

2020-03-24

El sistema endocannabinoide y su relación con el glaucoma, implicaciones terapéuticas: revisión de tema

Nicoll Andrea Márquez Buitrago

Universidad de La Salle, Bogotá, nicoll97@hotmail.es

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/svo>



Part of the [Eye Diseases Commons](#), [Optometry Commons](#), [Other Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Commons](#), and the [Vision Science Commons](#)

Citación recomendada

Márquez Buitrago NA. El sistema endocannabinoide y su relación con el glaucoma, implicaciones terapéuticas: revisión de tema. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul*. 2020;(2): 65-78. doi: <https://doi.org/10.19052/sv.vol17.iss2.7>

This Artículo de Investigación is brought to you for free and open access by the Revistas científicas at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular* by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

El sistema endocannabinoide y su relación con el glaucoma, implicaciones terapéuticas: revisión de tema*

The Endocannabinoid System and its Relationship to the Glaucoma. Therapeutical Implications: A Thematic Review

NICOLL ANDREA MÁRQUEZ BUITRAGO*

Recibido: 29 de julio de 2019. Aprobado: 16 de octubre de 2019. Versión Online First: 16 de marzo de 2020


RESUMEN

Introducción: el glaucoma es una de las principales causas de ceguera legal en el mundo; es la enfermedad neurodegenerativa retiniana más prevalente. Los tratamientos estándar se limitan a reducir la presión intraocular, por lo que se requieren nuevas alternativas terapéuticas. Los cannabinoides, además de reducir la presión intraocular, muestran actividad neuroprotectora contra la serie de vías hostiles que desencadena la apoptosis ganglionar. **Objetivo:** describir la aplicación del sistema cannabinoide en la fisiopatología del glaucoma. **Métodos:** el acceso de la información se realizó mediante las bases de datos científicas como Medline, Science Direct y Pubmed, con un intervalo de tiempo entre 1990 y 2018. Para clasificar la calidad de la información se hizo uso de una matriz sistemática conocida CEBM (Evidence-Based Medicine). **Resultados:** se encontró que a través de los receptores cannabinoides CB1 acoplados a proteínas G, se repercute de manera directa sobre la estimulación de receptores $\alpha 1$ y $\alpha 2$, lo que disminuye la producción y aumenta el drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular y la vía uveoescleral. Además inhibe receptores de glutamato de N-metil-D-aspartato que inducen la liberación masiva de glutamato, la producción de la enzima óxido nítrico sintasa y la endotelina 1. **Conclusión:** el tratamiento con cannabis puede considerarse como un método novedoso para controlar el glaucoma, ya que presenta buena tolerancia tras su aplicación tópica en ensayos clínicos; también ejerce control en las reacciones dañinas de los radicales libres, estimula la microcirculación neuronal y regula la hipoxia retiniana.

Palabras clave: cannabis, glaucoma, glutamato, humor acuoso, neuroprotección, receptores cannabinoides (CB1 y CB2).

* Artículo de revisión.

** Estudiante de Optometría de décimo semestre en la Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. ✉ nicoll97@hotmail.es

 <https://orcid.org/0000-0003-4015-0997>

Cómo citar este artículo: Márquez Buitrago NA. El sistema endocannabinoide y su relación con el glaucoma, implicaciones terapéuticas: revisión de tema. Cienc Tecnol Salud Vis Ocul. 2019;17(2):65-78. <https://doi.org/10.19052/sv.vol17.iss2.7>



ABSTRACT

Introduction: Glaucoma is one of the main causes of legal blindness in the world: it is the most prevalent neurodegenerative retina disease. Standard treatments just consist in reducing the intraocular pressure. Therefore, new therapeutic alternatives are required. In addition to reduce the intraocular pressure, cannabinoids show a neuroprotective activity against a series of hostile ways leading to the ganglion apoptosis. **Objective:** To describe the application of the cannabinoid system in the glaucoma physiopathology. **Methods:** The information was gathered from scientific databases such as Medline, Science Direct and Pubmed, covering the term from 1990 to 2018. A well-known systematic matrix, CEBM (Evidence-Based Medicine), was used to classify the quality of the information. **Results:** It was found that G-protein-coupled cannabinoid receptors CB1 affect directly the α 1- and α 2- receptor stimulation. This decreases the production while increases the aqueous humour drainage through the trabecular meshwork and the uveoscleral flow. In addition, this inhibits the glutamate receptors for N-methyl-D-aspartate inducing the massive liberation of glutamate, the production of the enzyme nitric oxide synthase and the endothelin 1. **Conclusion:** Cannabis treatment can be considered as an innovative method to manage the glaucoma as it shows good tolerance after the topic application in clinical essays. It also allows controlling the harmful reactions caused by free radicals, stimulates the neuronal micro-circulation and regulates the retina hypoxia.

Keywords: cannabis, glaucoma, glutamate, aqueous humour, neuroprotection, cannabinoid receptors (CB1 and CB2).

INTRODUCCIÓN

Esta revisión presenta información basada en la evidencia científica sobre las características y la acción terapéutica de la planta medicinal conocida como *cannabis* en el tratamiento del glaucoma. La reducción de la presión intraocular (PIO) se conoce como el único factor modificable en el tratamiento de este trastorno. Por consiguiente, es necesaria la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que respondan más allá de este factor, pues la estimulación de receptores cannabinoides acoplados principalmente a proteínas G, además de disminuir la producción y aumentar el drenaje del humor acuoso, mejora el daño neuronal óptico, promueve la microcirculación neural y la supresión de la apoptosis y de las reacciones de radicales libres dañinos, entre otros mecanismos que permiten la progresión del daño glaucomatoso (1,2). Por eso se debe propender hacia la efectividad de fármacos o a la búsqueda de herramientas terapéuticas complementarias, pues son pocas las enfermedades oculares en las que se ha documentado el uso de estas terapias, que tienen una prevalencia del 5 al 14 % para el glaucoma (3).

De esta forma, en este artículo se aporta información pertinente sobre los tratamientos actuales, además del sistema endocannabinoide ocular y su mecanismo de interacción con cannabinoides exógenos. Así mismo, se toma en consideración las propiedades de la planta del cannabis, que son respaldadas por diversos estudios *in vitro*, en animales y ensayos clínicos, que muestran su actividad antiinflamatoria, antioxidante, antialérgica, antitumoral y neuroprotectora en la comprensión de la patología. Esos atributos han sido utilizados desde la antigüedad sin consecuencias perjudiciales o efectos secundarios en la salud ocular, y debido a su baja toxicidad son seguros y bien tolerados (4).

