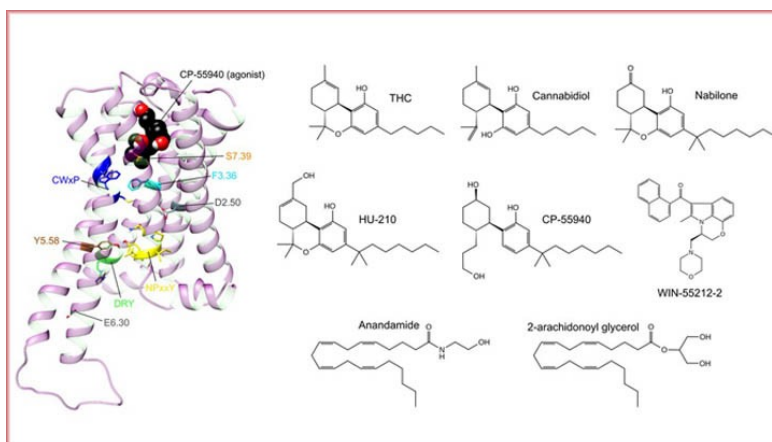


24/10/2019

Descrit el possible mecanisme d'activació del receptor cannabinoide 1



Un estudi, publicat a la revista *Journal of Medicinal Chemistry* pels investigadors Óscar Díaz, James Dalton i Jesús Giraldo de l'Institut de Neurociències, descriu el possible mecanisme d'activació del receptor cannabinoide 1 (CB1). Aquest receptor és activat pel principal component psicoactiu del cànnabis; així doncs, conèixer i comprendre el seu mecanisme d'activació afavorirà el desenvolupament de fàrmacs que modulen el seu funcionament de manera més econòmica i eficient.

Figura 1. Conformació activa de CB1 amb els residus i motifs destacats que són crítics per a l'activació del receptor, juntament amb estructures químiques d'agonistes característics de CB1.

En aquests últims anys, l'interès en l'ús clínic del cànnabis per al tractament del dolor, nàusees, vòmits i desordres neurològics ha anat en augment. El principal component psicoactiu de la planta, l' Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), activa el receptor cannabinoide 1 (CB1), un dels anomenats receptors acoblats a proteïna G (GPCR, de l'anglès) localitzat principalment en el sistema nerviós central i un dels receptors més abundants en el cervell. A l'activar-se, es produeixen una sèrie de canvis conformationals en l'estructura del receptor que permeten la unió i l'activació de la proteïna G, que al seu torn produeix una cascada de respostes a l'interior de la cèl·lula i l'efecte fisiològic finalment observat.

En condicions fisiològiques, CB1 està regulat per molècules produïdes pel mateix organisme anomenades endocannabinoides (entre les quals es troba l'anandamida i el 2-araquidonilglicerol), però també pot ser modulats per molècules que es troben en extractes de la planta del cànnabis, com el THC o el cannabidiol (CBD). Amb la intenció de trobar fàrmacs més potents i/o selectius, també s'han fabricat cannabinoides sintètics com la nabilona, HU-210, CP-55940 o WIN-55212-2. Actualment, però, a la Unió Europea només s'ha aprovat l'ús de dos productes derivats de la planta de cànnabis (un a EUA) i tres productes sintètics, els principis actius dels quals són el THC, el CBD i la nabilona.

Un dels majors inconvenients del descobriment i desenvolupament de nous fàrmacs és la seva dependència en el cribratge d'una gran quantitat de molècules diferents, que resulta en programes extensos, costosos i poc eficients. Una de les possibles solucions per aquest problema és la utilització del coneixement estructural de la diana terapèutica (el receptor, en aquest cas), que permet reduir el nombre de molècules a analitzar en els assajos preclínic. Això implica l'obtenció de l'estructura tridimensional del receptor (freqüentment mitjançant mètodes de cristal·lografia de raigs X, ressonància magnètica nuclear o microscòpia electrònica) i/o la predicció de la possible unió d'una molècula al receptor mitjançant mètodes computacionals.

Actualment, un dels mètodes computacionals més emprats per estudiar el funcionament de les proteïnes (i entre elles, dels GPCRs) és el de dinàmica molecular, que permet observar els canvis en l'estructura tridimensional de les proteïnes a nivell atòmic i, per tant, comprendre els seus mecanismes de funcionament.

Aquest estudi descriu el possible mecanisme d'activació del receptor CB1. Tot i que anteriorment s'havien identificat alguns dels canvis que tenen lloc durant l'activació del receptor, la transició completa des de l'estat inactiu a l'estat actiu no s'havia observat fins ara. En aquest article, basat en simulacions de dinàmica molecular, s'expliquen detalladament els passos que es produeixen des que una molècula activadora (agonista en termes farmacològics) s'uneix a aquest receptor fins que aquest s'activa. Conèixer el mecanisme d'activació dels receptors és essencial a l'hora de desenvolupar fàrmacs que modulen de manera més eficaç i segura el seu funcionament.

Óscar Díaz, James Dalton, Jesús Giraldo

Àrea de Medicina Preventiva i de Salut Pública

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i Salut Pública

Universitat Autònoma de Barcelona

Jesus.Giraldo@uab.cat

Referències

Díaz, Ó., Dalton, JAR and Giraldo, J. (2019). **Revealing the Mechanism of Agonist-Mediated Cannabinoid Receptor 1 (CB1) Activation and Phospholipid-Mediated Allosteric Modulation.** *Journal of Medicinal Chemistry*. 13;62(11):5638-5654. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.9b00612](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00612).

[View low-bandwidth version](#)