

# ANTAGONISMO DEL SISTEMA ENDOCANABINOIDE: IMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD, SÍNDROME METABÓLICO Y ADICCIÓN A DROGAS. Revisión

**Sonia A Tucci, Tim C Kirkham**

Escuela de Psicología, Universidad de Liverpool, Eleanor Rathbone Building, Bedford Street South, Liverpool, L37 6AZ. Inglaterra.

## RESUMEN

Rimonabant (SR141716, Acomplia®) ha sido catalogado como un antagonista/agonista inverso del receptor canabinoide tipo 1 (CB<sub>1</sub>). Dicho compuesto ha sido ampliamente utilizado como una herramienta para evaluar los mecanismos mediante los cuales los agonistas canabinoides producen sus efectos farmacológicos y adicionalmente dilucidar los respectivos roles fisiológicos y fisiopatológicos del receptor CB<sub>1</sub>. Aparte del antagonismo a nivel del receptor CB<sub>1</sub> reciente evidencia ha demostrado cada vez mas que rimonabant también es capaz de ejercer acciones por si mismo. Estas acciones pueden ser vistas como agonismo inverso o como antagonismo de un tono endocanabinoide endógeno que tiende a variar según las circunstancias. Actualmente, dentro de los diferentes efectos de rimonabant, los que poseen mayor relevancia clínica son sus propiedades anti-obesidad y su capacidad de atenuar la dependencia a la nicotina. Los resultados obtenidos en estudios clínicos recientes han demostrado que el tratamiento con rimonabant produce pérdida de peso en pacientes obesos. Adicionalmente rimonabant produce una normalización de los parámetros metabólicos y disminuye los trastornos cardiovasculares asociados con la obesidad en humanos. Rimonabant también es efectivo en la dependencia al cigarrillo y posee un perfil toxicológico relativamente seguro. Esta revisión considerara los principales efectos obtenidos con rimonabant haciendo especial énfasis en sus aplicaciones más promisorias. **Palabras clave:** sistema endocanabinoide, obesidad.

## ABSTRACT

Rimonabant (SR141716, Acomplia®) has been described as an antagonist/inverse agonist at the cannabinoid receptor type 1 (CB<sub>1</sub>). It has been widely used as a tool to evaluate the mechanisms by which cannabinoid agonists produce their pharmacological effects and to elucidate the respective physiological or pathophysiological roles of the CB<sub>1</sub> receptor. In addition of being a CB<sub>1</sub> antagonist, it has become increasingly clear that rimonabant can exert its own intrinsic actions. These may be viewed as evidence of either the inverse agonist nature of rimonabant or of tonic activity of the endocannabinoid system that tends to change according to the circumstances. Amongst the several effects of rimonabant, the most clinically relevant are its anti obesity properties and its ability to attenuate nicotine dependence. To date, data obtained from clinical trials (RIO North America, RIO Europe and RIO Lipid) indicate that rimonabant may have major clinical benefits in relation to its anti-obesity properties and as a novel candidate for the treatment of metabolic and cardiovascular disorders associated with overweight and obesity. Other clinical trials, such as the STRATUS study, have also shown that rimonabant may be effective in smoking cessation, and that the drug has a reasonable safety profile. This review will focus on the main effect obtained to date with rimonabant.

**Key words:** endocannabinoid system, obesity.

## INTRODUCCIÓN

Los cannabinoides han sido utilizados con fines medicinales durante miles de años, sin embargo los compuestos activos responsables de dichos efectos no fueron identificados sino hasta mediados del siglo pasado<sup>1</sup>. A pesar de que la marihuana (*Cannabis sativa*) posee varios componentes activos, sus efectos

psicoactivos son atribuibles principalmente al  $\Delta^9$ -tetrahidrocanabinol (THC). Veinte años después del descubrimiento del TCH se demostró que los cannabinoides actúan de una manera similar a las hormonas y neurotransmisores<sup>2</sup> y que un receptor de membrana es el responsable de sus efectos<sup>3,4</sup>. El desarrollo de ligandos altamente selectivos, llevó

Artículo recibido en: Febrero 2006. Aceptado para publicación en: Marzo 2006.

Dirigir correspondencia a: Sonia Tucci. sonia.tucci@liv.ac.uk. Tel.: +44 (0)151 794 1121. Fax: +44 (0)151 794 2945

al descubrimiento de dos tipos principales de receptores, CB1<sup>5,6</sup> y CB2<sup>7</sup>. La caracterización farmacológica de estos receptores demuestra una fuerte correlación con las respuestas biológicas obtenidas *in vivo*<sup>2,3</sup>. Ambos receptores poseen un alto nivel de activación independiente de la presencia del ligando (e.j actividad constitutiva)<sup>8-12</sup>. Se ha estimado que en la población de receptores CB1 normales (wild type) el 30 % permanece en estado activo aún en ausencia del ligando mientras que el 70% permanece inactivo<sup>13</sup>.

El hallazgo de receptores específicos para cannabinoides en células de vertebrados desencadenó la búsqueda del ligando endógeno para dichos receptores. En 1992 Devane y cols<sup>14</sup> identificaron el primer cannabinoide endógeno, anandamida (araquidonoil etanolamida, AEA). Tres años más tarde un segundo cannabinoide endógeno el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) fue aislado simultáneamente de tejido intestinal<sup>15</sup> y cerebral<sup>16</sup>. En el 2001, el tercer endocannabinoide, 2-araquidonoil gliceril eter (noladin eter), fue identificado en tejido cerebral porcino<sup>17</sup>. Durante los años siguientes se aislaron varios lípidos relacionados entre si los cuales poseían propiedades endocannabinoides como la virodamina sin embargo, dichos compuestos no han sido aun completamente caracterizados<sup>18</sup>. La presencia de cannabinoides endógenos con alta afinidad por los receptores cannabinoides llevó al descubrimiento de un sistema de señalización endógeno denominado sistema endocannabinoide. Dicho sistema comprende los receptores, todos los ligandos endógenos (llamados endocannabinoides) y sus mecanismos de síntesis e inactivación<sup>19</sup>.

## ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES CANNABINOIDES CB1

Debido a su potencial especificidad terapéutica, los receptores cannabinoides se han convertido en uno de los blancos más importantes en la investigación sobre mecanismos de acción de drogas. Los primeros antagonistas de receptores cannabinoides que fueron desarrollados poseían baja afinidad para su respectivo receptor<sup>20,21</sup>. La síntesis de rimonabant (SR141716, Acomplia®) por Sanofi Recherche en 1994<sup>22</sup> constituyó un avance significativo en la farmacología del sistema cannabinoide. Rimonabant es un antagonista selectivo del receptor CB1; este compuesto evita o revierte rápidamente los efectos inducidos por la estimulación de los receptores CB1 tanto *in vivo* como *in vitro* y además, posee una selectividad para el receptor CB1 1000 veces mayor que para CB2 o receptores no cannabinoides.

Rimonabant se une al receptor CB1 con un  $K_d$  de 1-2

nM<sup>22,23</sup>. Aunque este compuesto es selectivo para CB1, no es específico para dicho receptor ya que a altas concentraciones (micromolar) también interactúa con receptores CB2<sup>24-26</sup> y estimula a la proteinkinasa regulada por señales extracelulares (ERK)<sup>27</sup>. Adicionalmente, a estas concentraciones, rimonabant es capaz tanto de bloquear como activar el receptor vanilloide potencial transitorio (TRPV<sub>1</sub>) sugiriendo que pudiese actuar como agonista parcial en dichos receptores<sup>28,29</sup>, bloquear receptores de adenosina A<sub>1</sub><sup>30</sup> y canales de potasio y calcio tipo L<sup>31,32</sup>. Rimonabant ha sido ampliamente utilizado como una herramienta en la evaluación de los mecanismos mediante los cuales los agonistas cannabinoides producen efectos farmacológicos y también para dilucidar los respectivos papeles fisiológicos o patológicos del receptor CB1. La primera evidencia de los efectos de rimonabant fue obtenida en un estudio *in vitro* donde la droga fue capaz de antagonizar los efectos inhibitorios de un agonista cannabinoide tanto en vaso deferente de ratón como en la actividad de la adenil ciclasa en membranas neuronales de ratas<sup>22,23</sup>. Posteriormente se demostró que rimonabant administrado por vía sistémica fué capaz de antagonizar los efectos farmacológicos y conductuales producidos por la administración de agonistas cannabinoides<sup>22,33</sup>. Además de antagonizar cannabinoides exógenos, rimonabant ejerce efectos cuando se administra solo. Inicialmente se pensó que dichos efectos eran debidos al antagonismo de los cannabinoides endógenos, pero recientemente se descubrió que rimonabant posee actividad agonista inversa<sup>34</sup>. Esta revisión se enfocara en los efectos *in vitro* e *in vivo* de rimonabant obtenidos hasta la fecha

## ADICCIÓN Y ABSTINENCIA

Las drogas de abuso (alcohol, opiáceos, THC, cocaína), y los psicoestimulantes, incluyendo la nicotina ejercen sus efectos en el sistema nervioso central por medio de interacciones con vías neurales endógenas<sup>35</sup>. Dichas drogas comparten la propiedad común de activar el sistema mesolímbico dopaminérgico, el cual es considerado el centro cerebral del placer y de la gratificación. Prácticamente, todas las drogas de abuso elevan los niveles de dopamina en el núcleo acumbens, el cual forma parte de dicho sistema<sup>36-38</sup>. Adicionalmente, existe evidencia importante que implica al sistema endocannabinoide como sustrato en la adicción a drogas. Por ejemplo, los receptores CB1 se expresan en el circuito mesolímbico de placer y gratificación donde modulan la liberación de dopamina<sup>39-41</sup>. Debido a esto, el sistema endocannabinoide representa un nuevo blanco potencial en el tratamiento de la

adición a drogas. En la sección a continuación, se examinara el papel de rimonabant como una herramienta en este aspecto.

**Cocaína:** Varios estudios han demostrado similitudes entre las acciones neurofarmacológicas de los canabinoides y la cocaína, proporcionando evidencia del importante papel que juega el sistema endocanabinoide en la adición a la cocaína. El sistema endocanabinoide no parece estar implicado en los efectos gratificantes agudos de la cocaína<sup>42</sup>, sin embargo si parece estar involucrado en los procesos neuronales responsables del comportamiento asociado con la búsqueda de la droga. Rimonabant disminuye el índice de recaída inducido por reexposición a las señales asociadas a la droga o a la presencia de la droga en si (0.3-3 mg.kg)<sup>43</sup>. Dicho efecto posee un potencial particularmente importante en el tratamiento de la adición a la cocaína ya que actualmente no existe una farmacoterapia eficaz<sup>44-46</sup>.

**THC:** Debido a la imposibilidad de inducir autoadministración de TCH en roedores<sup>47</sup>, la adición a canabinoides en ratas se ha estudiado principalmente usando el modelo de discriminación de drogas<sup>48</sup>. Las ratas son capaces de aprender a discriminar adecuadamente entre TCH y vehículos. Rimonabant produce antagonismo reversible y dosis dependiente del efecto discriminativo que THC causa en ratas y monos<sup>49</sup>. Interesantemente, la autoadministración de THC si se ha logrado en monos ardilla<sup>50</sup> y en esta especie, rimonabant es capaz de bloquear casi por completo la auto administración de THC<sup>50</sup>. En humanos la administración de rimonabant (90 mg) bloquea los efectos subjetivos inducidos por THC<sup>51</sup>. La administración de rimonabant a animales que han desarrollado dependencia a THC precipita un síndrome de abstinencia que se correlaciona con una reducción de los niveles de dopamina en los circuitos mesolímbicos responsables del placer<sup>52,53</sup>. Los resultados obtenidos en estos experimentos sugieren que el bloqueo de los receptores canabinoides puede evitar tanto los efectos subjetivos como la gratificación inducida por THC.

**Opiáceos:** Existe evidencia experimental sobre la relación entre el sistema endocanabinoide y el sistema opioide<sup>54</sup>. Rimonabant reduce de una manera dosis dependiente la autoadministración de heroína<sup>55</sup>. Este hallazgo esta basado en estudios que han demostrado la presencia simultánea (colocalización) de ARNm para receptores CB1 y  $\mu$  en regiones cerebrales asociadas a adición y abstinencia a opiáceos<sup>56</sup>. En animales opiáceo-dependientes, rimonabant es capaz de inducir cambios

conductuales y endocrinos similares a los que ocurren durante el estado de abstinencia<sup>56</sup> y adicionalmente, también es capaz de atenuar la recaída en auto administración de heroína en animales en abstinencia<sup>57</sup>. Si embargo, a diferencia de los efectos observados con otras drogas de abuso, rimonabant no parece atenuar el aumento de dopamina inducido por heroína. Esto sugiere que la atenuación de los efectos gratificantes de los opioides por rimonabant se logra a través de un blanco no-dopaminérgico<sup>58</sup>.

