology of mammals. In addition, it plays a very important role in the neuromodulation of certain neurotransmitters, such as γ -aminobutyric acid, glutamate and serotonin (Grotenhermen, 2006).

Little is known about the endocannabinoid system and its function in domestic animals, however based on the little evidence reflected in the scientific literature, it can be hypothesized that this system has a potential therapeutic field for the design and development of new drugs, such as hypnotic agents, analgesics, antiemetics, antiasthmatics, antihypertensive, immunomodulatory, anti-inflammatory or neuroprotective and antiepileptic; as well as drugs in the treatment of glaucoma, muscle spasticity, motor, food and even neurodegenerative disorders.

Although findings have been made in research models, such as in rat or mouse and in which the endocannabinoid system is widely described, most of the information generated is related to the intention to improve human health. That said, we try to find information that provides the state of the art in relation to the endocannabinoid system and veterinary patients.

LITERATURE REVIEW

Endocannabinoid system

The endocannabinoid system (ECS) is constituted by cannabinoids that are synthesized on demand in the nervous system, or endogenous cannabinoids (endocannabinoids), their specific receptors, the cannabinoid receptors type 1 and 2, or CB1 and CB2 receptors, respectively, and the biosynthetic and metabolic system (Skaper & Di Marzo, 2012). Both CB1 and CB2 receptors, belong to the superfamily of G proteins coupled receptors (GPCR), the two cannabinoid receptors have an identity of 48% in their amino acid sequence. Both receptors are negatively coupled to a Gi protein, with adenylyl cyclase and mitogen-activated protein kinase (Mechoulam & Parker, 2013).

BIOSYNTHESIS AND METABOLISM OF ENDOCANNABINOIDS.

Endocannabinoids are lipid signaling molecules, formed by two functional groups: N-acylethanolamine (NAE) and monoacylglycerols (MAGs). Of these, the best characterized compounds are anandamide (AEA) and 2-arachidonoyl glycerol (2-AG), respectively (Schaible, 2015).

Although AEA was first discovered, 2-AG is now thought to be the major endocannabinoid in the nervous system, which acts as a total agonist for CB1 and CB2 receptors with similar potency and efficacy (Schaible, 2015). On the contrary, AEA is a partial agonist for cannabinoid receptors, with a slight selectivity for the CB1 receptor on the CB2 receptor, but also has an ability to interact with other receptors, such as the vanilloid receptor 1 (TRPV1) and the activated peroxisome-proliferated family receptors (PPAR) (R.G. Pertwee, 2015).

Endocannabinoids have several synthesis and degradation pathways, starting from membrane phospholipid precursors and are rapidly metabolized by specific enzymes (Schaible, 2015). Synthesis of endocannabinoids is initiated through sustained increases in intracellular calcium after intense stimulation of the cell or through the activation of several classes of GPCRs (Schaible, 2015). The synthesis of 2-AG is through the PLC β enzyme by production of diacylglycerol (DAG) from the hydrolysis of membrane phospholipids, and in particular of sn-2-arachidonoyl-PIP₂; these are then metabolized by the enzymes diacylglycerol lipase- α and β (DAGL α and β) to form 2-AG (Schaible, 2015). However, DAG precursors can also originate from the hydrolysis of phosphatidic acid (Iannotti et al., 2016).

DEGRADATION OF ENDOCANNABINOIDS.

Two main metabolic pathways have been identified, so far for endocannabinoids degradation: one hydrolytic, and the other oxidative (R.G. Pertwee, 2015). Although also other metabolic pathways have been identified, and these may have physiological relevance under certain conditions, for example, the hydrolysis of AEA and 2-AG by cyclo-oxygenase 2 (COX2), a key enzyme in pain processing (Mechoulam & Parker, 2013; R.G. Pertwee, 2015; Schaible, 2015).

AEA is mainly hydrolyzed by the enzyme amide dihydrochloride dichroic acid (FAAH), while 2-AG is mainly hydrolyzed by lipase monoglyceride (MGL) and also by FAAH (R.G. Pertwee, 2015). It has also been shown that the suppression of these enzymes prolongs the activity of endocannabinoids (Mechoulam & Parker, 2013).

MGL is located mainly in the terminals of the presynaptic axons, whereas FAAH is a cytoplasmic enzyme located in dendritic and somatic cells of postsynaptic elements (Pirone et al., 2016).

Both (AEA and 2-AG) can also be degraded by the enzymes of the arachidonate cascade, such as cyclooxygenase-2 (COX-2), lipoxygenases (LOXS), as well as cytochrome P450 (R.G. Pertwee, 2015).

In general, it is accepted that endocannabinoids are not stored in cells, but are synthesized on

demand dependently on Ca^{2+} in response to physiological and pathological stimuli (R.G. Pertwee, 2015).

