

## Sistema endocannabinoide y control de la ingesta

F. Rodríguez de Fonseca

Fundación Hospital Carlos Haya de Málaga

Correspondencia:

Fernando Rodríguez de Fonseca

Fundación Hospital Carlos Haya de Málaga

Avenida Carlos Haya 82. 7ª Planta, Pabellón A

29010 Málaga

(fernando.rodriguez.exts@juntadeandalucia.es)

### Resumen

Las aciletanolamidas son mediadores endógenos de naturaleza lipídica que incluyen a la anandamida (AEA), palmitoiletanolamida, oleilamida y oleiletanolamida (OEA). La AEA se une al receptor cannabinoide CB1, localizado en el sistema nervioso central, mientras que la OEA es un ligando endógeno del receptor para proliferadores de peroxisomas subtipo alfa (PPAR $\alpha$ ). Dado que AEA actúa sobre el mismo receptor que los compuestos activos de la marihuana, a estos compuestos se les denominó como endocannabinoides. Además de los efectos centrales propios de los cannabinoides, la activación del receptor CB1, localizado en el hipotálamo, promueve hiperfagia, mientras que su bloqueo reduce la ingesta a la vez que modifica el metabolismo energético, favoreciendo la oxidación. La OEA tiene efectos inhibidores de la ingesta actuando sobre receptores PPAR $\alpha$  y transmitiendo su influencia a través del sistema nervioso autónomo. Ambas aciletanolamidas, AEA y OEA, tienen efectos contrapuestos y son regulados por la ingesta, lo que hace probable que formen parte de un sistema sensor de saciedad. El ayuno promueve la liberación de AEA y suprime la de OEA. La llegada de alimento al tubo digestivo tiene el efecto contrario. Adicionalmente la OEA se produce en adipocitos y tiene efectos sobre el metabolismo lipídico. Estos datos otorgan un papel a las aciletanolamidas y al sistema endocannabinoide en la fisiopatología de la obesidad, diabetes y arteriosclerosis.

**Palabras clave:** Sistema cannabinoide. Aciletanolamidas. Anandamida. Oleiletanolamida. Comportamiento alimentario.

### El sistema endocannabinoide: las aciletanolamidas

La planta *Cannabis sativa* ha sido considerada desde la antigüedad como uno de los recursos terapéuticos más importantes en la medicina popular asiática. Una de estas aplicaciones era la mejora del apetito. Sin embargo, hasta el descubrimiento en los años 60 de sus principios activos, los cannabinoides, no se pudo estudiar si esta pretendida eficacia terapéutica se sustentaba en evidencias reales. Los cannabinoides son moléculas que ejercen sus funciones al interactuar con dianas farmacológicas del organismo. La identificación de estas dianas por el grupo de Allyn Howlett sugirió inmediatamente la existencia de un sistema cannabinoide endógeno. Hay en la actualidad dos líneas principales de evidencias que apoyan la existen-

### Summary

Acylethanolamides are endogenous compounds with lipid structure including anandamide (AEA), palmitoylethanolamide, oleylamide and oleylethanolamide (OEA). AEA binds to the cannabinoid receptor CB1, located at the central nervous system, while OEA is an endogenous ligand for the alpha subtype of peroxisome-proliferator activating receptor (PPAR $\alpha$ ). Since AEA acts on the same receptor which binds marijuana active derivatives, this group of compounds were called endocannabinoids. Besides typical central effects of cannabinoids, CB1 receptor activation leads to hyperphagia, whereas its pharmacological blockade is followed by changes in energy metabolism favouring substrate oxidation. OEA has inhibitory effects on food intake by acting on PPAR $\alpha$  receptors which modulate the autonomous nervous system. Both acylethanolamides, AEA and OEA, have opposite effects suggesting that they form part of a satiety sensor system. Whereas fasting triggers AEA release and inhibits OEA synthesis, eating has the reverse effect. Additionally OEA is also produced by adipocytes and has some effects on lipid metabolism. All these data suggest a role for acylethanolamides and the endocannabinoid system in the pathophysiology of obesity, diabetes and atherosclerosis.

**Key words:** Cannabinoid system. Acylethanolamides. Anandamide. Oleylethanolamide. Eating behaviour.

cia de este sistema endocannabinoide: En primer lugar, existen drogas cannabinomiméticas que ejercen sus acciones a través de la unión de alta afinidad a receptores específicos presentes en las células. En segundo lugar, se han encontrado en tejidos animales sustancias con propiedades similares a aquellas encontradas en la planta *Cannabis sativa*, pero con una estructura química muy diferente: mientras que los cannabinoides naturales activos son derivados terpénicos estos compuestos son derivados de ácidos grasos modificados, pertenecientes a las familias de las aciletanolaminas y los acilglicerol<sup>1-3</sup>.