**Alcohol:** El consumo de alcohol aumenta los niveles de opioides endógenos<sup>59</sup> y endocanabinoides en las áreas de placer y gratificación<sup>60-62</sup>. Los agonistas canabinoides tienden a aumentar el consumo de alcohol<sup>63,64</sup> mientras que el antagonismo a nivel de receptores CB1 lo reduce<sup>65,66</sup>. Rimonabant también bloquea la adquisición de la preferencia por etanol y disminuye la motivación para beber alcohol en ratas<sup>63,67</sup>. Además de reducir las propiedades reforzadoras del etanol, rimonabant también reduce la búsqueda de alcohol inducida por exposición a señales ambientales<sup>68</sup>. Debido a la influencia que rimonabant ejerce en la motivación y propiedades reforzadoras de las bebidas alcohólicas, dicho compuesto pudiese tener un potencial como droga en el tratamiento de la adición y ansias (craving) por alcohol<sup>63,69,70</sup>.

**Nicotina:** Al igual que con otras sustancias adictivas, existe evidencia que vincula al sistema endocanabinoide con algunos de los efectos de la nicotina. El receptor CB1 juega un papel clave en esta interacción ya que los ratones knockout para el receptor CB1 son menos sensibles a los efectos motivacionales de dicha droga<sup>71</sup>. Rimonabant reduce la auto administración de nicotina en ratas<sup>72</sup> y también bloquea las respuesta a señales asociadas con la nicotina, las cuales juegan un papel fundamental en el mantenimiento y recaída en el habito<sup>73</sup>. Existe evidencia que demuestra que rimonabant previene de manera selectiva los efectos dopaminérgicos de la nicotina<sup>74</sup>. Resultados preliminares obtenidos en el estudio multicéntrico en fase III (STRATUS US y Europa) demostraron que los fumadores que recibieron una dosis alta de rimonabant (20 mg/día durante un año) dejaron de fumar en un mayor porcentaje que el grupo de fumadores que recibieron la dosis baja o placebo<sup>75</sup>. Adicionalmente, los fumadores que recibieron la dosis alta, en promedio también perdieron peso mientras que aquellos que recibieron placebo aumentaron aproximadamente un kilogramo. Es de interés hacer notar que la perdida de peso ocurrió principalmente en aquellos pacientes que inicialmente tenían sobrepeso o eran obesos mientras

que los pacientes cuyo peso era normal no perdieron peso durante el estudio<sup>76, 77</sup>. Al reducir la hiperactivación del sistema endocanabinoide y la vía dopaminérgica mesolímbica, rimonabant ha demostrado ser una herramienta útil en la adicción al cigarrillo, aunado a esto también posee la ventaja de reducir la tendencia al aumento de peso que ocurre al suspender el hábito.

En conclusión, durante los últimos 10 años el sistema endocanabinoide ha surgido como un potencial regulador de los procesos motivacionales en general. De acuerdo a los resultados obtenidos en modelos animales y estudios en humanos, los antagonistas de los receptores canabinoides CB1 parecen ser beneficiosos en la adicción a drogas de abuso.

### CONDUCTA ALIMENTARIA

El sistema endocanabinoide está involucrado en la regulación de la conducta alimentaria. Tanto los cannabinoides exógenos como los endógenos tienden a aumentar la ingesta de alimentos en animales y humanos<sup>78,79</sup>. Debido a esto, es lógico suponer que el antagonismo a nivel de receptores CB1 debería afectar la conducta alimentaria. De hecho, la investigación sobre el papel de los endocannabinoides en la regulación del apetito se basó inicialmente en las acciones anorécticas de rimonabant, las cuales fueron reportadas mucho antes de que los efectos de los cannabinoides endógenos fueran demostradas<sup>80</sup>. La primera evidencia del efecto de rimonabant en los circuitos que modulan el apetito se basó en la observación de la inhibición que rimonabant ejerce en la ingestión de sucrosa, etanol y alimentos, sin alterar otras conductas<sup>65,66</sup>.

Posterior a estas observaciones iniciales, varios estudios demostraron que rimonabant, administrado aguda o crónicamente, por vía sistémica o intracerebral, consistentemente suprimía la ingesta alimentaria en animales, tanto en ayunas como saciados<sup>66,81</sup>. Los efectos de rimonabant también han sido investigados en modelos genéticos de obesidad (ratones *ob/ob* y *Agouti yellow A(y)* y ratas obesas *fa/fa*), donde ha sido capaz de disminuir de una manera consistente la ingesta de alimentos y el peso corporal, a una tasa más elevada que en los animales de peso normal<sup>82,83</sup>.

Aunque rimonabant es capaz de reducir el consumo de todo tipo de alimento, parece ser más efectivo en reducir la ingesta de comida palatable. Estas observaciones condujeron a la idea de que el sistema canabinoide endógeno pudiese estar particularmente relacionado con la modulación del valor hedónico de los alimentos<sup>84</sup>. Los efectos selectivos de rimonabant en la modulación del placer no están

restringidos a los alimentos, ya que como se discutió previamente, este compuesto también juega un papel importante en la adicción a drogas. La acción sinérgica del antagonista opioide naloxona y rimonabant en la conducta alimentaria provee evidencia adicional de la importante relación funcional entre el sistema endocanabinoide y opioide, y refuerza el papel postulado para los endocannabinoides en los procesos de gratificación que contribuyen al control normal del apetito<sup>85</sup>.

El hecho que rimonabant posee la capacidad de suprimir la ingesta alimentaria y como consecuencia reducir el peso corporal, condujo a la investigación de su potencial como un tratamiento anti-obesidad. Esto despertó un gran interés por los efectos en ingesta y peso corporal durante la administración a largo plazo. Varios estudios realizados en animales demostraron que la reducción de la ingesta alimentaria inducida por la administración crónica de rimonabant solo duraba pocos días (4-7 días). Sin embargo, a pesar de la relativa corta duración de efectos en el consumo de alimentos, la supresión en la ganancia de peso se mantuvo durante todo el curso de tratamiento. De nuevo, este efecto parece ser más marcado en el animal obeso, y reversible al suspender la droga<sup>82</sup>. En estudios clínicos, la administración de rimonabant durante 7 días demostró reducir la ingesta alimentaria, la sensación de hambre y el peso corporal en hombres con sobrepeso y obesos<sup>86</sup>. Sin embargo en humanos, el efecto específico de rimonabant en apetito (reduciendo el valor hedónico de los alimentos, reduciendo su palatabilidad o aumentando la sensación de saciedad) no ha sido aun completamente esclarecido.