Aparte de los estudios experimentales, se revisó la biodisponibilidad de los cannabinoides y sus posibles efectos adversos en la aplicación tópica, de acuerdo con la literatura científica actual. Por eso el valor diferencial de este artículo radica en la importancia de informar nuevas dianas terapéuticas como el cannabis frente a otros fármacos actuales empleados en relación con la enfermedad.

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera legal en el mundo; es la enfermedad neu-

rodegenerativa retiniana más prevalente (1). En la mayoría de los individuos, los cambios estructurales en el nervio óptico y en el campo visual están determinados por el nivel de la PIO y por la resistencia de los axones del nervio óptico, que si no son lo suficientemente compactos se induce a la atrofia y en consecuencia a la muerte de las células ganglionares de la retina (5). La apoptosis de estas células trae consigo un aumento en la producción de radicales libres, tal como la neurotoxicidad de óxido nítrico y la excitotoxicidad mediada por el glutamato, hechos que incrementan el avance y la progresión de la enfermedad.

Con respecto a los fármacos utilizados para el tratamiento del glaucoma, los más empleados son las gotas, cuya vía de administración tópica interviene ya sea reduciendo la producción de humor acuoso o aumentando su flujo de salida. Esto con el fin de regular el nivel de la PIO, que está determinado por el equilibrio que existe entre la producción y la eliminación del humor acuoso, a través de la malla trabecular en un 90 %, pues el porcentaje restante es drenado por medio de la vía uveoescleral (5).

Sin embargo, el uso prolongado de los medicamentos tópicos empleados frecuentemente para el tratamiento del glaucoma puede traer consigo efectos secundarios como aumento de la pigmentación del iris y de la piel del párpado, hipertriquiasis, visión borrosa, queratitis, uveítis anterior, hiperemia conjuntival en el caso de los análogos de prostaglandinas, que aumentan el drenaje uveoescleral. El uso de betabloqueadores, cuya función es reducir la producción de humor acuoso, según los reportes, puede generar irritación, anestesia corneal, queratitis punteada y alergia ocular, medicamentos que además están contraindicados en pacientes con asma, bronquitis, enfisema y diabetes. En el caso de los agentes alfaadrenérgicos, que disminuyen la producción del acuoso y potencian la vía alterna como la uveoescleral, se suele encontrar conjuntivitis folicular, ojo seco, retracción del párpado, dermatitis, miosis

y edema palpebral. Finalmente, los agentes parasimpaticomiméticos, que aumentan el drenaje trabecular, producen pupilas mióticas que pueden traer consigo la presencia de sinequias posteriores, además de epifora, miopía, cambio en la sensibilidad retiniana, lo que provoca anomalías en la visión del color y el desarrollo de catarata (5,6), que dan como resultado consecuencias fatales para la visión y la salud ocular con el paso del tiempo.

Si el tratamiento tópico no es suficiente para controlar la PIO al nivel requerido, el médico oftalmólogo iniciará tratamiento con medicamentos orales que tendrán mayores efectos secundarios a nivel sistémico o que en algunos casos están contraindicados (6). En el caso de los pacientes que no toleran los medicamentos o en los que no se tienen los resultados esperados, se acude a la cirugía (trabeculectomía, implante de válvula Ahmed), cuyas complicaciones pueden incluir infección, sangrado, persistencia de la hipertensión ocular, así como el aumento en la progresión o desarrollo de cataratas (6).

Con el fin de dar un conocimiento más amplio e introducir en la terapéutica ocular una alternativa basada en el uso de las plantas medicinales diferentes al uso convencional de diversos medicamentos, el objetivo principal de esta investigación es describir la aplicación del sistema cannabinoide en la fisiopatología del glaucoma. De dicho sistema se ha demostrado, mediante experimentos, su efecto hipotensor y neuroprotector debido a la activación de receptores cannabinoides (CB1 y CB2) que se localizan en la zona ocular en el epitelio corneal, el epitelio ciliar, la malla trabecular, el canal de Schlemm, los vasos sanguíneos del cuerpo ciliar, el músculo ciliar, el segmento externo de los fotorreceptores, la capa plexiforme, tanto interna como externa, hasta la capa de células ganglionares de la retina y arterias oftálmicas de la retina, en bovinos, ratas y humanos; estas son estructuras implicadas en la patología del glaucoma, lo que ayuda a explicar la propiedad antiglaucoma de los cannabinoides (1,7).

MÉTODOS

Se recopiló información asociada al uso terapéutico de la planta cannabis a escala general y ocular en el tratamiento del glaucoma. Para esto se realizó una revisión de tema que comprendió el acceso de la información a través de las bases de datos científicas como Medline, Science Direct, Pubmed y Embase, con un intervalo de tiempo entre 1998 y 2018. Para la obtención de artículos científicos relevantes se utilizaron los siguientes términos de búsqueda en inglés: “therapeutic potential of cannabis”, “cannabinoids”, “neuroprotection in glaucoma”, “oxidative stress in glaucoma”, “excitotoxicity”, “cannabinoids: from intraocular pressure”. En español se emplearon los términos “cannabis” y “glaucoma”.

Posteriormente se realizó la selección y síntesis de la mejor evidencia científica disponible encontrada, para así dar respuesta al objetivo general y a la pregunta de investigación del presente artículo. Se encontró un total de 291 artículos, de los cuales finalmente se incluyeron 46. Dentro de los criterios de selección se tuvieron en cuenta ensayos clínicos con pacientes o estudios en animales con glaucoma de ángulo abierto y que recibieron tratamiento con cannabis natural o sintético. También se incluyeron revisiones sistemáticas sobre el tema. Los artículos con clara definición de los grupos comparados o sin medición objetiva de las exposiciones fueron excluidos.

Para clasificar la calidad de la información, se hizo uso de una matriz explícita conocida CEBM (Evidence-Based Medicine) (8). La categorización de cada uno de los documentos se presenta en la tabla 1.

Los estudios incluidos, como los ensayos clínicos en los que participaron seres humanos, se adhirieron a la declaración del Helsinki de 1975 y revisada en 2013, con base en la fecha de su publicación. No se encontraron textos correspondientes a las tipologías documentales de práctica clínica (“todos o ninguno”), revisión sistemática de estudios de

cohortes, revisión sistemática de estudios de casos y controles con nivel de evidencia 1c, 2a, 3b, respectivamente. Además de esto, se emplearon otros recursos útiles para la revisión, como libros con registro ISBN relacionados con el tema de interés, y las referencias se organizaron mediante el gestor bibliográfico Mendeley.