Existen todavía numerosos interrogantes sobre el papel fisiológico que juega en el organismo este sistema endocannabinoide y sobre su modulación intrínseca. Los efectos orexígenos del *cannabis* han permitido descubrir que una de las funciones en las que el sistema endocannabinoide participa de manera

esencial es en el control de la ingesta de alimentos. Los estudios realizados hasta la fecha, y que exponemos en este artículo, se han centrado en el papel de las aciletanolamidas como endocannabinoides moduladores del apetito.

Las aciletanolamidas (amidas de ácidos grasos, FAEs) son mediadores endógenos de naturaleza lipídica que incluyen a la araquidoniletanolamida (*anandamida*, AEA), la palmitoiletanolamida (PEA), el compuesto inductor del sueño oleilamida y el mediador lipídico anorexígeno oleiletanolamida (OEA): Mientras los dos primeros son cannabinomiméticos propiamente hablando, ya que actúan en los mismos receptores que los compuestos activos del *cannabis*, la OEA ha sido identificado recientemente como ligando endógeno del receptor para proliferadores de peroxisomas, subtipo alfa (PPAR $\alpha$ )<sup>1-6</sup>. Las aciletanolamidas son lípidos sintetizados por la acción de una fosfolipasa D (PLD) recientemente clonada e identificada como miembro de las zinc-metalohidrolasas<sup>7</sup>, a partir de un precursor, genéricamente denominado N-acilfosfatidiletanolamida, que es sintetizado por una enzima de membrana específica, la N-aciltransferasa (NAT). Este precursor es por tanto un fosfolípido integrante de la membrana celular. La enzima NAT está regulada por calcio y AMPc y se estimula selectivamente por la despolarización celular o por la activación de receptores metabotrópicos para glutámico, dopamina o acetilcolina<sup>8,9</sup>. Tras su liberación, las FAEs son captadas activamente por un sistema de transporte aún no clonado, y degradadas intracelularmente por la enzima ácido graso amidohidrolasa (FAAH), produciendo ácido graso y etanolamida<sup>1,10</sup>. Estos mediadores lipídicos se liberan de forma dependiente de estímulo, y sus niveles en plasma son cuantificables, lo que sugiere su posible papel como mensajeros intercelulares actuando sobre receptores situados en células alejadas de su lugar de síntesis y liberación<sup>1,11,12</sup>.

De hecho, la anandamida y la palmitoiletanolamida son ligandos de receptores de membrana, pertenecientes a la superfamilia de proteínas receptoras acopladas a proteínas G, y que reciben el nombre genérico de receptores cannabinoides. En concreto, la anandamida es un ligando del receptor CB1 (localizado en sistema nervioso central) y la palmitoiletanolamida es un ligando de un receptor similar al CB2 (localizado en sistema nervioso periférico)<sup>1,13,14</sup>. La OEA, sin embargo, actúa de una manera diferente, activando el receptor nuclear PPAR $\alpha$ , factor de transcripción perteneciente a la superfamilia de receptores nucleares activados por ligandos, a las que también pertenecen los receptores para esteroides sexuales, los receptores para glucocorticoides o las de la hormona tiroidea<sup>1,6,15</sup>. Recientemente se ha descrito que la OEA también puede modular las conductancias iónicas del receptor TRPV1, activado por vanilloides (Figura 1). Existen otros endocannabinoides, de los cuales el más importante es el 2-araquidonilglicerol, que se produce a partir de la acción de una diacilglicerol lipasa y actúa en el SNC y en la periferia fundamentalmente en el sistema inmunológico, siendo degradado por una monoacilglicerol lipasa específica<sup>16</sup>. Las propiedades fisiológicas y farmacológicas de AEA y 2-araquidonilglicerol son superponibles.