El mecanismo responsable del rápido desarrollo de tolerancia a los efectos anorécticos que ocurre durante la administración crónica de rimonabant no ha sido claramente establecido. La discrepancia entre el consumo de comida y el peso corporal, probablemente no está relacionada con la aparición de tolerancia metabólica, sin embargo puede reflejar tolerancia conductual en respuesta a una supresión continua de la ingesta<sup>80</sup> o a diferencias farmacodinámicas entre los sistemas endocannabinoides central y periféricos. Rubino y cols<sup>87</sup> proponen que la desensibilización a los efectos anorécticos iniciales de rimonabant pudiese involucrar el desacoplamiento del receptor CB1 de sus sistemas de transducción, elevación homeostática de la síntesis de endocannabinoides, o tolerancia al aumento de niveles de endocannabinoides producido como consecuencia de la desinhibición de su control normalmente negativo en vías neurales específicas. Alternativamente, la pérdida de la potencia

anoréctica, puede resultar de una sobre regulación de otros sistemas orexigénicos. Esta última posibilidad esta apoyada en el hecho de que al discontinuar la droga, los animales y humanos comienzan a ganar peso rápidamente.

A pesar de que la evidencia disponible apoya la sugerencia de que el efecto anoréctico de rimonabant es el resultado de una atenuación de las propiedades gratificantes de los alimentos, la contribución del un efecto aversivo/malestar inducido por la droga, o la inducción de comportamientos incompatibles con la ingesta no puede excluirse totalmente<sup>88</sup>. Algunos estudios han reportado que a las dosis comúnmente utilizadas para disminuir el consumo de comida, rimonabant incita comportamientos que pudiesen interferir con la conducta alimentaria como por ejemplo sacudidas del cuerpo y cabeza (wet dog and head shakes), aleteo de las extremidades anteriores y rascado de la cara (facial rubbing)<sup>87,89</sup>. Adicionalmente, existe evidencia de la posibilidad de que rimonabant pudiese inducir condicionamiento aversivo (conditioned taste aversión) a las dosis anorécticas, lo cual pudiese contribuir parcialmente con la supresión de la ingesta<sup>90</sup>.

## EFFECTOS METABÓLICOS ASOCIADOS A LA PÉRDIDA DE PESO

En la sección previa se discutió que el efecto anoréctico rimonabant no parece correlacionarse con la pérdida de peso corporal. Este hallazgo pudiese sugerir que además de su acción hipofágica de corta duración, rimonabant pudiese influir en procesos metabólicos. El análisis de la composición corporal en animales sujetos a tratamiento crónico con rimonabant ha demostrado que dicho compuesto es capaz de reducir significante y selectivamente los depósitos de grasa corporal disminuyendo a la mitad la proporción grasa/tejido magro cuando se compara con controles alimentados con la misma dieta. Es importante hacer notar que en dichos estudios la proporción de masa magra no fue afectada. Estudios de seguimiento confirmaron dichos efectos demostrando que rimonabant es capaz de inducir cambios en la composición corporal.

**Adiponectina:** adiponectina (previamente conocida como ACRP30) es una proteína plasmática exclusivamente expresada y secretada por el tejido adiposo. La administración de adiponectina induce la oxidación de ácidos grasos libres, disminuye la hiperglicemia e hiperinsulinemia y reduce el peso corporal<sup>91-94</sup>. En animales y humanos, la expresión de adiponectina es inversamente proporcional a índice de adiposidad<sup>91,95</sup>. Rimonabant induce sobre expresión de la proteína adiponectina y su ARNm

Antagonismo del sistema endocanabinoide, obesidad y drogadicción *in vitro* e *in vivo*<sup>96,97</sup>, este efecto es mediado por receptores CB1 ya que en ratones knockout para el receptor CB1 rimonabant no posee efecto en la expresión del ARNm de adiponectina. Existe evidencia de que la administración crónica de rimonabant aumenta la expresión de adiponectina predominantemente en animales obesos<sup>96</sup>. Aunado a esto, cuando los efectos de rimonabant fueron estudiados en pacientes obesos de alto riesgo o pacientes con sobrepeso con dislipidemias, se demostró que aumentó significante (dentro de otros marcadores biológicos) los niveles de adiponectina<sup>97</sup>.

**Proliferación de adipocitos:** recientemente, ha sido demostrado que los adipocitos poseen receptores CB1<sup>98,99</sup>. La activación de receptores CB1 a nivel de los adipocitos estimula la lipogénesis en dichas células<sup>100</sup>. Aun mas, CB<sub>1</sub> parecen estar sobre regulados en adipocitos que provienen de roedores obesos<sup>100</sup>. Un estudio reciente demostró que rimonabant es capaz de inhibir la proliferación y retrasar la maduración de pre-adipocitos de ratón en cultivo. Paralelamente a este efecto inhibitorio en la proliferación de pre-adipocitos, rimonabant también estimula la expresión de ARNm y los niveles de proteína de dos marcadores de diferenciación de adipocitos (adiponectina y GAPDH)<sup>101</sup>. El efecto observado en pre-adipocitos pudiese ser una propiedad adicional de rimonabant como compuesto antiobesidad, particularmente asociado al efecto reductor de masa corporal grasa. Estos resultados apoyan el papel de los endocanabinoides en el desarrollo in mantenimiento de la obesidad.

**Síntesis de ácidos grasos:** la sobre ingesta de grasa tiende a aumentar los niveles de anandamida en el hígado<sup>102</sup>. A su vez, la estimulación de los receptores CB1 en dicho órgano produce un efecto lipogénico; la síntesis de ácidos grasos parece aumentar debido a una sobre regulación del factor de transcripción del gen lipogénico SREBP-1C y sus enzimas blanco acetil-coA carboxilasa (ACC1) y acido graso sintetasa (FAS). Rimonabant parece prevenir dichos cambios<sup>102</sup>.