RESULTADOS

La Academia Americana de Oftalmología define glaucoma como una neuropatía óptica asociada con muerte progresiva de células ganglionares retinianas, pérdida de fibras nerviosas y del campo visual. Aquí la PIO tiene un papel fundamental en la patogenia, en la que se considera 21 mmHg como punto de corte, debido a que alrededor de un tercio de los pacientes puede tener daño glaucomatoso con PIO normal (2,5,6).

EL CANNABIS Y SU SISTEMA CANNABINOIDE OCULAR

La planta de cannabis, en su especie más conocida como *Cannabis sativa*, contiene metabolitos como el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CDB) y el Δ^9 -tetrahidrocannabivarin (THCV), compuestos que exhiben efectos farmacológicos en el sistema endocannabinoide, debido a la presencia de receptores cannabinoides (CB1 y CB2) en la zona ocular (9). La capacidad terapéutica del cannabis se basa en la existencia de un sistema endocannabinoide, que es una red de neurotransmisión, es decir, receptores CB1 y CB2 que son acoplados a proteínas G (9,10). Estos, situados en la superficie celular, inducen respuestas intracelulares a través de la activación de una proteína G, lo que los convierte en dianas farmacológicas que pueden ser estimuladas o inhibidas en sus procesos de transducción de señal (11).

Las proteínas G, que son reguladores enzimáticos específicos o de canales iónicos, utilizan la adenil ciclasa (AC), una enzima liasa que cataliza la conversión de ATP a AMPc. Las proteínas G bien pueden activar la enzima con el fin de ejercer

TABLA 1. Resumen de la selección bibliográfica incluida

NIVEL DE EVIDENCIA	TIPO DE ESTUDIO	TOTAL ARTÍCULOS ENCONTRADOS	AUTORES Y AÑO
1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados en animales y humanos	25	Pinar S, Rodríguez P, Vecino E (2011); Nucci C, et al. (2016); Rupal V, Tsai J, Kolko M (2013); Alhouayek M, Muccioli G (2014); Nguyen D, Hee R, Chung K (2015); Stephen A (2016); Baggelaar M, Maccarrone M, Stelt M (2018); Jackson S, Lara T, Pryce C, Baker D (2005); Maurya N, Kumar B (2018) Nuutinen T (2018); Jaramillo P, Pradilla L, Bracho Y, Silva F (2005); Despina K et al. (2016); Snider N, Walker V, Hollenberg P (2010); Guindon J, Hohmann A (2010); Sagar D, et al. (2009); Jarvis S, Rassmussen S, Winters B (2017); Sánchez J, García M (2012); Kokona D, et al. (2016); Baltmr A, et al. (2010); Lawlor M, et al. (2018), Nucci C, et al. (2016); Pate W, Laine K, Jarvinen T (2002), Yazulla S (2008); Chrysostomou V, et al. (2013); Tomida I, Pertwee G, Azuara B (2004).
1B	Ensayo clínico aleatorizado en animales y humanos	13	Porcella A, Casellas P, Gessa GL, Pani L (1998); Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L. (2001); Hosseini A, et al. (2006); Pribasniq A, et al. (2015); Song Z, Slowey C (2000); Colasanti B (1990); Stamer D et al. (2001); Lu Q, Straiker A, Maguire G (2000); Liberatore F, et al. (2017); Zhang Q, et al. (2018); Glenna L, et al. (2007); Green K, Kearse C, McIntyre L (2001); Kearse C, Green K (2000).
2B	Estudio de cohortes	3	Chen J, et al. (2005); Panahi Y, Manayi A, Marjan N, Vazirian M (2017); Hingorani T, et al. (2012).
3B	Estudio de casos y controles	2	Stumpff F, et al. (2005); Chien F, Wang R, Mittag T, Podos S (2003).
5	Opinión de expertos basados en la fisiología	3	Yoanner P, et al. (2012); Manterola C, Asenjo C, Otzen T (2014); Bromfield S, McGwin G (2013).
Total	46		

A = extremadamente recomendable; B = recomendación favorable; C = recomendación favorable pero no concluyente.

Fuente: Manterola C, Asenjo C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Rev Chilena Infectol. 2014;31(6):705-18.

una estimulación en el receptor por medio de la proteína Gs (12), como sucede en los procesos ciliares del cuerpo ciliar, ya que actúan en los receptores $\beta 2$. Por lo tanto, la interacción entre el receptor $\beta 2$ y la proteína Gs activa la AC, lo que en consecuencia trae el aumento de AMPc en la célula. Este hecho da lugar a la producción y formación de humor acuoso (13). Por otro lado, inhibir la AC mediante la proteína Gi en la producción de AMPc disminuirá en la célula, evitando así la función del receptor (12).

Para estudiar y tratar el glaucoma es fundamental conocer la dinámica del humor acuoso en relación con la acción farmacológica y terapéutica hipotensora del cannabis en el ojo humano. Este hecho, en primera instancia, repercute de manera directa sobre la estimulación de las proteínas Gi que activan a receptores $\alpha 2$ adrenérgicos de los procesos ciliares, lo que impide la activación de la AC y la elevación de AMPc (14,15), disminuye la producción y aumenta el drenaje del humor acuoso.

Por otra lado, existen receptores $\alpha 1$ en la malla trabecular vinculados a una proteína Gq/11, que son agonistas cannabinoide, para la relajación del músculo liso mediante la subsiguiente activación de fosfolipasa C, que hidroliza fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) a diacilglicerol y a inositol trifosfato (IP₃) (16), con el objetivo de que la red, un tejido de aspecto esponjoso, localizado en el ángulo iridocorneal, drene el humor acuoso desde la cámara anterior hasta la circulación venosa (17). Por eso el tratamiento, ya sea con cannabis natural o sintético, es ideal para glaucoma de ángulo abierto.

Ahora bien, el sistema endocannabinoide, además de los receptores (CB1 y CB2) ya mencionados, incluye moléculas como la N-araquidonoiletanolamida o anandamida (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), que son lípidos naturales que comprenden ligandos endógenos. Es decir, son neurotransmisores que el organismo fabrica, y que afectan los receptores cannabinoide, de forma que producen efectos similares al TCH. Estos se

encuentran en todos los tejidos, pero están más prominentemente presentes en el cerebro (18). Los endocannabinoides descritos son derivados del ácido araquidónico. Se dividen en amidas y ésteres. Estos se sintetizan e hidrolizan a través de distintas vías: por un lado, la N-araquidonilfosfatidiletanolamina, que es la amida del ácido araquidónico, y un fosfolípido precursor de entidad menor para AEA es sintetizado por medio de la enzima fosfolipasa D selectiva (NAPE-PLD); posteriormente, la AEA es hidrolizada por enzimas como el ácido graso amida hidrolasa (FAAH), el ácido graso amida hidrolasa-2 (FAAH-2) y la N amidasa ácido-acetanolamina (NAAA) para producir etanolamina y ácido araquidónico (9). Además de la hidrólisis secundaria a la acción de la FAAH, la AEA se metaboliza por medio de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa (19).