Debido a que la anandamida actúa en el mismo receptor que los compuestos activos de la marihuana, a estos compuestos se les denominó genéricamente "endocannabinoides". Sin embargo, ni la oleamida ni la oleiletanolamida tienen actividad intrínseca en receptores CB1 o CB2, por lo que no son cannabinomiméticos o endocannabinoides propiamente dichos. Curiosa-

mente, las tres principales aciletanolamidas, AEA, PEA y OEA, son producidas simultáneamente junto con la anandamida cuando se estimulan neuronas en cultivo con agentes despolarizantes, aunque es característico que la liberación o la inhibición de la misma no sea paralela para las tres FAEs<sup>17</sup>. El hecho de existir una sola variante de PLD y una cierta selectividad del estímulo liberador para cada FAE, indica que la fuente de origen corresponde a tipos celulares diferentes<sup>7</sup>.

### **Funciones de las aciletanolamidas**

Cuando se identificaron los receptores cannabinoides, se encontró que tenían una distribución en el SNC de los mamíferos mucho más amplia que la mayoría de los receptores acoplados a proteínas G, muy similar en abundancia al receptor ionotrópico de glutamato, que media la transmisión primaria excitatoria en el cerebro. Este hecho, junto con la presencia de estos receptores y sus correspondientes ligandos en organismos como la Hydra (Cnidaria), en la que regula la ingesta, o en distintas especies de moluscos bivalvos y otros como la sanguijuela y el erizo de mar, indica la conservación de evolutiva de este sistema de transmisión de la información durante más de 500 millones de años, da idea de su importancia como regulador de numerosas funciones<sup>1,11,18</sup>.

Los efectos centrales mediados por los endocannabinoides agonistas del CB1 son similares a los de la marihuana e incluyen disminución del movimiento, hipotermia, analgesia, e interferencias con los procesos mnésicos. En humanos, los cannabinoides producen déficits en la memoria a corto plazo, errores en la percepción del tiempo y el espacio y en otras funciones cognitivas superiores. Pueden además producir euforia o disforia, dependiendo de la experiencia anterior del individuo y de la dosis administrada<sup>1,11,18,19</sup>. Todos estos efectos conductuales producidos por la administración de cannabinoides se pueden explicar en base a la distribución regional de los receptores cannabinoides y a las proteínas G activadas por receptor en el cerebro. Otras funciones reguladas por los endocannabinoides agonistas CB1 son fundamentalmente periféricas e incluyen: 1. el control endocrino, activando la secreción de ACTH y glucocorticoides, e inhibiendo la liberación de gonadotropinas, GH, prolactina y TSH; 2. la regulación de la ingesta, actuando en centros hipotalámicos directamente o a través de neuropéptidos como CCK, CRH, NPY, oxitocina o de hormonas como la leptina 3. regulando la percepción somatosensorial a nivel periférico, 4. la microcirculación (la *anandamida* ha sido propuesta como el factor hiperpolarizante derivado del endotelio); 5. La hematopoyesis o 6. La implantación y desarrollo embrionarios<sup>1,11,18-21</sup>. La palmitoiletanolamida, por otro lado, es analgésica y presenta actividad anti-inflamatoria, mientras que la oleiletanolamida inhibe la ingesta y la incorporación de glucosa y ácidos grasos por los adipocitos, activando el metabolismo lipídico en hígado, reduciendo los triglicéridos y el colesterol plasmáticos<sup>1,4-6</sup>.

### **¿Hormonas, neurotransmisores o autacoides?**

La característica fundamental de las FAEs es su origen enzimático y la producción a demanda producida por estímulos locales. Estudios realizados mediante microdiálisis cerebral han permitido validar este modelo en sinapsis dopaminérgicas del cuerpo estriado Sin embargo, aunque algunos de estos proce-