**Termogénesis:** rimonabant parece ejercer un efecto directo en el consumo de energía lo cual indica que el efecto anti-obesidad de rimonabant pudiese ser en parte causado por un aumento en la producción de calor además de los otros mencionados efectos<sup>103</sup>. De los estudios mencionados aquí, puede deducirse que un uso obvio de los antagonistas de los receptores CB1 es el tratamiento del sobrepeso y obesidad. Un gran cúmulo de evidencia proveniente de estudios en animales apoya la eficiencia de rimonabant en la reducción de peso corporal y en la

producción de cambios beneficiosos en los correlatos metabólicos asociados a la obesidad. Dichos hallazgos llevaron a la implementación de estudios clínicos. Los resultados obtenidos en los recientes estudios clínicos en fase III, han indicado que rimonabant puede efectivamente reducir el peso corporal y la adiposidad en individuos obesos (para una evaluación crítica de los datos clínicos reportados ver<sup>104</sup>). Los primeros resultados obtenidos de los estudios clínicos en fase III RIO-Europe y RIO Lipids han sido publicados recientemente<sup>97, 105</sup>. Estos reportes demuestran que los individuos tratados con rimonabant (20 mg/día durante un año) perdieron más de 10% de su peso original, igualando o excediendo los efectos obtenidos previamente con otros supresores del apetito. Adicionalmente, los efectos metabólicos observados en modelos animales fueron replicados en el estudio clínico. Es importante hacer notar que los resultados obtenidos en ambos estudios sugieren que la mejoría de algunos factores metabólicos de riesgo como el aumento en las proteínas de alta densidad (HDL), la disminución en los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres y resistencia a la insulina producidos por rimonabant fueron mayores que lo que pudiese ser atribuido a la pérdida de peso *per se*. Los efectos indeseables de rimonabant reportados en estos estudios fueron principalmente trastornos de ánimo leve y transitorio.

### OTROS EFECTOS/EFFECTOS ADVERSOS

Rimonabant produce efectos colaterales que ameritan estudios detallados, especialmente a la luz de su propuesta para ser usado clínicamente. Esta sección enumerara brevemente algunos efectos no relacionados que han sido reportados durante la administración de rimonabant.

Debido a que el sistema endocanabinoide parece estar involucrado en múltiples funciones no relacionadas, es plausible esperar que rimonabant produzca efectos no relacionados entre sí. Dichos efectos son la consecuencia del antagonismo del tono canabinoide endógeno. Los efectos colaterales más frecuentemente reportados durante la administración crónica de rimonabant incluyen náuseas, mareos y diarrea<sup>105,106</sup>. Otros estudios han mencionado que puede aumentar la presión intraocular<sup>107</sup>, y aumentar el estado de alerta lo cual puede llevar como consecuencia a un aumento del tiempo en vigilia<sup>108</sup>.

Es importante mencionar que en un caso, rimonabant indujo la aparición de esclerosis múltiple durante el tratamiento crónico para el manejo de la obesidad. Dicha paciente nunca presentó síntomas neuroló-

gicos previos a la administración del antagonista CB1 e interesantemente, se recuperó casi hasta un nivel normal al cesar el tratamiento con rimonabant<sup>109</sup>. Varias líneas de evidencia sugieren que los agonistas CB1 poseen un efecto neuroprotector<sup>110</sup> e inmunosupresor<sup>111</sup> de manera que no es implausible que el antagonismo de los receptores CB1 pudiese causar desmielinización en sujetos susceptibles

### ANÁLOGOS DE RIMONABANT

Los primeros estudios de relación estructural-afinidad de los análogos de rimonabant fueron publicados por Barth y Rinaldi-Carmona en 1999<sup>112</sup>. Desde entonces numerosos artículos han sido publicados, describiendo las propiedades de nuevos derivados. Dentro de estos, el AM251, previamente reportado como un ligando para el receptor CB1, utilizado para radio imágenes<sup>113</sup>. Recientemente se han reportado efectos anti obesidad del AM251 los cuales son, no sorprendentemente similares a los de rimonabant<sup>114-116</sup>.

Hasta este momento, han sido sintetizados cientos de derivados de diarilpirazol (examinados en detalle en<sup>106</sup>). Un análogo similar al rimonabant, 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etilpirazol-3-piperidincarboxamida (SR147778; surinabant)<sup>117</sup> posee alta afinidad y selectividad por el receptor hCB<sub>1</sub>. Actualmente, éste compuesto se está investigado en estudios clínicos en fase I, para el tratamiento de la obesidad y también en el tratamiento de adicciones a la nicotina y alcohol<sup>106</sup>. Otro derivado, 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etilpirazol-3-(4-hidroxipiperidina)-carboxamida, ha sido descrito en una patente muy reciente de Sanofi<sup>118</sup>. Actualmente se cree que la mayoría de las compañías farmacéuticas están desarrollando programas paralelos con la finalidad de desarrollar antagonistas de los receptores CB1.