Endogenous ligands

The discovery of cannabinoid receptors was followed by the demonstration that mammalian tissues can produce endogenous agonists for these receptors. The most studied of these "endocannabinoids" have been N-arachidonoyl ethanolamide (anandamide) and 2-arachidonoyl glycerol (2-AG). The function of the endocannabinoids is neuromodulation, immunomodulation and retrograde synaptic signaling (R.G. Pertwee, 2015).

Cannabinoid receptors

Two main cannabinoid receptors coupled to the G protein have been identified; it is then two proteins with seven transmembrane domains. Whiting or inside the central nervous system, the distribution of CB1 receptors is extensive and this can be seen through the pharmacological properties of CB1 receptor agonists. It is known that CB1 receptors are found in the cerebral cortex, hippocampus, black substance, pale globe, entopeduncular nucleus and cerebellum, as well as in some areas of the brain and spinal cord, probably this explains the capacity of the agonists of CB1 receptors to impair cognition and memory, and alter the control of motor function in addition to producing antinociception (R.G. Pertwee, 2015).

In addition, in the guinea pig, CB1 receptor is present in the small intestine, the mouse urinary bladder and some regions of the reproductive system (R. G. Pertwee, 2001), in males also including vascular smooth muscle cells. The CB1 receptor mRNA has been described in adrenal glands, heart, lung, prostate, bone marrow, thymus and tonsils (Felder & Glass, 1998). CB1 receptors are involved in the neurotransmission of γ -aminobutyric acid (GABA) and glutamate, as they are found in GABAergic and glutamatergic neurons (Castillo, Younts, Chavez, & Hashimoto, 2012; Skaper & Di Marzo, 2012)

CB1 receptors are found mainly in central and peripheral neurons in the presynapsis of the central nervous system. This expression facilitates the inhibition of neurotransmitter release, which is one of the main functions of the endocannabinoid system. The activation of the CB1 receptors leads to a decrease in the accumulation of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and, therefore, to the inhibition of the cAMP-dependent protein kinase (PKA) (Castillo et al., 2012). Activation of the CB1 receptor also leads to the mitogen-activated protein kinase (MAPK) stimulation, this triggers a mechanism by which cannabinoids affect synaptic plasticity, cell migration and possibly neuronal growth (Di Marzo, Stella, & Zimmer, 2015). CB1 receptors are also coupled through G proteins to various types of calcium and potassium channels (Mechoulam & Parker, 2013).

CB2 receptors are expressed mainly in immune cells that include lymphocytes, macrophages, mast cells, natural killer cells, peripheral mononuclear cells and microglia. It has also been suggested that they are present in the marginal zone of the spleen and tonsils (Felder & Glass, 1998).

Less is known about CB2 receptors than CB1 receptors, although there is evidence that CB2 receptors can trigger the migration of microglial cells and regulate the release of cytokines. Therefore, CB1 and CB2 receptors share the ability to modulate the continuous release of chemical messengers (R.G. Pertwee, 2006).

Little is known about the functions of CB2 receptors in other organs and tissues, although there is evidence that CB2 receptors can trigger the migration of microglia and astrocyte cells under specific conditions of neuroinflammation. In addition to regulating the release of cytokines (Mechoulam & Parker, 2013; R.G. Pertwee, 2006). Therefore, CB1 and CB2 receptors share the ability to modulate the continuous release of chemical messengers (R.G. Pertwee, 2006).

More recently, it is said that the expression of the CB2 receptor and its immunoreactivity in the brain, can result in neuronal functions in the central nervous system (Gong et al., 2006).

The immunoreactivity of the CB2 receptor has also been observed in the olfactory tubercle, cerebral cortex, striatum, thalamic nucleus, hippocampus, substantia nigra, periaqueductal gray, paratrochlear nucleus, paralemniscal nucleus, red nucleus, pontine nuclei, inferior colliculus and the parvocellular portion of the medial vestibular nucleus. It has also been demonstrated by *in situ* hybridization techniques that CB2 receptors mRNA is expressed in the mice cerebellum (Gong et al., 2006). CB2 receptor mRNA expression was also observed in the stomach, testes, lung, and kidney (Gong et al., 2006).

Between cannabinoids receptors, CB2 receptors represent the main regulators of the inflammatory response and also participate in the regulation of the nociceptive process (Iannotti et al., 2016). Several authors suggest that spinal CB2 receptors may have a role in the modulation of nociceptive processing in neuropathic pain models, as well as cancer pain models and arthritis, as an example, in models of chronic neuropathic pain in rats it is possible to observe the induction of CB2 receptor expression in the spinal cord (Gong et al., 2006; Skaper & Di Marzo, 2012).

Phytocannabinoids as agonists of cannabinoid receptors.

Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), a phytocannabinoid, synthesized by the *Cannabis sativa* plant, better known as marijuana, corresponds to the pharmacologically most psychoactive phytocannabinoid. Most effects of THC are upon agonist and antagonist actions on cannabinoid receptors in the body, both in humans and animals (Grotenhermen, 2006). Another relevant phytocannabinoid is cannabidiol (CBD), which was isolated at the end of

1930 (R. G. Pertwee, 2006).

Both THC and CBD are present in the plant, mainly as their non-psychoactive carboxyl precursors (THC-acid and CBD-acid), which slowly lose their acid function (decarboxylation) when the plant is heated (Andre, Hausman, & Guerriero, 2016; Atakan, 2012).

The brain of animals has specific coupling sites (receptors) for cannabinoids on the surface of many types of cells. This expression of receptors represents the reason why activating the endocannabinoid system local and systemic specific physiological functions (Di Marzo et al., 2015).

Depending on the type of cell or tissue, the dose and the immune status of each individual, the activation of the receptors gives rise to multiple effects (Grotenhermen, 2006). Among the functions performed by the activation of the endocannabinoid system are neuroprotection, modulation of nociception, regulation of motor activity, neurogenesis, neuronal plasticity, the control of certain phases of memory processing, and appetite. As well as pathological pain and aging of the brain (Skaper & Di Marzo, 2012). The endocannabinoid system is found in pre and post-synaptic signals involved in learning and memory, in the hippocampus, it is also found in gut neurons of the dog and others animals (Skaper & Di Marzo, 2012).

Therapeutic potential of cannabinoids

The levels of endocannabinoids are elevated in the spinal cord, and they tonically regulate neuronal activity mainly through CB1 and CB2 receptors (Burston et al., 2013). Some studies suggest that cannabinoids have various effects on the function of the sensory nerves. And this may be an interesting objective for pathologies that may involve the increase of sensory nerve function, for example, cough, asthma and inflammatory pain (Belvisi et al., 2008).

Related to the therapeutic potential, it has been studied that the activation of CB2 receptors inhibits the central sensitization and pain of chronic osteoarthritis. And there is a hypothesis that these effects are associated with a decrease in central sensitization of the systemic and spinal markers (Burston et al., 2013).

The increased expression of spinal CB2 receptor mRNA during the early development of osteoarthritis (OA) can help counteract nociceptive signaling (Burston et al., 2013).

In recent years cannabinoid receptors, CB1 and CB2, have been widely studied to confirm their participation in several pathophysiological processes, and cannabinoid agonists have been reported to be effective in several animal models of acute and chronic pain (Racz et al., 2008).

Many endocannabinoids such as anandamide and phytocannabinoids such as Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol can generate a blockage of the L-type calcium channels, this blockage can result in pronounced analgesia (Fine & Rosenfeld, 2013; R. G. Pertwee, 2008).

Anandamide, for example, has been shown to reduce hyperalgesia induced by edema, plasma protein extravasation and neuropeptide release induced by capsaicin through peripheral CB1 receptor activation (Belvisi et al., 2008).

The activation of spinal CB1 receptors inhibits nociceptive transmission, hyperalgesia and neuropeptide release. On the other hand, activation of the CB2 receptor inhibits acute nociception, inflammatory hyperalgesia, and hyperalgesia produced in neuropathic pain models; through the modulation of microglia cells, astrocytes and pro and anti-inflammatory responses, through circulating cytokines that are known to produce neuronal sensitization in the spinal cord (Belvisi et al., 2008; Burston et al., 2013; Racz et al., 2008).

Related to the therapeutic potential it has been studied that the activation of CB2 receptors inhibits the central sensitization and pain of chronic osteoarthritis; since the levels of endocannabinoids are high in the spinal cord and they tonically regulate neuronal activity through CB1 and CB2 receptors (Burston et al., 2013).

Cannabinoids have proven effective in relieving pain without serious adverse effects and also show therapeutic action in the treatment of pain associated with diseases, such as multiple sclerosis (Gadotti et al., 2013).

The analgesic effects produced by the activation of the cannabinoid receptor (CB) system are documented in several animal models and mediated by multiple sites of action, so that selective CB2 agonists could potentially be used, thus avoiding the psychoactive side effects of CB1 agonists (Belvisi et al., 2008; Burston et al., 2013; Racz et al., 2008). That is why there is a relatively low intrinsic efficacy of CB1 receptors (<10%) that can induce neurochemical and behavioral effects resulting from antinociception (Gadotti et al., 2013).

The data obtained seem to confirm, at least in vitro, a role for the CB2 receptor as an interesting target for pathologies that may involve increased activity of the sensory nerves (e.g., cough, asthma, inflammatory pain) (Belvisi et al., 2008).