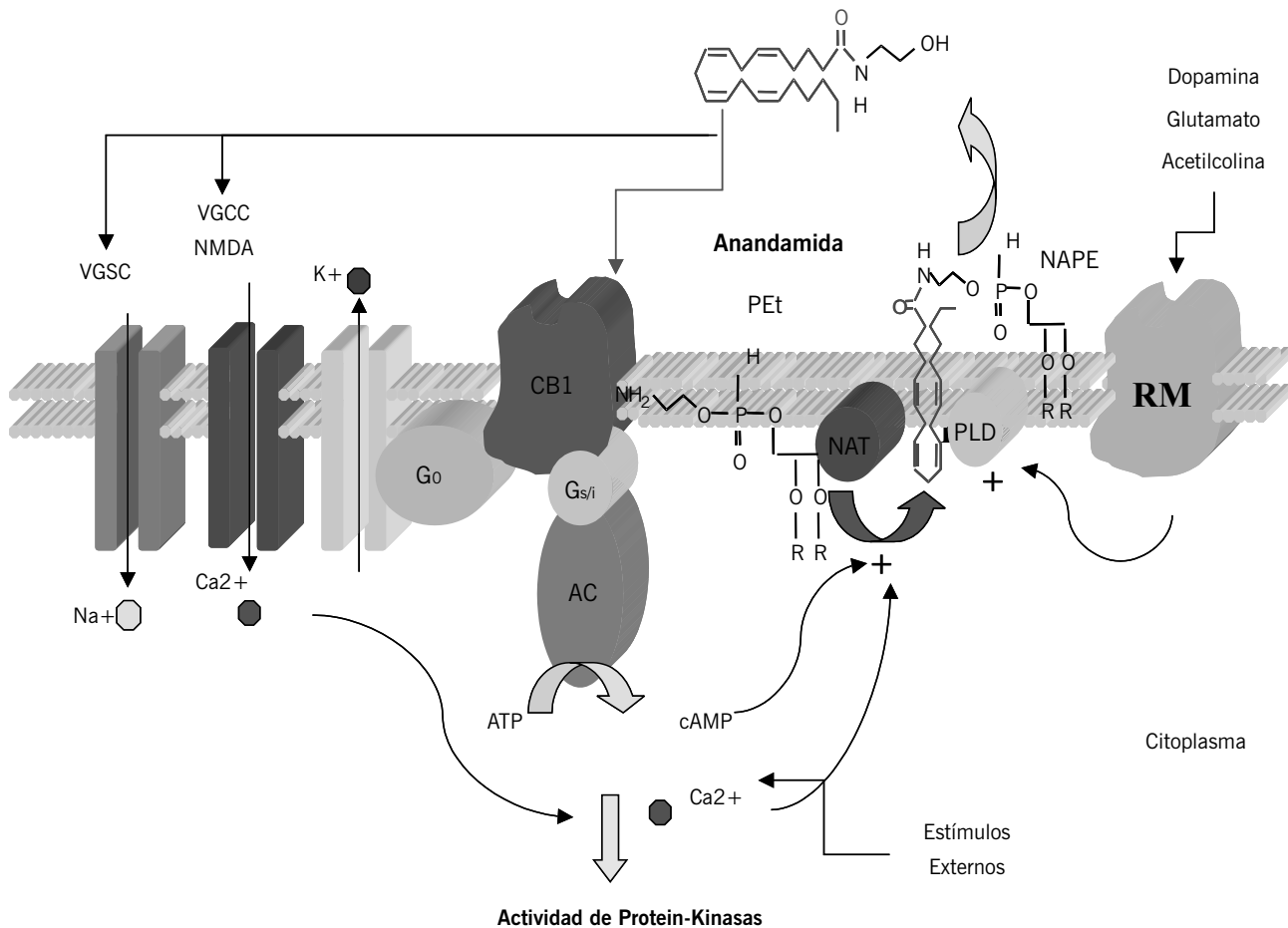
Los se entienden perfectamente asumiendo un papel para las FAEs como reguladoras paracrinas o autacoides, otras funciones indican que pueden actuar globalmente en el organismo. Dado que las tres principales FAEs aparecen en plasma, siendo transportadas por la albúmina abre la posibilidad de que actúen como hormonas<sup>5,12</sup>. Esto es cierto para la OEA, dado que actúa en un factor de transcripción ampliamente distribuido por el organismo. Adicionalmente, si consideramos sus dianas periféricas, el perfil global también se asemeja más al de hormonas, ya que pueden regular la respuesta inmunológica, el metabolismo lipídico o la circulación sanguínea, actuando lejos de su lugar de origen. Estas acciones se realizarían en órganos periféricos a los que llegarían las FAEs vía transporte sanguíneo. Así, el tejido adiposo es capaz de generar OEA y PEA que aparecerían en sangre durante el ayuno, regulando en hígado el metabolismo de ácidos grasos y la producción de cuerpos cetónicos. Estos efectos son claramente dependientes de su acción en los receptores para proliferadores de peroxisomas y sugieren un papel central de estos compuestos en la patología metabólica<sup>5,6,22,23</sup>.

En cualquier caso, dada la reciente descripción de nuevas dianas para estos compuestos, no se puede descartar que actúen como moduladores alostéricos en múltiples procesos. Como muestra podemos considerar a la OEA que activa el receptor PPAR $\alpha$ , modula el TRPV1, inhibe al transportador de anandamida, bloquea la ceramidasa, modifica la transducción de señal en receptores serotoninérgicos, modifica la conductancia iónica de varios canales, etc...