Por otra parte, el éster endocannabinoide 2-AG, cuya biosíntesis se da a través de la vía alternativa, da como resultado el diacilglicerol generado por la actividad de fosfolipasa C. Seguidamente la lipasa de diacilglicerol sintetiza el monoacilglicerol (20),

que es hidrolizado por la lipasa monoacilglicerol (MGL), que junto con otras enzimas hidrolasas como ABHD6 y ABHD12 degradan el componente en glicerol, con lo cual se controla la acumulación y la eficacia de 2-AG en los receptores de cannabinoides (21). En la figura 1, se ilustran las vías ya descritas de los endocannabinoides junto con sus enzimas metabolizadoras.

La enzima ácido graso amida hidrolasa (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MGL) junto con la ciclooxigenasa-2 (COX-2) controlan el nivel celular de los cannabinoides endógenos en el ojo (22). Así, la AEA y el 2-AG son derivados del ácido araquidónico (23). Como consecuencia, se metabolizan en las rutas de transformación, puesto que la enzima COX-2 puede metabolizar directamente AEA y 2-AG (20,22) a análogos de PG (prostaglandinas), a saber, ésteres de PG-glicerol (PG-G) para 2-AG y PG-etanolamidas (PG-EA) para AEA, que representan nuevos mediadores lipídicos en la inflamación, además de que se ha señalado un papel para la COX-2 en la resolución de la inflamación (24).

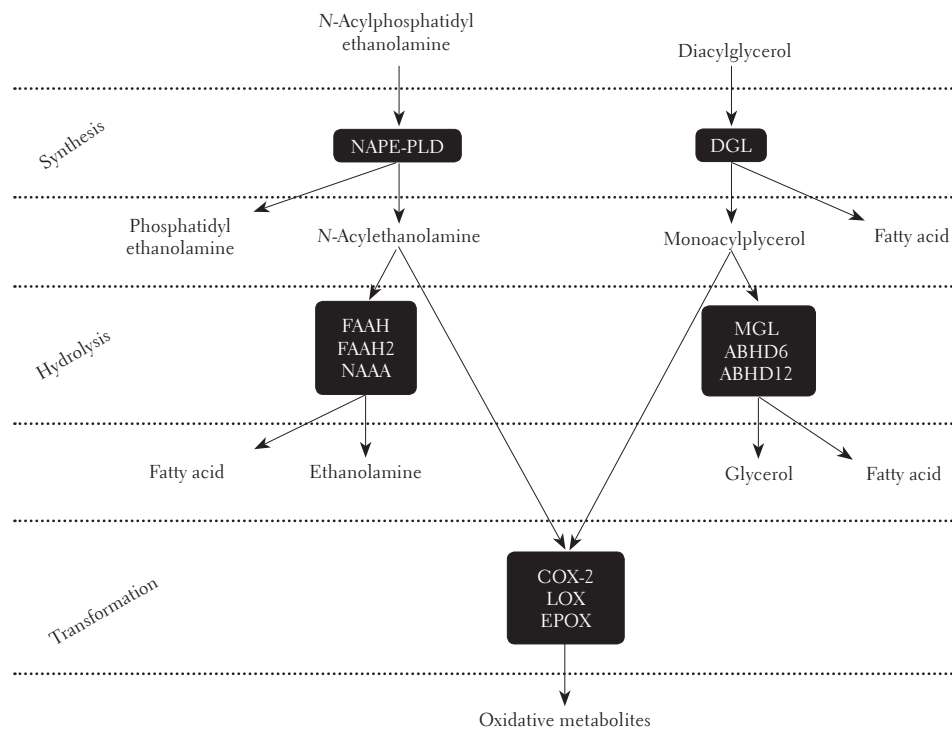


FIGURA 1. Vías de síntesis, hidrólisis y transformación de los endocannabinoides

Fuente: Alexander S. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry. 2016;64(4):157-66.

Los endocannabinoides 2-AG y AEA se forman a partir de fosfolípidos que contienen ácido araquidónico. 2-AG se forma con base en DAG por DGL α o DGL β , y se metaboliza mediante COX-2 para formar prostaglandinas por ABHD6 o MAG-L y producir ácido araquidónico. La producción de AEA se da a través de la conversión de NAPE por una vía de NAPE-PLD. Una vez formada, la AEA se descompone por NAAA o FAAH para formar ácido araquidónico u ocasionalmente por COX-2 para formar prostamidas. El ácido araquidónico se puede sintetizar a través de la fosfolipasa A2 (PLA₂) a partir de fosfolípidos, y también se descompone por la COX-2, formando prostaglandinas. Además, el ácido araquidónico se puede volver a convertir en fosfolípido (25,26). Las líneas discontinuas indican la ruta de varios pasos; las líneas grises indican una vía débil (figura 2).

Se requieren agentes capaces de inhibir la enzima degradante MGL y FAAH como el OL-135 y URB597, en primer lugar, porque la AEA que posee efectos neuroprotectores es degradada por esta última enzima (19,25) y, en segundo lugar, porque la inhibición de FAAH consecuentemente produciría un bloqueo de la COX-2, con el fin de que esta no pueda metabolizar de forma directa AEA y 2-AG a prostaglandinas, etanolamidas. A pesar de que representan mediadores lipídicos en la inflamación, se prevendría la oxidación del ácido araquidónico, lo que inhibe o reduce en gran

parte la producción de citoquinas inflamatorias (20,24). Estas últimas se pueden vincular directamente con el aumento de la PIO y la isquemia retiniana con la pérdida de células ganglionares de la retina. Además, contribuyen al envejecimiento prematuro de la barrera hemato-retiniana interna, que proporciona un control sobre los componentes que atraviesan desde la sangre hasta la retina y viceversa (26).

Su alteración ocasiona una desregulación vascular y un incremento de la respuesta inflamatoria de moléculas como óxido nítrico y de la endotelina-1 (ET-1) —de las cuales se hablará más adelante— y otras como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas (IL), que se ha demostrado aumentan la muerte de las células ganglionares de la retina (10,26). Así pues, el sistema endocannabinoide consiste en una familia de lípidos naturales conocidos como endocannabinoides (AEA y 2-AG) junto con las enzimas que las degradan o transforman y, finalmente, los receptores cannabinoides (27).