The use of cannabinoid receptor agonists in combination with opioid receptor agonists represents a potentially attractive therapeutic approach because they synergize in the production of analgesia. In addition, it has been shown that cannabinoid receptor agonists reverse nausea and vomiting produced by chemotherapeutic agents in animals and humans, because like opiates, cannabinoids decrease gastrointestinal motility and cause respiratory depression (Simoneau et al., 2001).

Related to this was also found that a mixed agonist CB1 / CB2, Δ^9 -THC caused a 40% reduction in transient relaxation of the lower esophageal sphincter and reflux episodes (Beaumont et al., 2009).

The administration of endocannabinoids and cannabimimetic compounds (e.g.- palmitoylethanolamide) decreases skin inflammation in rats and sensory phenomena in the skin, as signs of pain and pruritus in mice, suggesting that the endocannabinoid system could be a promising target for the treatment of skin disorders. Authors of this study also reported that cannabinoid receptor antagonists exacerbate allergic inflammation, while cannabinoid

receptor agonists attenuate inflammation. These findings suggest that there is a protective role of the endocannabinoid system in skin contact allergies (Campora et al., 2012).

EVIDENCE OF THE EXPRESSION AND FUNCTION OF CANNABINOID RECEPTORS IN ANIMALS.

Influence on cardiac function:

Some enzymes have been shown to play a beneficial role in the heart of some animal species such as N-acyl-ethanolamine (NAEs), also the endogenous ligand for the cannabinoid receptor anandamide, and its precursors N-acyl-ethanolamine phospholipases (NAPEs) that they are catalyzed by NAPE-hydrolysed phospholipase D (NAPEPLD) and N-acyl-transferase, respectively. Accumulating in infarcted areas of the myocardium (Moesgaard, Petersen, Mortensen, & Hansen, 2002).

The activity of N-Acyl-transferase was described in cardiac cells of dogs and cats, in infarcted areas of the heart, finding a higher expression of these enzymes in the injured areas, while the expression of NAPE-PLD was higher in rats and guinea pig of Indians, in the same experimental model. These studies do not label NAPE as a lipid that accumulates mostly during cardiac ischemia in all animal species. Recent work indicates that both nitric oxide and endocannabinoids are involved in the cardioprotection induced by lipopolysaccharides in rats through the activation of cannabinoid type 2 receptors (Moesgaard et al., 2002).

Both anandamide and 2-AG can activate the cannabinoid receptor type 1, the endothelium and the cardiac vasculature seem to have receptors to cannabinoids type 1 that when activated lead to vasodilation, therefore it can be said that cannabinoid receptors are related to cardiac function (Moesgaard et al., 2002).

Cb1 receptors are expressed in the cat brain and share more than the 98% of homology with the human and the rat homologue receptor. in the cerebral arterial system, cannabinoid agonist produces cerebral vascular vasodilatation, showing a presumably physiological role of the receptor in the cerebral arterial tone (Gebremedhin, Lange, Campbell, Hillard, & Harder, 1999).

The endocannabinoid system and the skin:

The CB1 receptor is expressed in the central and peripheral nervous system, but it is also found in other organs and peripheral tissues including the epidermis, hair follicle and sebaceous glands. In a study by Mercati and coworkers, the immunohistochemical localization of the CB1 receptor in normal hair follicles of dogs of different breeds was discovered. Cells were identified in the bulb and suprabulbar regions of the follicle, modifying the activity of the proximal part of the follicle that is growing in the anagen phase (Mercati, Dall'Aglio, Pascucci, Boiti, & Ceccarelli, 2012).

CB1 and CB2 receptors are expressed in the skin of the dog, with a homogeneous distribution across the different skin layers, in dogs suffering from atopic dermatitis, the expression pattern of both receptors is modified, it is proposed that cannabinoid receptors may participate in the inflammatory response and pruritus and that could be a therapeutic target for the allergic disease (Campora et al., 2012).

The hair follicles, due to their structural and biological complexity, wide distribution and possibility of using them as in vitro culture media, represent an excellent model to understand many biological mechanisms involved in cell proliferation, differentiation and apoptosis, and serve as support to understand hair growth, its interactions with epithelial cells and connective tissue, under physiological and disease conditions, as well as the influence and interaction with hormones and therapies at systemic and local level (Mercati et al., 2012).

Influence of cannabinoid receptors on the digestive system:

Thus CB1 receptors have been located in brain areas involved in the triggering of the inhibition of transient relaxation of the lower esophageal sphincter, a relaxation that is due to the stimulation of the vagal reflex, being able to control certain gastroesophageal disorders mainly in dogs (Beaumont et al., 2009).