### Papel de las aciletanolamidas en la regulación de la ingesta

Descripciones tradicionales de la farmacopea oriental destacaban que los preparados del *cannabis* tenían propiedades orexígenas, algo que en la actualidad se ha demostrado en situaciones de caquexia terminal por cáncer o SIDA. La farmacología de este efecto no estaba clara hasta que el grupo de Tim Kirkham demostró que los agonistas del receptor CB1 (anandamida, THC) promovían hiperfagia en animales parcial-

**Figura 1.** La anandamida, el principal endocannabinoide, se libera a partir de un precursor específico (NAPE) por la acción de una fosfolipasa específica que se activa por un mecanismo dependiente de receptores metabotrópicos acoplados a segundos mensajeros (RM). El precursor NAPE se sintetiza a partir de fosfatidil etanolamida (PEt). La anandamida actúa en el receptor cannabinoide CB1, que es capaz de activar múltiples cascadas de segundos mensajeros que incluyen canales para calcio (Ca<sup>2+</sup>) y potasio (K<sup>+</sup>), así como la inhibición de la producción de AMP cíclico o la estimulación de las quinasas activadas por mitógenos



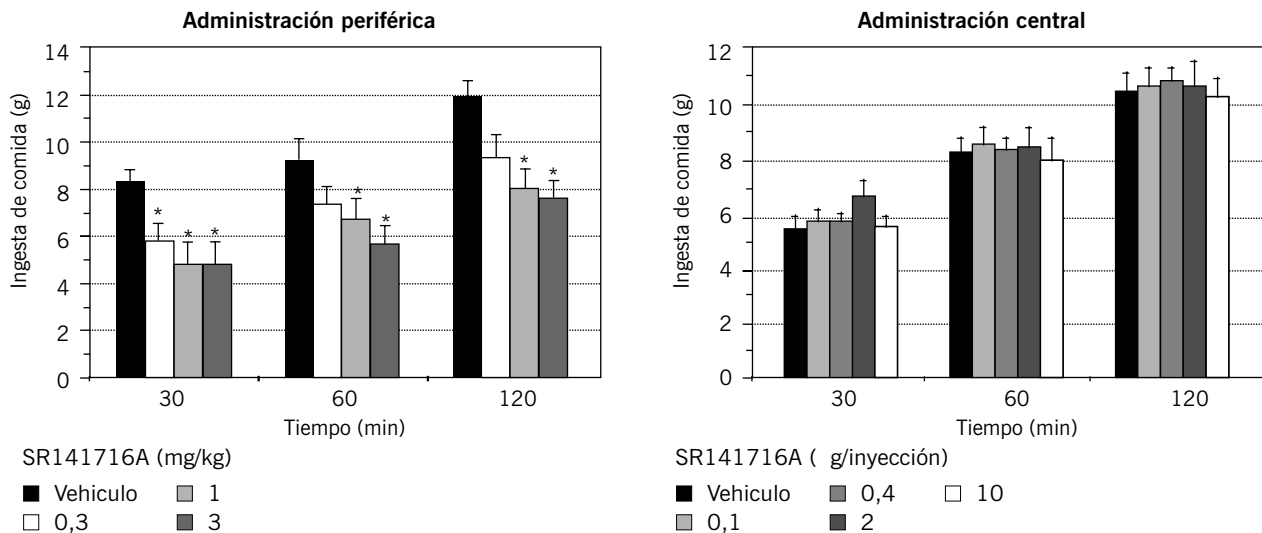
mente saciados<sup>24</sup>. Estudios en animales demostraron a continuación que el bloqueo de los receptores para cannabinoides CB1 reducía la ingesta de sacarosa y de nutrientes calóricos<sup>25</sup>.