MECANISMOS DE ACCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA

La activación de esta organización en tejido ocular desempeña un papel importante, pues trae consigo una amplia acción terapéutica evidenciada en

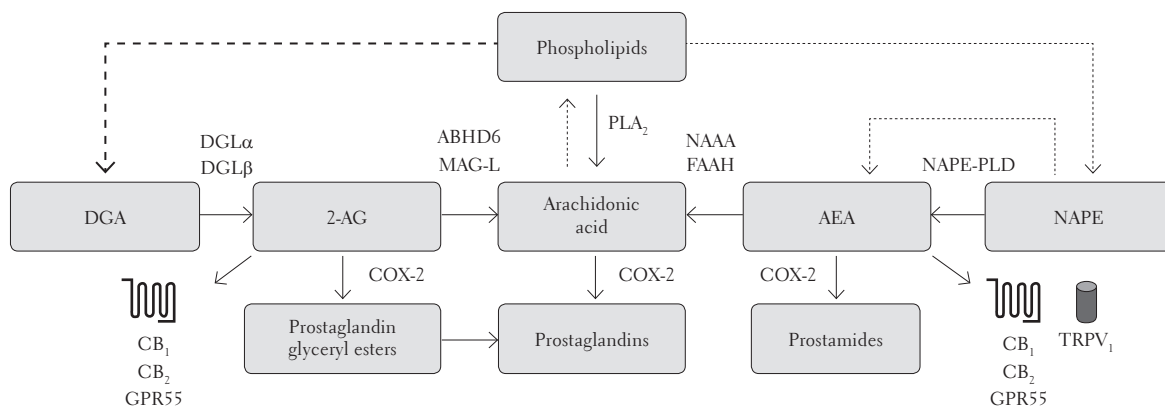


FIGURA 2. Visión general de la producción y metabolismo de los endocannabinoides AEA y 2-AG

Fuente: Cairns EA, Baldrige WH, Kelly ME. The endocannabinoid system as a therapeutic target in glaucoma. *Neural Plast.* 2016;(2016):9364091.

conejos, ratas, primates y humanos glaucomatosos, que incluyen la reducción de la PIO, ya que disminuye la secreción del humor acuoso (20,22,28). Esto puede explicarse por la unión de metabolito exógeno THC del cannabis a receptores como el CB1, que se encuentra asociado a la proteína Gi. Su interacción produce un conjunto de reacciones intracelulares, entre ellas la inhibición en la producción del AMPc (18,28).

Por otro lado, la aplicación tópica del WIN-55-212-2, un agonista sintético de CB1, en pacientes con glaucoma resistentes a terapias convencionales disminuyó en un 31 % la PIO en los primeros 60 minutos (28). En monos glaucomatosos perduró durante 5 días con un régimen de administración de 0,5 % dos veces al día, con lo cual el flujo del acuoso se redujo en un 18 % (29). En conejos la reducción máxima fue de $4,7 \pm 0,5$ mmHg a una dosis de 100 microgramos (30). En gatos se suministró THC a través de minibombas osmóticas Alzet y cánulas extraoculares de conexión, lo que produjo una disminución entre 4 y 7 mmHg (31). En un modelo de ratas se evidenció una reducción hasta en 47 % de $14,1 \pm 0,7$ a $6,6 \pm 0,2$ mmHg. La disminución se mantuvo sin el desarrollo de tolerancia; es decir que al administrarse de forma continuada el medicamento, no fue necesario aumentar la dosis para alcanzar el mismo efecto. No se observaron efectos psicotrópicos ni cambios en la presión arterial ni alteración de la frecuencia cardíaca. Tampoco hubo quemosis, inflamación o secreción conjuntival, opacidad corneal ni vascularización en ninguno de los grupos (32).

De la misma manera, la correspondencia entre los compuestos endógenos con receptores CB1 y CB2 sugiere una función importante en el desarrollo de esta neuropatía óptica con respecto a la regulación de la PIO, dado que AEA y 2-AG se encontraron en concentraciones considerablemente bajas en ojos de pacientes con glaucoma (33). Este hecho muestra la importancia de los endocannabinoides para mantener la homeostasis ocular.

Adicionalmente, la detección de AEA en la malla trabecular humana (3,08 pmol/g), los procesos ciliares (49,42 pmol / g) y los tejidos neurosensoriales retinianos (4,48 pmol/g) demuestran un papel fundamental de los endocannabinoides en el desarrollo del glaucoma, además del potencial terapéutico del cannabis en estructuras con receptores CB1, que contribuyen a la PIO, como los procesos ciliares (formación de humor acuoso) y la malla trabecular (eliminación del acuoso) (34). La presencia de un sistema endocannabinoide funcional en el ojo apoya el papel terapéutico del cannabis en la fisiología ocular. La presencia de receptores CB1, como se aprecia en la tabla 2, respalda la interacción de estos en el músculo ciliar, el cual se contrae para aumentar el flujo uveoescleral y reducir la producción de humor acuoso; actúa también en la malla trabecular y en el canal de Schlemm, lo que aumenta su dimensión y facilita el drenaje, y de esta forma regula la PIO (2,34).

MÁS ALLÁ DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR

Además de estar directamente relacionados con la neuroprotección y excitotoxicidad, por su parte, los receptores CB2 se encuentran en las células del epitelio pigmentario de la retina humana (22), en la capa de células ganglionares de la retina, la capa nuclear interna y los segmentos internos de las células fotorreceptoras en ratas (35), cuya activación ejerce un efecto inmunomodulador, puesto que controla la migración de la barrera hematorretiniana, inhibe la activación de microglías y modula los linfocitos que circulan en la sangre venosa (18,36).

El tratamiento con CDB proporciona neuroprotección, preservación de la barrera hematorretiniana y acciones antiinflamatorias (37). La muerte de las células ganglionares de la retina se caracteriza por desencadenar una serie de vías hostiles dentro de las cuales se encuentra el estrés oxidativo, la isquemia retiniana aguda y la excitotoxicidad, lo que potencializa el daño de la neuropatía degenerativa (38).