### CONCLUSIÓN

Desde su desarrollo inicial, los antagonistas de los receptores canabinoides han demostrado ser herramientas esenciales en el entendimiento de la farmacología y bioquímica del sistema canabinoide. Su potencial terapéutico en el tratamiento de las adicciones y trastornos alimentarios ha aumentado considerablemente el interés de las compañías farmacéuticas. Queda claro, en esta revisión que los antagonistas/agonistas inversos de los receptores canabinoides constituyen un campo de investigación activo del cual deberían emerger nuevas herramientas terapéuticas en el futuro cercano.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646.
- Devane W, Dysarz Fr, Johnson M, Melvin L, Howlett A. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605-613.
- Howlett A, Johnson M, Melvin L, Milne G. Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Mol Pharmacol* 1988; 33: 297-302.
- Pertwee R, *Cannabinoids*. 2005, Berlin: Springer. 757.
- Gerard C, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M. Nucleotide sequence of a human cannabinoid receptor cDNA. *Nucleic Acids Res* 1990; 18: 7142.
- Matsuda L, Lolait S, Brownstein M, Young A, TI B. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-564.
- Munro S, Thomas K, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-65.
- Pan X, Ikeda S, Lewis D. SR 141716A acts as an inverse agonist to increase neuronal voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> currents by reversal of tonic CB1 cannabinoid receptor activity. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 1064-1072.
- Meschler J, Kraichely D, Wilken G, Howlett A. Inverse agonist properties of N-(piperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide HCl (SR141716A) and 1-(2-chlorophenyl)-4-cyano-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid phenylamide (CP-272871) for the CB(1) cannabinoid receptor. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1315-1323.
- Mato S, Pazos A, Valdizan E. Cannabinoid receptor antagonism and inverse agonism in response to SR141716A on cAMP production in human and rat brain. *Eur J Pharmacol* 2002; 443: 43-46.
- Losonczy A, Biro A, Nusser Z. Persistently active cannabinoid receptors mute a subpopulation of hippocampal interneurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 1362-1367.
- Bouaboula M, Desnoyer N, Carayon P, Combes T, Casellas P. Gi protein modulation induced by a selective inverse agonist for the peripheral cannabinoid receptor CB2: implication for intracellular signalization cross-regulation. *Mol Pharmacol* 1999; 55: 473-480.
- Kearn C, Greenberg M, DiCamelli R, Kurzawa K, Hillard C. Relationships between ligand affinities for the cerebellar cannabinoid receptor CB1 and the induction of GDP/GTP exchange. *J Neurochem* 1999; 72: 2379-2387.
- Devane W, Hanus L, Breuer A, Pertwee R, Stevenson L, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski N, Schatz A, Gopher A, Almog S, Martin B, Compton D, Pertwee R, Griffine G, Bayewitchf M, Bargf J, Vogelf Z. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 83-90.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, Yamashita A, Waku K. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 215: 89-97.
- Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev D, Kustanovich I, Mechoulam R. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3662-3665.
- Porter A, Sauer J, Knierman M, Becker G, Berna M, Bao J, Nomikos G, Carter P, Bymaster F, Leese A, Felder C. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 1020-1024.
- Di Marzo V, Fontana A. Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: 'killing two birds with one stone'. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53: 1-11.
- Compton D, Gold L, Ward S, Balster R, Martin B. Aminoalkylindole analogs: cannabimimetic activity of a class of compounds structurally distinct from delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 1118-1126.
- Eissenstat M, Bell M, D'Ambra T, Alexander E, Daum S, Ackerman J, Gruett M, Kumar V, Estep K, Olefirowicz E. Aminoalkylindoles: structure-activity relationships of novel cannabinoid mimetics. *Aug 4;(16). J Med Chem* 1995; 38: 3094-3105.
- Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, Martinez S, Maruani J, Neliat G, Caput D, al e. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994; 350: 240-244.
- Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Alonso R, Shire D, Congy C, Soubrie P, Breliere J, Le Fur G. Biochemical and pharmacological characterisation of SR141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist. *Life Sci* 1995; 56: 1941-1947.
- Ruiu S, Pinna G, Marchese G, Mussinu J, Saba P, Tambaro S, Casti P, Vargiu R, Pani L. Synthesis and characterization of NESS 0327: a novel putative antago-

- nist of the CB1 cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 363-370.
25. Showalter V, Compton D, Martin B, Abood M. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 989-999.
  26. Felder C, Joyce K, Briley E, Mansouri J, Mackie K, Blond O, Lai Y, Ma A, Mitchell R. Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol Pharmacol* 1995; 48: 443-450.
  27. Berdyshev E, Schmid P, Krebsbach R, Schmid H. Activation of PAF receptors results in enhanced synthesis of 2-arachidonoylglycerol (2-AG) in immune cells. *FASEB J* 2001; 15: 2171-2178.
  28. Huang S, Bisogno T, Petros T, Chang S, Zavitsanos P, Zipkin R, Sivakumar R, Coop A, Maeda D, De Petrocellis L, Burstein S, Di Marzo V, Walker J. Identification of a new class of molecules, the arachidonyl amino acids, and characterization of one member that inhibits pain. *J Biol Chem* 2001; 276: 42639-42644.
  29. Zygmunt P, Petersson J, Andersson D, Chuang H, Sorgard M, Di Marzo V, Julius D, Hogestatt E. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999; 400: 452-457.
  30. Savinainen J, Saario S, Niemi R, Jarvinen T, Laitinen J. An optimized approach to study endocannabinoid signaling: evidence against constitutive activity of rat brain adenosine A1 and cannabinoid CB1 receptors. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 1451-1459.
  31. Chaytor A, Martin P, Evans W, Randall M, Griffith T. The endothelial component of cannabinoid-induced relaxation in rabbit mesenteric artery depends on gap junctional communication. *J Physiol* 1999; 520: 539-550.
  32. White R, Hiley C. The actions of some cannabinoid receptor ligands in the rat isolated mesenteric artery. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 533-541.
  33. Souilhac J, Poncelet M, Rinaldi-Carmona M, Le Fur G, Soubrie P. Intrastratial injection of cannabinoid receptor agonists induced turning behavior in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 51: 3-7.
  34. MacLennan S, Reynen P, Kwan J, Bonhaus D. Evidence for inverse agonism of SR141716A at human recombinant cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 619-622.
  35. Koob G. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 177-184.
  36. Imperato A, Di Chiara G. Trans-striatal dialysis coupled to reverse phase high performance liquid chromatography with electrochemical detection: a new method for the study of the in vivo release of endogenous dopamine and metabolites. *J Neurosci* 1984; 4: 966-977.
  37. Pidoplichko V, DeBiasi M, Williams J, Dani J. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature* 1997; 390: 401-404.
  38. Wise R. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 483-494.
  39. Depoortere I, Thijs T, Thielemans L, Robberecht P, Peeters T. Interaction of the growth hormone-releasing peptides ghrelin and growth hormone-releasing peptide-6 with the motilin receptor in the rabbit gastric antrum. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 660-667.
  40. Katona I, Rancz E, Acsady L, Ledent C, Mackie K, Hajos N, Freund T. Distribution of CB1 cannabinoid receptors in the amygdala and their role in the control of GABAergic transmission. *J Neurosci* 2001; 21: 9506-9518.
  41. Freund T, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 2003; 83: 1017-1066.
  42. Vlachou S, Nomikos G, Panagis G. WIN 55,212-2 decreases the reinforcing actions of cocaine through CB1 cannabinoid receptor stimulation. *Behav Brain Res* 2003; 141: 215-222.
  43. De Vries T, Shaham Y, Homberg J, Crombag H, Schuurman K, Dieben J, Vanderschuren L, Schoffelmeer A. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nat Med* 2001; 7: 1151-1154.
  44. de Lima M, de Oliveira Soares B, Reisser A, Farrell M. Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. *Addiction* 2002; 97: 931-949.
  45. Van Ree J, Niesink R, Van Wolfswinkel L, Ramsey N, Kornet M, Van Furth W, Vanderschuren L, Gerrits M, Van den Berg C. Endogenous opioids and reward. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 89-101.
  46. van den Brink W, van Ree J. Pharmacological treatments for heroin and cocaine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 476-487.
  47. Tanda G, Goldberg S. Cannabinoids: reward, dependence, and underlying neurochemical mechanisms—a review of recent preclinical data. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 169: 115-134.
  48. Greenberg I, Kuhn D, Appel J. Comparison of the discriminative stimulus properties of delta9-THC and psilocybin in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1975; 3: 931-934.
  49. Wiley J, Barrett R, Lowe J, Balster R, Martin B. Discriminative stimulus effects of CP 55,940 and structurally dissimilar cannabinoids in rats. *Neuropharmacology* 1995; 34: 669-676.
  50. Tanda G, Munzar P, Goldberg S. Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nat Neurosci* 2000; 3: 1073-1074.
  51. Huestis M, Gorelick D, Heishman S, Preston K, Nelson R, Moolchan E, Frank R. Blockade of effects of smoked