The use of cannabinoid receptor agonists in combination with opioid receptor agonists represents a therapeutic approach, not only because of its analgesic properties. It has been shown that cannabinoid receptor agonists reverse nausea and vomiting caused by chemotherapy and radiation therapy in animals and humans. So one study showed that cannabinoid receptor agonists can prevent vomiting induced by opioid agonists by testing the ability of WIN55,212-2, an agonist of mixed CB1-CB2 cannabinoid receptors, to prevent induced vomiting by morphine in the ferret (Simoneau et al., 2001).

Cannabinoid CB1, CB2 and GPR55 receptors have been recently reported by Galiazzo and collaborators; its study demonstrates a broad distribution pattern along the gastrointestinal tract, including stomach, pylorus, small and large intestine, colon, and its vasculature. From this observations, it seems pertinent to propose a wide range of physiological role of the endocannabinoid system over digestive tracts, such as enteric blood perfusion, gastric emptying and intestinal motility, electrolytic and nutrient balance, local immune local responses, and feeding behaviour (Galiazzo et al., 2018).

Cannabinoids as anticonvulsants and antiemetic

Recently CB1 receptors were determined in the central and peripheral nervous system of the dog, the results of immunohistochemistry and double immunofluorescence staining showed a high expression of CB1 receptor in the olfactory bulb, neocortex, hippocampus, basal ganglia, cerebellum, and different grades of expression in the peripheral nervous system (Freundt-Revilla, Kegler, Baumgartner, & Tipold, 2017).

In 2013, 2-arachidonyl glycerol (2AG) and anandamide (AEA) was measured in cerebrospinal fluid of health and epileptic dogs, proving for the first time the existence of

these molecules in the nervous system of this animal species, a very interesting finding which not only reinforces the presence of the endocannabinoid system in domestic animals but suggests a very important physiologic participation of both cannabinoid receptor agonists in the proper functioning of the nervous system (Gesell et al., 2013).

Tramposch and colleagues in 1981 compared the effects of Δ^9 -THC and Cannabidiol with phenytoin on monosynaptic responses and evaluated the effects of cannabinoids on a central synapse in cats without anesthesia in order to elucidate the potential mechanisms of the convulsive and anticonvulsant actions of these cannabinoids. The data indicated that small doses of Δ^9 -THC potentiated both pre- and post-synaptic potentials, so that excitatory effects on synaptic transmission may contribute to the seizure action. On the other hand, relatively large doses of Δ^9 -THC, and all doses of cannabidiol depressed the reflex, as did phenytoin; such depression can explain, at least partially, the anticonvulsant effects of cannabinoids. Such results are consistent with the well-documented effects of cannabinoids on excitability of the CNS (Tramposch, Sangdee, Franz, Karler, & Turkanis, 1981).

The eye and cannabinoid receptors:

Effects on intraocular pressure of 11-HO- Δ^9 -THC and 1-Nantradol examined in cats and monkeys indicated similar acute effects, with 1-nantradol significantly decreasing intraocular pressure and 11-OH- Δ^9 -THC producing no change. Neither 11-OH- Δ^9 -THC nor 1-nantradol chronically decreased eye strain when submitted to cat eyes for nine days through osmotic pumps and the extraocular cannulae they connected. None of the cannabinoids produced ocular toxicity, although both produced neurotoxicity. These results support that the hydroxylation of the terpene portion of the Δ^9 -THC molecule inhibits the activity of reducing intraocular pressure. In addition, the results of these studies suggest that the structural requirements for the effects of stress, ocular toxicity, and neurotoxicity may be different (Colasanti, 1985).

In cats, when cannabidiol or delta 9-THC was administered topically, significant ocular internal pressure was induced (Colasanti, Brown, & Craig, 1984).

Endocannabinoids and musculoskeletal system

Synovial fluid from dogs with knee osteoarthritis shown increased concentrations of endocannabinoids, including AEA, 2-AG, OEA and PEA, suggesting a modulatory influence of cannabinoid receptors as anti-inflammatory molecules (Valastro et al., 2017).

References

Andre, C. M., Hausman, J. F., & Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci*, 7, 19. doi: 10.3389/fpls.2016.00019