El lugar anatómico de acción de los agonistas endógenos del receptor cannabinoide CB1 se discute, aunque parece ser múltiple: así, se ha propuesto su actuación hipotalámica, su papel como mediador de las acciones centrales de la leptina<sup>21</sup>, o, como demostró nuestro grupo recientemente, su capacidad de reducir la ingesta tras activar periféricamente los terminales nerviosos libres<sup>20</sup>. Como se muestra en la Figura 2, la administración central de SR141716A no modifica la ingesta, pero sí lo hace la administración periférica (i.e. oral o intraperitoneal). De hecho, los estudios realizados con el antagonista selectivo del receptor CB1 SR141716A (Rimonabat) han demostrado

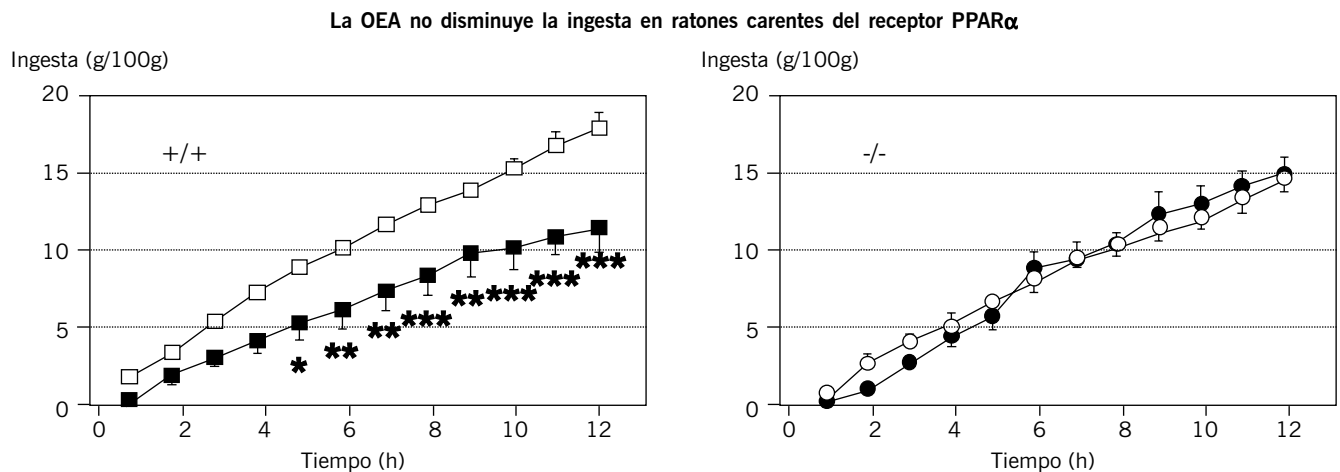
que el antagonismo del receptor CB1 no solo reduce la ingesta sino también modifica el metabolismo energético, favoreciendo la oxidación de recursos en vez de su almacenamiento. Resultados especulares se obtienen con agonistas CB1 como el WIN 55,212-2, lo que apoya aún más la hipótesis de la acción orexígena/anorexígena periférica. Esto ha llevado a la compañía SANOFI-Synthelabo, propietaria de la patente del SR141716A a ensayar clínicamente el "antagonista de la marihuana" como fármaco antiobesidad. Los resultados de la Fase III desvelarán en breve si esta estrategia terapéutica puede de verdad ofrecer una alternativa a los trastornos del apetito.

Se han propuesto mecanismos similares a los de los antagonistas cannabinoides para explicar la actuación de la oleiltanolamida que también es activa como inhibidor de la ingesta

**Figura 2.** La administración periférica (intraperitoneal), pero no la central (intracerebroventricular) del antagonista del receptor cannabinoide CB1 SR141716A reduce la ingesta de comida en ratas Wistar sometidas a ayuno forzado durante 24 horas



**Figura 3.** La administración de OEA (5 mg/kg) reduce la ingesta de comida en ratones normales (+/+) pero no en ratones carentes del receptor PPAR $\alpha$  (-/-). Los estudios se realizaron en animales con libre acceso a comida durante las 24 horas y tratados 15 minutos antes del comienzo de la fase activa de ingesta (fase oscura del ciclo circadiano)