- marijuana by the CB1 selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 322-328.
52. Tanda G, Loddo P, Di Chiara G. Dependence of mesolimbic dopamine transmission on delta9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol* 1999; 376: 23-26.
  53. Maldonado R, Rodriguez de Fonseca F. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *J Neurosci* 2002; 22: 3326-3331.
  54. Solinas M, Panlilio L, Antoniou K, Pappas L, Goldberg S. The cannabinoid CB1 antagonist N-piperidiny-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide (SR-141716A) differentially alters the reinforcing effects of heroin under continuous reinforcement, fixed ratio, and progressive ratio schedules of drug self-administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 93-102.
  55. Caille S, Parsons L. SR141716A reduces the reinforcing properties of heroin but not heroin-induced increases in nucleus accumbens dopamine in rats. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 3145-3149.
  56. Navarro M, Chowen J, Rocio A, Carrera M, del Arco I, Villanua M, Martin Y, Roberts A, Koob G, Rodriguez de Fonseca F. CB1 cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats. *Neuroreport* 1998; 9: 3397-3402.
  57. Fattore L, Spano S, Cossu G, Deiana S, Fadda P, Fratta W. Cannabinoid CB(1) antagonist SR 141716A attenuates reinstatement of heroin self-administration in heroin-abstinent rats. *Neuropharmacology* 2005; 48: 1097-1104.
  58. Caille S, Parsons L. SR141716A reduces the reinforcing properties of heroin but not heroin-induced increases in nucleus accumbens dopamine in rats. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 3145-3149.
  59. Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci* 1999; 22: 521-527.
  60. Basavarajappa B, Hungund B. Chronic ethanol increases the cannabinoid receptor agonist anandamide and its precursor N-arachidonoylphosphatidylethanolamine in SK-N-SH cells. *J Neurochem* 1999; 72: 522-528.
  61. Basavarajappa B, Saito M, Cooper T, Hungund B. Stimulation of cannabinoid receptor agonist 2-arachidonylglycerol by chronic ethanol and its modulation by specific neuromodulators in cerebellar granule neurons. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1535: 78-86.
  62. Basavarajappa B, Saito M, Cooper T, Hungund B. Chronic ethanol inhibits the anandamide transport and increases extracellular anandamide levels in cerebellar granule neurons. *Eur J Pharmacol* 2003; 466: 73-83.
  63. Gallate J, McGregor I. The motivation for beer in rats: effects of ritanserin, naloxone and SR 141716. *Psychopharmacology* 1999; 142: 302-308.
  64. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Gomez R, Melis S, Vacca G, Carai M, Gessa L. Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 159: 181-187.
  65. Arnone M, Maruani J, Chaperon F, Thiebot M, Poncelet M, Soubrie P, Le Fur G. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 1997; 132: 104-106.
  66. Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa G. Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 1998; 63: PL113-7.
  67. Serra S, Carai M, Brunetti G, Gomez R, Melis S, Vacca G, Colombo G, Gessa G. The cannabinoid receptor antagonist SR 141716 prevents acquisition of drinking behavior in alcohol-preferring rats. *Eur J Pharmacol* 2001; 430: 369-371.
  68. Economidou D, Mattioli L, Cifani C, Perfumi M, Massi M, Cuomo V, Trabace L, Ciccocioppo R. Effect of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR-141716A on ethanol self-administration and ethanol-seeking behaviour in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 183: 394-403.
  69. Hungund B, Basavarajappa B. Role of endocannabinoids and cannabinoid CB1 receptors in alcohol-related behaviors. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1025: 515-527.
  70. Manzanares J, Ortiz S, Oliva J, Perez-Rial S, Palomo T. Interactions between cannabinoid and opioid receptor systems in the mediation of ethanol effects. *Alcohol Alcohol* 2005; 40: 25-34.
  71. Castane A, Valjent E, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Lack of CB1 cannabinoid receptors modifies nicotine behavioural responses, but not nicotine abstinence. *Neuropharmacology* 2002; 43: 857-867.
  72. Batterham R, Cowley M, Small C, Herzog H, Cohen M, Dakin C, Wren A, Brynes A, Low M, Ghatei M, Cone R, Bloom S. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-654.
  73. Cohen C, Perrault G, Griebel G, Soubrie P. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in rats several weeks after nicotine withdrawal: reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, rimonabant (SR141716). *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 145-155.
  74. Cohen C, Kodas E, Griebel G. CB1 receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81: 387-395.
  75. Cleland J, Ghosh J, Freemantle N, Kaye G, Nasir M, Clark A, Coletta A. Clinical trials update and cumula-