- Atakan, Z. (2012). Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2(6), 241-254. doi: 10.1177/2045125312457586
- Atance, J. A. R., & Ruiz, J. F. (2000). Sistema cannabinoide endógeno: ligandos y receptores acoplados a mecanismos de transducción de señales. *Adicciones*, 12(5), 59-81.
- Battista, N., Di Tommaso, M., Bari, M., & Maccarrone, M. (2012). The endocannabinoid system: an overview. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 6, 9.
- Beaumont, H., Jensen, J., Carlsson, A., Ruth, M., Lehmann, A., & Boeckxstaens, G. (2009). Effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, a cannabinoid receptor agonist, on the triggering of transient lower oesophageal sphincter relaxations in dogs and humans. *British journal of pharmacology*, 156(1), 153-162.
- Belvisi, M. G., Patel, H. J., Freund-Michel, V., Hele, D. J., Crispino, N., & Birrell, M. A. (2008). Inhibitory activity of the novel CB2 receptor agonist, GW833972A, on guinea-pig and human sensory nerve function in the airways. *Br J Pharmacol*, 155(4), 547-557. doi: 10.1038/bjp.2008.298
- Burston, J. J., Sagar, D. R., Shao, P., Bai, M., King, E., Brailsford, L., . . . Chapman, V. (2013). Cannabinoid CB2 receptors regulate central sensitization and pain responses associated with osteoarthritis of the knee joint. *PLoS One*, 8(11), e80440. doi: 10.1371/journal.pone.0080440
- Campora, L., Miragliotta, V., Ricci, E., Cristino, L., Di Marzo, V., Albanese, F., . . . Abramo, F. (2012). Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res*, 73(7), 988-995. doi: 10.2460/ajvr.73.7.988
- Castillo, P. E., Younts, T. J., Chavez, A. E., & Hashimoto, Y. (2012). Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*, 76(1), 70-81. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.020
- Colasanti, B. K. (1985). Intraocular pressure, ocular toxicity and neurotoxicity in response to 11-hydroxy-delta 9-tetrahydrocannabinol and 1-nantradol. *J Ocul Pharmacol*, 1(2), 123-135.
- Colasanti, B. K., Brown, R. E., & Craig, C. R. (1984). Ocular hypotension, ocular toxicity, and neurotoxicity in response to marijuana extract and cannabidiol. *Gen Pharmacol*, 15(6), 479-484.
- Di Marzo, V., & De Petrocellis, L. (2012). Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1607), 3216-3228. doi: 10.1098/rstb.2011.0382
- Di Marzo, V., Stella, N., & Zimmer, A. (2015). Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nat Rev Neurosci*, 16(1), 30-42. doi: 10.1038/nrn3876
- Felder, C. C., & Glass, M. (1998). Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 38, 179-200. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.38.1.179
- Fine, P. G., & Rosenfeld, M. J. (2013). The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J*, 4(4), e0022. doi: 10.5041/rmmj.10129
- Freundt-Revilla, J., Kegler, K., Baumgartner, W., & Tipold, A. (2017). Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system. *PLoS One*, 12(7), e0181064. doi: 10.1371/journal.pone.0181064
- Gadotti, V. M., You, H., Petrov, R. R., Berger, N. D., Diaz, P., & Zamponi, G. W. (2013).

- Analgesic effect of a mixed T-type channel inhibitor/CB2 receptor agonist. *Mol Pain*, 9, 32. doi: 10.1186/1744-8069-9-32
- Galiazzo, G., Giancola, F., Stanzani, A., Fracassi, F., Bernardini, C., Forni, M., . . . Chiocchetti, R. (2018). Localization of cannabinoid receptors CB1, CB2, GPR55, and PPARalpha in the canine gastrointestinal tract. *Histochem Cell Biol*. doi: 10.1007/s00418-018-1684-7
- Gebremedhin, D., Lange, A. R., Campbell, W. B., Hillard, C. J., & Harder, D. R. (1999). Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca²⁺ channel current. *Am J Physiol*, 276(6 Pt 2), H2085-2093.
- Gesell, F. K., Zoerner, A. A., Brauer, C., Engeli, S., Tsikas, D., & Tipold, A. (2013). Alterations of endocannabinoids in cerebrospinal fluid of dogs with epileptic seizure disorder. *BMC Vet Res*, 9, 262. doi: 10.1186/1746-6148-9-262
- Gong, J. P., Onaivi, E. S., Ishiguro, H., Liu, Q. R., Tagliaferro, P. A., Brusco, A., & Uhl, G. R. (2006). Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res*, 1071(1), 10-23. doi: 10.1016/j.brainres.2005.11.035
- Grotenhermen, F. (2006). Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*, 1(1), 10-14.
- Iannotti, F. A., Di Marzo, V., & Petrosino, S. (2016). Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Prog Lipid Res*, 62, 107-128. doi: 10.1016/j.plipres.2016.02.002
- Mechoulam, R., & Parker, L. A. (2013). The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol*, 64, 21-47. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143739
- Mercati, F., Dall'Aglio, C., Pascucci, L., Boiti, C., & Ceccarelli, P. (2012). Identification of cannabinoid type 1 receptor in dog hair follicles. *Acta Histochem*, 114(1), 68-71. doi: 10.1016/j.acthis.2011.01.003
- Moesgaard, B., Petersen, G., Mortensen, S. A., & Hansen, H. S. (2002). Substantial species differences in relation to formation and degradation of N-acyl-ethanolamine phospholipids in heart tissue: an enzyme activity study. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 131(3), 475-482.
- Netzahualcoyotzi-Piedra, C., Muñoz-Arenas, G., Martínez-García, I., Florán-Garduño, B., & de León, I. D. L.-P. (2009). Marijuana and the endocannabinoid system. *Revista Biomédica*, 20(2), 128-153.
- Pertwee, R. G. (2001). Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol*, 63(5), 569-611.
- Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*, 147 Suppl 1, S163-171. doi: 10.1038/sj.bjp.0706406
- Pertwee, R. G. (2006). *Cannabinoids*: Springer Berlin Heidelberg.
- Pertwee, R. G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*, 153(2), 199-215. doi: 10.1038/sj.bjp.0707442