TABLA 2. Marcaje con inmunohistoquímica de receptores CBI a nivel ocular

ESTRUCTURA	MARCAJE
Segmento anterior	
Epitelio corneal	+++++
Estroma corneal	-
Endotelio corneal	+++++
Malla trabecular	+++++
Epitelio trabecular	+++++
Canal de Schlemm	+++
Tracto uveal	
Borde anterior del iris	-
Estroma	-
Base del iris	-
Musculo ciliar	+++++
Epitelio ciliar no pigmentado	+++++
Epitelio ciliar pigmentado	-
Vasos sanguíneos en cuerpo ciliar	+++
Retina	
Coroides	-
Epitelio pigmentado de la retina	-
Segmentos externos de los fotorreceptores	+++++
Segmentos internos de los fotorreceptores	++++
Capa plexiforme externa	+++
Capa nuclear externa	++
Capa plexiforme interna	+++
Capa nuclear interna	+++
Capa de las células ganglionares de la retina	+++
Capa de fibras nerviosas	+++

-. Ausencia de marcaje; +: marcaje leve; ++: marcaje leve- moderado; +++: moderado; ++++: moderado-intenso; +++++: intenso.

Fuente: Stalker, citado en Pinar-Sueiroa S, Rodríguez-Puertas R, Vecino E. Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol. 2011;86(1):16-23.

La excitotoxicidad es un mecanismo de muerte neuronal generado por la sobreactivación de receptores de glutamato N-metil-D-asa (NMDA) y no-NMDA, que inducen la liberación masiva del aminoácido excitador glutamato en el espacio extracelular, lo que desencadena la apoptosis de las células ganglionares de la retina (39). Por eso la protección a estas células neuronales del daño que trae la muerte de los axones del nervio óptico al disminuir las concentraciones de glutamato puede considerarse como un enfoque novedoso para combatir el glaucoma; más aún cuando se considera que la neuropatía no se limita al ojo, si no que la extensión de la degeneración neuronal

se propaga por la vía visual, ya que el nervio óptico es un extracto de materia blanca del sistema nervioso central. Cualquier lesión afecta las células ganglionares a lo largo de su axón, lo que provoca cambios en quiasma, tracto óptico, núcleo geniculado lateral, dado que los axones terminan su recorrido aquí. También se han reportado lesiones en la corteza visual y radiaciones ópticas, hecho observado en primates y humanos con glaucoma temprano y tardío, por medio de resonancia magnética e histológicamente (2,40).

El deterioro de la barrera hematorretiniana puede causar un desequilibrio en las concentraciones de ET-1 (endotelina-1) en coroides y la retina, hecho que se correlaciona con el aumento de la caspasa-3, que a su vez provoca muerte en las células ganglionares de la retina (RGC). De manera similar, el aumento de ET-1 en los vasos sanguíneos y coroides induce una reducción de la perfusión ocular; como consecuencia, la baja cantidad de oxígeno da lugar a situaciones isquémicas, en las que puede producirse estrés oxidativo y facilita el TNF- α , que directamente ocasiona la muerte celular y también a través de la inducción de la COX-2. Además, el TNF- α puede causar deterioro en la capacidad de las células con la captación de glutamato, lo que lleva a la excitotoxicidad del glutamato (figura 3) (26).

Dentro del efecto neuroprotector de los cannabinoides clásicos como Δ^9 -THC, HU-211 y CBD se encuentra la inhibición en la liberación del glutamato, en la retina y en el sistema nervioso central, a nivel presináptico 2 y postsináptico (10). Por medio de la activación de los CB2 se protegen las neuronas de la muerte inducida por el aminoácido (39). Esto impide la activación de los receptores del glutamato, que llevan a un aumento de calcio intracelular y a la disminución en K⁺, que posteriormente activa la enzima óxido nítrico sintasa, la cual libera radicales de nitrógeno y en consecuencia ocasiona la muerte de las células ganglionares de la retina (41,42). De esta forma, se favorece el control de la excitotoxicidad neuronal, se mejoran los efectos neurodegenerativos colaterales de esta

enfermedad y se impide la pérdida de funcionalidad de las células de la retina.

La sobreproducción de glutamato induce al estrés oxidativo intracelular. Sin embargo, la propiedad antioxidante del cannabis provoca la supresión del óxido nítrico, puesto que inhibe la enzima óxido nítrico sintasa (22). En condiciones fisiológicas normales, la retina produce especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales libres. No obstante, factores como la enfermedad y la inflamación alteran este equilibrio entre generación y eliminación de radicales libres, como hidroxilo (OH \bullet), radicales hidropéroxido (HO $2\bullet$) y superóxido anión (O 2^-). De esta forma, se excede la capacidad antioxidante de las células ganglionares de la retina, lo que conduce a un aumento oxidativo celular, afecta la señalización celular y la regulación fisiológica del nervio óptico, y, en consecuencia, lleva al daño y al incremento de apoptosis. Esto facilita la progresión del glaucoma.

El estrés oxidativo también provoca daño en la malla trabecular, lo cual perjudica la salida de humor acuoso y conduce a una PIO elevada. Esto se confirma mediante diversos estudios en los que se encontraron marcadores elevados de estrés oxidativo en los tejidos oculares de glaucoma experimental en animales y pacientes con glaucoma (43,44).

Los cannabinoides también modulan la liberación de varios neurotransmisores en la retina, como la dopamina, el glutamato (GABA) y la noradrenalina. Además, su efecto neuroprotector también podría estar relacionado con su actividad antiinflamatoria ya descrita (15, 22,45), junto con la inhibición del factor de necrosis tumoral α y la eliminación del daño de los radicales libres (22,37,46). Estas cualidades terapéuticas del cannabis se deben al compuesto Δ 9-THC, CDB y Δ 9-THCV, que mejora el control de la excitabilidad neuronal y regula la plasticidad sináptica (46).