- tive meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. 2004; 6: 501-508.
76. Fagerstrom K, Balfour D. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 107-116.
  77. STRATUS-US. <http://www.acompliareport.com/Studies/STRATUS-US.htm> 2006
  78. Kirkham T, Williams C. Endogenous cannabinoids and appetite. *Nutr Res Rev* 2001; 14: 65-86.
  79. Avraham Y, Ben Menachem A, Okun A, Zlotarav O, Abel N, Mechoulam R, Berry E. Effects of the endocannabinoid noladin ether on body weight, food consumption, locomotor activity, and cognitive index in mice. *Brain Res Bull* 2005; 65: 117-123.
  80. Kirkham T. Endocannabinoids in the regulation of appetite and body weight. *Behav Pharmacol* 2005; 16: 297-313.
  81. Shearman L, Rosko K, Fleischer R, Wang J, Xu S, Tong X, Rocha B. Antidepressant-like and anorectic effects of the cannabinoid CB1 receptor inverse agonist AM251 in mice. *Behav Pharmacol* 2003; 14: 573-582.
  82. Vickers S, Webster L, Wyatt A, Dourish C, Kennett G. Preferential effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR 141716, on food intake and body weight gain of obese (fa/fa) compared to lean Zucker rats. *Psychopharmacology* 2003; 167: 103-111.
  83. Zhou D, Shearman L. Voluntary exercise augments acute effects of CB1- receptor inverse agonist on body weight loss in obese and lean mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 117-125.
  84. Simiand J, Keane M, Keane P, Soubrie P. SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduces sweet food intake in marmoset. *Behav Pharmacol* 1998; 9:
  85. Kirkham T, Williams C. Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake. *Psychopharmacology* 2001; 153: 267-270.
  86. Heshmati H, Caplain H, Heshmati H, Bellisle F, Mosse M, Fauveau C, Le Fur G. SR141716, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, reduces hunger, caloric intake and body weight in overweight and obese men. *Obes Res* 2001; 9: O69.
  87. Rubino T, Massi P, Vigano D, Fuzio D, Parolaro D. Long-term treatment with SR141716A, the CB1 receptor antagonist, influences morphine withdrawal syndrome. *Life Sci* 2000; 66: 2213-2219.
  88. De Vry J, Schreiber R, Eckel G, Jentsch K. Behavioral mechanisms underlying inhibition of food-maintained responding by the cannabinoid receptor antagonist/inverse agonist SR141716A. *Eur J Pharmacol*. 2004.
  89. Navarro M, Hernandez E, Munoz R, del Arco I, Villanua M, Carrerea M, Rodriguez de Fonseca F. Administration of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR141716A induces anxiety-like responses in the rat. *Neuroreport* 1997; 8: 491-496.
  90. McLaughlin P, Winston K, Limebeer C, Parker L, Makriyannis A, Salamone J. The cannabinoid CB1 antagonist AM251 produces food avoidance and behaviours associated with nausea but does not impair feeding efficiency. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180: 286-293.
  91. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman M, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946.
  92. Combs T, Berg A, Obici S, Scherer P, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108: 1875-1881.
  93. Berg A, Combs T, Du X, Brownlee M, Scherer P. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-953.
  94. Fruebis J, Tsao T, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson M, Yen F, Bihain B, Lodish H. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 13: 2005-2010.
  95. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyataka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
  96. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand J, Le Fur G, Oury-Donat F, Soubrie P. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 908-914.
  97. Despres J, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-2134.
  98. Nieri P, Greco R, Adinolfi B, Breschi M, Martinotti E, Nannetti C, Podesta A. CB1- and CB2-cannabinoid receptor-independent lipolysis induced by WIN 55,212-2 in male rat adipocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2003; 368: 352-359.
  99. Roche R, Hoareau L, Bes-Houtmann S, Gonthier M,

- Laborde C, Baron J, Haffaf Y, Cesari M, Festy F. Presence of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, in human omental and subcutaneous adipocytes. *Histochem Cell Biol* 2006.
100. Pagotto U, Vicennati V, Pasquali R. The endocannabinoid system and the treatment of obesity. *Ann Med* 2005; 37: 270-275.
  101. Gary-Bobo M, Elachouri G, Scatton B, Le Fur G, Oury-Donat F, Bensaid M. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3 F442A preadipocytes. *Mol Pharmacol* 2006; 69: 471-478.
  102. Osei-Hyiaman D, Depetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertaler L, Wang L, Kunos G. Endocannabinoid activation at hepatic CB(1) receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 1298-1305.
  103. Liu Y, Connoley I, Wilson C, Stock M. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 183-187.
  104. Vickers S, Kennett G. Cannabinoids and the regulation of ingestive behaviour. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 215-223.
  105. Van Gaal L, Rissanen A, Scheen A, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. RIO-Europe Study Group. *Lancet* 2005; 16: 1389-1397.
  106. Muccioli G, Lambert D. Current knowledge on the antagonists and inverse agonists of cannabinoid receptors. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1361-1394.
  107. Pate D, Jarvinen K, Urtti A, Mahadevan V, Jarvinen T. Effect of the CB1 receptor antagonist, SR141716A, on cannabinoid-induced ocular hypotension in normotensive rabbits. *Life Sci* 1998; 63: 2181-2188.
  108. Santucci V, Storme J, Soubrie P, Le Fur G. Arousal-enhancing properties of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A in rats as assessed by electroencephalographic spectral and sleep-waking cycle analysis. *Life Sci* 1996; 58: PL103-110.
  109. Van Oosten B, Killestein J, Mathus-Vliegen E, Polman C. Multiple sclerosis following treatment with a cannabinoid receptor-1 antagonist. *Mult Scler* 2004; 10: 330-331.
  110. Panikashvili D, Simeonidou C, Ben-Shabat S, Hanus L, Breuer A, Mechoulam R, Shohami E. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature* 2001; 413: 527-531.
  111. Klein T, Newton C, Friedman H. Cannabinoid receptors and immunity. *Immunol Today* 1998; 19: 373-381.
  112. Barth F, Rinaldi-Carmona M. The development of cannabinoid antagonists. *Curr Med Chem* 1999; 6: 745-755.
  113. Gatley S, Gifford A, Volkow N, Lan R, Makriyannis A. 123I-labeled AM25: a radioiodinated ligand which binds in vivo to mouse brain cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 1996; 307: 331-338.
  114. Hildebrandt A, Kelly-Sullivan D, Black S. Anti-obesity effects of chronic cannabinoid CB1 receptor antagonist treatment in diet-induced obese mice. *Eur J Pharmacol* 2003; 462: 125-132.
  115. McLaughlin P, Winston K, Swezey L, Wisniecki A, Aberman J, Tardif D, Betz A, Ishiwari K, Makriyannis A, Salamone J. The cannabinoid CB1 antagonists SR 141716A and AM 251 suppress food intake and food-reinforced behavior in a variety of tasks in rats. *Behav Pharmacol* 2003; 14: 583-588.
  116. Chambers A, Sharkey K, Koopmans H. Cannabinoid (CB1) receptor antagonist AM 251, causes a sustained reduction of daily food intake in the rat. *Physiol Behav* 2004; 82: 863-869.
  117. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Congy C, Martinez S, Oustric D, Perio A, Poncelet M, Maruani J, Arnone M, Finance O, Soubrie P, Le Fur G. SR147778 [5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethyl-N-(1-piperidinyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide], a new potent and selective antagonist of the CB1 cannabinoid receptor: biochemical and pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 905-914.
  118. Miscoria G, Rinaldi-Carmona M, Schofield J, Derivate of 5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethyl-N-(piperidine-1-yl)-1h-pyrazol-3-carboxamide, the preparation and therapeutic use thereof, World Patent Application EP1583758, 2005.