- Pertwee, R. G. (2015). *Endocannabinoids*: Springer International Publishing.
- Pirone, A., Cantile, C., Miragliotta, V., Lenzi, C., Giannessi, E., & Cozzi, B. (2016). Immunohistochemical distribution of the cannabinoid receptor 1 and fatty acid amide hydrolase in the dog claustrum. *J Chem Neuroanat*, *74*, 21-27. doi: 10.1016/j.jchemneu.2016.02.002
- Racz, I., Nadal, X., Alferink, J., Banos, J. E., Rehnelt, J., Martin, M., . . . Maldonado, R. (2008). Crucial role of CB(2) cannabinoid receptor in the regulation of central immune responses during neuropathic pain. *J Neurosci*, *28*(46), 12125-12135. doi: 10.1523/jneurosci.3400-08.2008
- Schaible, H. G. (2015). *Pain Control*: Springer Berlin Heidelberg.
- Simoneau, II, Hamza, M. S., Mata, H. P., Siegel, E. M., Vanderah, T. W., Porreca, F., . . . Malan, T. P., Jr. (2001). The cannabinoid agonist WIN55,212-2 suppresses opioid-induced emesis in ferrets. *Anesthesiology*, *94*(5), 882-887.
- Skaper, S. D., & Di Marzo, V. (2012). Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *367*(1607), 3193-3200. doi: 10.1098/rstb.2012.0313
- Tramposch, A., Sangdee, C., Franz, D. N., Karler, R., & Turkanis, S. A. (1981). Cannabinoid-induced enhancement and depression of cat monosynaptic reflexes. *Neuropharmacology*, *20*(6), 617-621.
- Valastro, C., Campanile, D., Marinaro, M., Franchini, D., Piscitelli, F., Verde, R., . . . Di Bello, A. (2017). Characterization of endocannabinoids and related acylethanolamides in the synovial fluid of dogs with osteoarthritis: a pilot study. *BMC Vet Res*, *13*(1), 309. doi: 10.1186/s12917-017-1245-7

CONCLUSIONES

El sistema endocanabinoide, es un sistema bien caracterizado en el ser humano y los animales de laboratorio, sin embargo, resulta notable, que su caracterización, así como el rol que este desempeña en los animales domésticos se encuentra muy poco estudiado, no se conocen a detalle muchas de las implicaciones fisiológicas de este sistema en los animales, y mucho podría ser traspolado en las especies más estudiadas, sobre todo los animales de laboratorio. Resulta también muy destacable el hecho de que no existe reporte de su función en los libros de texto de fisiología veterinaria, anestesiología o terapéutica, por tanto, representa un campo fértil para el desarrollo de la investigación y por otro lado queda un vacío importante que en ocasiones reduce la explicación de fenómenos fisiológicos a la expresión o acción de otros sistemas moduladores, dejando fuera el papel del sistema endocanabinoide.

Con este trabajo, se recopila la información recuperada sobre todo en revistas científicas, las cuales dan cuenta de la función del sistema endocanabinoide en los animales domésticos, sin embargo la aproximación a esta información puede ser complicada, en vista de que no se abordan los efectos de su activación de manera integral, por el contrario, en la mayoría de los trabajos se revisa sólo la función de alguno de los componentes del sistema endocanabinoide, dejando fuera una interpretación más amplia e integradora, necesaria para el entendimiento pleno de este sistema.

Comprender plenamente el funcionamiento del sistema endocanabinoide en los animales domésticos, puede representar una oportunidad novedosa en el ámbito de la terapéutica, proporcionando nuevas opciones médicas, y limitando efectos indeseables de las terapéuticas más convencionales.

Con esto en mente, este trabajo, es un esfuerzo por buscar la información disponible, e integrarlo de forma tal que presente evidencia del sistema endocanabinoide, su presencia en diferentes especies domésticas y las posibles implicaciones de su activación.