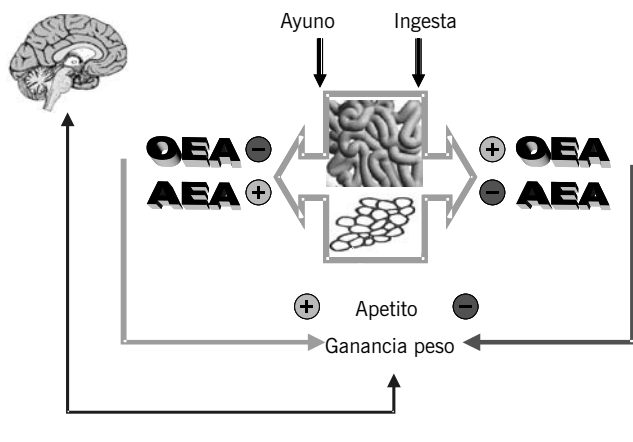


a través del estímulo de terminales libres espláncnicos<sup>5</sup>. Aunque la OEA produce también hipomotilidad, esta acción se induce a concentraciones mucho mayores de las que producen respuestas de anorexia. El tratamiento crónico con oleiletanolamida reduce drásticamente la ganancia de peso del animal en tratamientos subcrónicos. Estos efectos periféricos parece que alcanzan el sistema nervioso central a través de los circuitos del sistema nervioso autónomo, como demuestra la activación selectiva de los núcleos paraventricular y del tracto solitario observada mediante estudios de marcaje de la inducción del gen de expresión temprana c-fos. Esta acción periférica de la OEA desaparece en animales carentes del receptor PPAR $\alpha$ . Como se muestra en la Figura 3, la delección selectiva de este receptor suprime la capacidad anorexígena de la OEA

### Acción coordinada de las aciletanolamidas: papel en la regulación metabólica

El hecho de que ambas aciletanolamidas (AEA y OEA) procedentes de un mismo tipo de precursor lipídico produzcan efectos opuestos, induce a pensar que ambos transmisores actúan conjuntamente como un mecanismo dual de regulación de la ingesta. El hecho de que la síntesis de ambos compuestos se regule por la ingesta de comida apoya aún más esta hipótesis. Podemos proponer al sistema anandamida/oleiletanolamida como un nuevo sensor de saciedad intraingesta, tal y como se describe en la Figura 4. La liberación de AEA en plasma y territorio espláncnico se promueve por el ayuno prolongado, suprimiéndose la liberación de OEA. Con la llegada de alimento al tubo digestivo, se promueve la liberación de OEA, mientras se suprime la de anandamida. El resultado es un balance apetito-ingesta ajustado a la presencia de nutrientes en tubo digestivo y plasma sanguíneo. Estudios experimentales desarrollados en nuestro laboratorio han demostrado que existe una sinergia entre la OEA

**Figura 4.** El sistema anandamida / oleiletanolamida (AEA/OEA) actúa como un regulador dual del apetito y el balance energético. En ayuno se activa la liberación de AEA y se bloquea la de OEA, mientras que tras la ingesta ocurre lo contrario. El balance AEA/OEA determina el apetito y el acúmulo de recursos en tejido adiposo. La actuación de AEA/OEA se produce a través del sistema nervioso periférico, pero coordinado con el control hipotalámico/central



administrada farmacológicamente y el bloqueo de los receptores cannabinoides derivado de la administración de SR141716A, lo que abre nuevas perspectivas terapéuticas de los trastornos de ingesta, quizá más fisiológicas que la mera administración de OEA o de antagonistas de la marihuana. Dado que el sistema endocannabinoides-receptor CB1/OEA-receptor PPAR $\alpha$  es un potente regulador de los procesos motivacionales, es posible que este dúo se extienda a otros procesos en los que intervengan las señales de refuerzo<sup>5,20</sup>.

Por último, el hecho de que la liberación de la OEA se produzca asociada a la de cuerpos cetónicos durante el ayuno, nos hizo pensar que la OEA podría regular el metabolismo. La administración crónica de OEA produjo pérdida de peso, lo que hacía pensar que podrían existir efectos metabólicos adicionales. Los datos obtenidos en nuestro laboratorio indicaron que la administración crónica de OEA disminuyó los triglicéridos plasmáticos, un efecto hipolipemiente similar al de los agonistas PPAR $\alpha$ , como los fibratos. Este hallazgo permitió descubrir el receptor de la OEA y confirmó que este compuesto no sólo regulaba el apetito sino que era capaz de redireccionar el metabolismo lipídico, y posiblemente el hidrocarbonado, para facilitar recursos en periodos de carestía o afrontar las adaptaciones metabólicas tras la ingesta posterior a largos periodos de ayuno. Se ha podido comprobar que la OEA se produce en adipocitos tras la estimulación del receptor beta-adrenérgico 3, y que bloquea la incorporación de ácidos grasos y a triglicéridos y la captación de glucosa por los adipocitos. De hecho, estudios en nuestro laboratorio demuestran que la inducción de hígado graso tras la administración de alcohol se bloquea en animales tratados con esta aciletanolamida, que es capaz de reducir la hiperlipemia asociada a tratamientos crónicos con alcohol o la esteatosis hepática inducida por tratamiento con alcoholes alifáticos (Tablas 1 y 2).