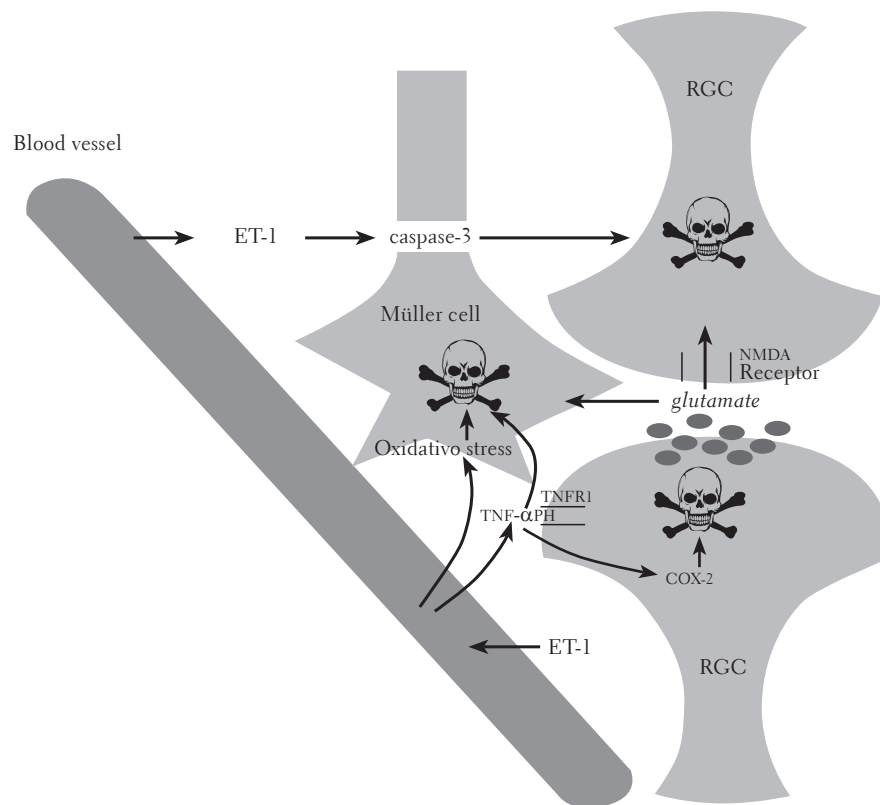


FIGURA 3. La excitotoxicidad en el glaucoma

Fuente: Vohra R, Tsai J, Kolko M. The role of inflammation in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(4):311-20.

LA APLICACIÓN TÓPICA DE CANNABINOIDES EN EL OJO

La aplicación tópica es la forma ideal de administración de los cannabinoides, ya que se minimizan los efectos secundarios y maximiza la dosis en el sitio de acción. Así mismo, hay que tener en cuenta su grado de solubilidad y la afinidad en las zonas corneal y conjuntival (47). Los extractos naturales como las formas sintéticas son altamente lipófilos con solubilidad acuosa media (47), es decir que favorecen la absorción en el tejido corneal, que es altamente lipófilo. En cuanto a la permeabilidad corneal, es decir, la capacidad que tiene la córnea de permitirle a un flujo de moléculas que la atraviese sin alterar su estructura interna, se encontró que para el WIN 55-212-2 fue dos veces mayor que para el THC. Ambas formulaciones incluyeron hidroxipropil betaciclodextrina con el fin de aumentar la solubilidad del fármaco (48).

Recientemente, diferentes excipientes —sustancias inactivas usadas para incorporar el principio activo— como ciclodextrinas o viscosantes, en orden de mejor a menos eficiente, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona, han demostrado mejorar la penetración corneal, además de aumentar el tiempo de contacto en la córnea de los cannabinoides (47,49). La biodisponibilidad del Δ^9 -THC natural y sintético se encuentra entre el 6 y el 40% cuando tiene administración en el ojo (22).

Algunos cannabinoides pueden influir en la PIO a través de un mecanismo mediado por prostaglandinas, puesto que la AEA de aplicación tópica se hidroliza a ácido araquidónico, que es un precursor de la vía COX de las prostaglandinas, lo que representaría un mecanismo alterno mediado por prostaglandinas a partir de moléculas de cannabis naturales o sintéticas (47,50).

Finalmente, el efecto de la vasodilatación de los cannabinoides se debe a la inhibición de la ET-1, un vasoconstrictor intrínseco (18,22), que participa

en el deterioro de la barrera hemato-retiniana en el aumento de la caspasa-3, lo que causa la muerte de las células ganglionares de la retina (26). El cannabis permite estimular la microcirculación neuronal y regular la hipoxia retiniana ocasionada por el aumento de ET-1 en vasos sanguíneos que inducen constricción y una disminución de la perfusión ocular, factor que contribuye al daño retiniano causado por el glaucoma (18,44). El efecto de vasodilatación, sin embargo, lleva a la aparición de hiperemia conjuntival (22).

Se revisaron estudios que examinan la utilidad de esta molécula en el tratamiento del glaucoma. Actualmente, se realizan más sobre su seguridad, y se hacen ensayos clínicos para determinar su eficacia farmacológica en el uso crónico (15).

CONCLUSIONES

La explotación del cannabis como aplicación farmacológica y terapéutica en el tratamiento del glaucoma a través de la modulación y del mecanismo de interacción de receptores cannabinoides acoplados a proteínas G, por medio de receptores α_1 y α_2 adrenérgicos en procesos ciliares y malla trabecular, respectivamente, según lo reportado por los estudios, puede reducir la hipertensión ocular, sin la evidencia de efectos secundarios psíquicos, sistémicos o tóxicos que atenten contra la salud ocular.

Esto es apoyado por la identificación histológica y la existencia de un sistema endocannabinoide en el ojo humano, dentro de los cuales se encuentran los cannabinoides endógenos, las enzimas para su síntesis y metabolismo y los receptores CB1 en retina, cuerpo ciliar, iris, procesos ciliares y malla trabecular. Esta distribución anatómica sugiere una influencia en el flujo y drenaje del humor acuoso en la vía trabecular como en la uveoescleral, factores que pueden ser mediados por cannabinoides endógenos y exógenos.

Ahora bien, la hidrólisis de los cannabinoides podría afectar las concentraciones de ácido

araquidónico, aun cuando se conoce que los endocannabinoides ejercen efectos antiinflamatorios por naturaleza propia, por lo que en la actualidad se está desarrollando la inhibición selectiva de la enzima de FAAH. Esto consecuentemente produciría un bloqueo de la COX para así prevenir la oxidación del ácido araquidónico, inhibiendo o reducido gran parte la producción de citoquinas inflamatorias, de las cuales algunas se vinculan directamente con el aumento de la PIO y la pérdida de células ganglionares de la retina.

No obstante, hay que tener en cuenta que el metabolismo cannabinoide tiene una relación directa con los análogos de prostaglandinas, puesto que al catabolizarse AG-2 y AEA por las vías de síntesis, hidrólisis y transformación se produce PGE2. Por eso se puede decir que los cannabinoides ejercen una doble acción hipotensora, primero como agonistas del receptor CB1 y, más adelante, al metabolizarse, continúan siendo activos al producirse prostaglandinas.

El papel para la COX-2 en la resolución de la inflamación es fundamental para la homeostasis. Por ello, dentro de las acciones de la planta cannabis se encuentra un efecto neuroprotector e inmunomodulador, las microglías, células inmunocompetentes, cuya función consiste en eliminar las células muertas, dañadas e inflamadas, producidas por cualquier proceso de degeneración celular como en el glaucoma. Son un blanco fundamental, por lo que la inhibición en la activación de la microglías, gracias a la estimulación de CB2, en el caso del nervio óptico, puede aumentar el número de células ganglionares de la retina supervivientes, lo que frena el progreso de la enfermedad.