LITERATURA CITADA

1. Skaper SD, Di Marzo V. Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci*. The Royal Society; 2012;367(1607):3193–200.
2. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol*. Annual Reviews; 2013;64:21–47.
3. Pertwee RG. *Cannabinoids* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2006. Available from: https://books.google.com.mx/books?id=t-yXCZy_Iv8C
4. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*. 2006;1(1):10–4.
5. Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nat Rev Neurosci*. Nature Publishing Group; 2015;16(1):30–42.
6. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussosoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem*. Wiley Online Library; 1995;232(1):54–61.
7. Felder CC, Glass M. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA; 1998;38(1):179–200.
8. Gong J-P, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu Q-R, Tagliaferro PA, Brusco A, et al. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res*. Elsevier; 2006;1071(1):10–23.
9. Iannotti FA, Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Prog Lipid Res*. Elsevier; 2016;62:107–28.
10. Schaible HG. *Pain Control* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2015. Available from: https://books.google.com.mx/books?id=xz_yBwAAQBAJ
11. Pertwee RG. *Endocannabinoids* [Internet]. Springer International Publishing; 2015. Available from: <https://books.google.com.mx/books?id=QwihCgAAQBAJ>
12. Pirone A, Cantile C, Miragliotta V, Lenzi C, Giannessi E, Cozzi B. Immunohistochemical distribution of the cannabinoid receptor 1 and fatty acid amide hydrolase in the dog claustrum. *J Chem Neuroanat*. Elsevier; 2016;74:21–7.
13. Burston JJ, Sagar DR, Shao P, Bai M, King E, Brailsford L, et al. Cannabinoid CB 2 Receptors Regulate Central Sensitization and Pain Responses Associated with Osteoarthritis of the Knee Joint. *PLoS One*. Public Library of Science; 2013;8(11):e80440.

14. Belvisi MG, Patel HJ, Freund-Michel V, Hele DJ, Crispino N, Birrell MA. Inhibitory activity of the novel CB2 receptor agonist, GW833972A, on guinea-pig and human sensory nerve function in the airways. *Br J Pharmacol*. Wiley Online Library; 2008;155(4):547–57.
15. Racz I, Nadal X, Alferink J, Banos JE, Rehnelt J, Martín M, et al. Crucial role of CB2 cannabinoid receptor in the regulation of central immune responses during neuropathic pain. *J Neurosci. Soc Neuroscience*; 2008;28(46):12125–35.
16. Gadotti VM, You H, Petrov RR, Berger ND, Diaz P, Zamponi GW. Analgesic effect of a mixed T-type channel inhibitor/CB 2 receptor agonist. *Mol Pain*. BioMed Central; 2013;9(1):1.
17. Simoneau II, Hamza MS, Mata HP, Siegel EM, Vanderah TW, Porreca F, et al. The cannabinoid agonist WIN55, 212-2 suppresses opioid-induced emesis in ferrets. *J Am Soc Anesthesiol. The American Society of Anesthesiologists*; 2001;94(5):882–7.
18. Beaumont H, Jensen J, Carlsson A, Ruth M, Lehmann A, Boeckxstaens GE. Effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, a cannabinoid receptor agonist, on the triggering of transient lower oesophageal sphincter relaxations in dogs and humans. *Br J Pharmacol*. Wiley Online Library; 2009;156(1):153–62.
19. Campora L, Miragliotta V, Ricci E, Cristino L, Di Marzo V, Albanese F, et al. Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res. Am Vet Med Assoc*; 2012;73(7):988–95.
20. Moesgaard B, Petersen G, Mortensen SA, Hansen HS. Substantial species differences in relation to formation and degradation of N-acyl-ethanolamine phospholipids in heart tissue: an enzyme activity study. *Comp Biochem Physiol Part B Biochem Mol Biol*. Elsevier; 2002;131(3):475–82.
21. Mercati F, Dall’Aglia C, Pascucci L, Boiti C, Ceccarelli P. Identification of cannabinoid type 1 receptor in dog hair follicles. *Acta Histochem*. Elsevier; 2012;114(1):68–71.
22. Tramposch A, Sangdee C, Franz DN, Karler R, Turkianis SA. Cannabinoid-induced enhancement and depression of cat monosynaptic reflexes. *Neuropharmacology*. Elsevier; 1981;20(6):617–21.
23. Colasanti BK. Intraocular Pressure, Ocular Toxicity and Neurotoxicity in Response to 11-Hydroxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and 1-Nantradol. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1985;1(2):123–35.
24. Burstein SH, Tepper MA. In vitro metabolism and metabolic effects of ajulemic acid, a synthetic cannabinoid agonist. *Pharmacol Res Perspect*. Wiley Online Library; 2013;1(2).
25. Sekiguchi K, Kanazu T, Takeuchi M, Hasegawa H, Yamaguchi Y. Non-clinical evaluation of the metabolism, pharmacokinetics and excretion of S-777469, a new cannabinoid receptor 2 selective agonist. *Xenobiotica*. Taylor & Francis; 2014;44(1):48–58.