**Tabla 1.** Efectos de la OEA (20 mg/kg, i.p, 45 minutos antes del tratamiento con alcohol) sobre los triglicéridos plasmáticos en ratas wistar, tratadas con alcohol etílico (2 gr/kg i.p, dos veces diarias durante 14 días)

Vehicle	165 ± 26
OEA	129 ± 24
ETOH	238 ± 34
ETOH+OEA	180 ± 39

**Tabla 2.** Efectos de la OEA sobre la esteatosis hepática inducida por propileno glicol. Prop, propilenglicol 50 mg/kg ip 12 días; OEA, oleiletanolamida 5 mg/kg 12 días; PF, animales de alimentación pareada tratados con OEA. Datos son el % animales que exhiben esteatosis mínima severa

	Ausencia	Mínima	Moderada	Grave
Control	100	0	0	0
Prop	0	12,5	62,5	25
Prop + OEA	37,5	50	12,5	0
Prop + PF	0	10	30	60

Todos estos datos posicionan a las aciletanolamidas en la encrucijada de patologías tan graves como la obesidad, la arteriosclerosis, la diabetes o las hiperlipemias, ofreciendo un nuevo campo de investigación cuyos orígenes podemos buscarlos en los primeros testimonios escritos sobre la farmacopea del *cannabis*, allá por el año 2500 A.C.

## Bibliografía

- Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003Nov;4(11):873-84. Review.
- Howlett AC. Pharmacology of cannabinoid receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:607-633.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992;258:1946-9.
- Calignano A, La Rana G, Piomelli D. Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitylethanolamide. *Eur J Pharmacol* 2001;419:191-8.
- Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Gomez R, Escuredo L, Nava F, Fu J, et al. An anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature* 2001Nov;414(6860):209-12.
- Fu J, Gaetani S, Oveisi F, Lo Verme J, Serrano A, Rodríguez De Fonseca F, et al. Oleylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR-alpha. *Nature* 2003Sep;425(6953):90-3.
- Okamoto Y, Morishita J, Tsuboi K, Tonai T, Ueda N. Molecular characterization of a phospholipase D generating anandamide and its congeners. *J Biol Chem* 2003 Nov [Epub ahead of print].
- Cadas H, Di Tomaso E, Piomelli D. Occurrence and biosynthesis of endogenous cannabinoid precursor, N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine, in rat brain. *J Neurosci* 1997;17:1226-42.
- Cadas H, Gaillet S, Beltrano M, Venance L, Piomelli D. Biosynthesis of an endogenous cannabinoid precursor in neurons and its control by calcium and cAMP. *J Neurosci* 16:3934-42.
- Cravatt BF et al. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature* 1996; 384:83-7.
- Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 21:521-8.
- Giuffrida A, Rodríguez de Fonseca F, Piomelli D. Quantification of bioactive acylethanolamides in rat plasma by electrospray mass spectrometry. *Anal Biochem* 2000Apr;280(1):87-93.
- Glass M, Northup JK. Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol Pharmacol* 1999; 56:1362-9.
- Howlett AC. Pharmacology of cannabinoid receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:607-33.
- Ahern GP. Activation of TRPV1 by the satiety factor oleoyl-ethanolamide. *J Biol Chem* 2003 Aug;278(33):30429-34. Epub 2003 May 21.
- Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, Freund TF, Katona I, Sensi SL, et al. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Aug;99(16): 10819-24. Epub 2002 Jul 22. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci USA* 2002Oct;99(21):13961.
- Stella N, Piomelli D. Receptor-dependent formation of endogenous cannabinoids in cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 2001 Aug; 425(3):189-96.
- Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *TIPS* 2000;21:218-24.
- Rodríguez de Fonseca F, Navarro M. (Editores) Neurobiology of Cannabinoid Transmisión. *Volumen especial de Neurobiology of Disease* 1998;5:379-551.
- Gomez R, Navarro M, Ferrer B, Trigo JM, Bilbao A, Del Arco I, et al. A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci* 2002Nov;(21):9612-7.
- Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001 Apr;410(6830):822-5.
- Kersten S, Desvergne B, Ahl W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000;405:421-4.
- Ip, E, Farrell G, Robertson G, Hall P, Kirsch R, Leclercq I. Central role of PPARalpha-dependent lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2003;38:123-32.
- Williams CM, Kirkham TC. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 1999;143:315-7.
- Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa GL. Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 1998;63(8):PL113-7.