Y eso no es todo: los cannabinoides también ofrecen protección directa contra el glutamato al controlar las cantidades excesivas del neurotransmisor liberado en la retina, resultado de la sobreestimulación de los receptores N-metil-D-asa (NMDA) y no-NMDA. Así mismo, median las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno al inhibir la enzima óxido

nítrico sintasa, lo cual mejora el control de la excitabilidad neuronal y regula la plasticidad sináptica. Además, es un contribuyente en la restauración y perfusión del flujo sanguíneo mediante la inhibición de la ET-1, un vasoconstrictor que induce la hipoxia en retina y nervio óptico.

El tratamiento con cannabis puede considerarse como un enfoque novedoso para controlar el glaucoma. Actualmente, la fase de desarrollo en la que se encuentra el medicamento es en un modelo de investigación en animales y fase I en humanos. La terapia dirigida a la PIO no suele ser suficiente para controlar la enfermedad, puesto que cada vez más estudios definen el glaucoma como una enfermedad neurodegenerativa, caracterizada por la serie de vías hostiles que desencadena la apoptosis ganglionar, dentro de las cuales se encuentra el estrés oxidativo, la isquemia retiniana aguda y la excitotoxicidad. Por este motivo, se requieren estrategias neuroprotectoras destinadas a prevenir, reducir o detener la pérdida de las células ganglionares de la retina. En este caso, los cannabinoides deben formar parte de más investigaciones relacionadas con la patología, para su desarrollo clínico, con el fin de garantizar su seguridad y eficacia en la vía de administración tópico ocular.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Derlly France Alfonso Vargas por su colaboración, orientación y apoyo en el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS

1. Pinar S, Rodríguez P, Vecino E. Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol. 2011;86(1):16-23.
2. Nucci C, Russo R, Martucci A, Giannini C, Garaci F, Floris R, et al. New strategies for neuroprotection in glaucoma, a disease that affects the central nervous system. Eur J Pharmacol. 2016;787:119-26.
3. Bromfield S, McGwin G. Use of complementary and alternative medicine for eye-related diseases and conditions. Curr Eye Res. 2013;38(12):1283-7.

4. Nuutinen T. Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*. *Eur J Med Chem.* 2018;157:198-228.
5. American Academy of Ophthalmology. *Glaucoma*. San Francisco: Elsevier; 2010.
6. Buettner H. Guía de la Clínica Mayo sobre visión y salud ocular. Madrid: Trillas; 2005. p. 83-100.
7. Porcella A, Casellas P, Gessa GL, Pani L. Cannabinoid receptor CB1 mRNA is highly expressed in the rat ciliary body: implications for the antiglaucoma properties of marihuana. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998;58(1):240-5.
8. Manterola C, Asenjo C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil Infectol.* 2014;31(6):705-18.
9. Stephen A. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;64(4):157-67.
10. Jackson S, Lara T, Pryce G, Baker D. Cannabinoids and neuroprotection in CNS inflammatory disease. *J Neurol Sci.* 2005;233(1):21-5.
11. Nguyen D, Hee R, Chung K. Structural mechanism of G protein activation by G protein-coupled receptor. *Eur J Pharmacol.* 2015;763(15):214-22.
12. Ronald Z, Duman E, Nestler J. Chapter 21-G proteins. En: Scott B, Siegel G, Bazan N, et al., editores. *Basic neurochemistry*. 8a. ed. Chicago: Academic Press; 2012. p. 411-22.
13. Garzón J. Principios básicos de la farmacología ocular. En: Triana G, Montaña S, Montaña A. *Farmacoterapia ocular*. Bogotá; Unisalle; 2011. p. 15-32.
14. Jaramillo P, Pradilla L, Bracho Y, Silva F. The endocannabinoid system and its relation with central obesity and metabolic syndrome: therapeutic implications. *Rev Col Cardio.* 2005;12(3):113-21.
15. Despina K, Panagiota C, Kounenidakis M, Fotini K, Thermos K. Endogenous and synthetic cannabinoids as therapeutics in retinal disease. *Neural Plast.* 2016;(2016):8373020. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8373020>
16. Stumpff F, Boxberger M, Krauss A, Rosenthal R, Meissner S, Choritz L, et al. Stimulation of cannabinoid (CB1) and prostanoid (EP2) receptors opens BKCa channels and relaxes ocular trabecular meshwork. *Exp Eye Res.* 2005;80(5):697-708.
17. Yoanner P, Ibraín D, Germán A, Fumero F, Darlen R, Sánchez L. Fisiología trabecular y glaucoma de ángulo abierto. *Rev Cubana Oftalmol.* 2012;25 (supl. 1):458-66.
18. Maurya N, Velmurugan BK. Therapeutic applications of cannabinoids. *Chem Biol Interact.* 2018;293:77-88.
19. Snider N, Walker V, Hollenberg P. Oxidation of the endogenous cannabinoid arachidonoyl ethanolamide by the cytochrome P450 monooxygenases: physiological and pharmacological implications. *Pharmacol Rev.* 2010;62(1):136-54.
20. Baggelaar M, Maccarrone M, van der Stelt M. 2-arachidonoylglycerol: a signaling lipid with manifold actions in the brain. *Prog Lipid Res.* 2018;71:1-17.
21. Pribasniq A, Mrak I, Grabner GF, Taschler U, Knittelfelder O, Scherz B, et al. α/β hydrolase domain-containing 6 (ABHD6) degrades the late endosomal/lysosomal lipid bis(monoacylglycerol)phosphate. *J Biol Chem.* 2015;290(50):29869-81.
22. Panahi Y, Manayi A, Marjan N, Vazirian M. The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy. *Biomed Pharmacother.* 2017;86:620-7.
23. Cairns E, Balldridge W, Hohmann A. The endocannabinoid system as a therapeutic target in glaucoma. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2016;8(6):403-21.
24. Alhouayek M, Muccioli G. COX-2-derived endocannabinoid metabolites as novel inflammatory mediators. *Trends Pharmacol Sci.* 2014;35(6):284-92.
25. Sagar D, Gaw AG, Okine BN, Woodhams SG, Wong A, Kendall DA, Chapman V. Dynamic regulation of the endocannabinoid system: implications for analgesia. *Mol Pain.* 2009;5:59.
26. Vohra R, Tsai J, Kolko M. The role of inflammation in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(4):311-20.
27. Jarvis S, Rassmussen S, Winters B. Role of the endocannabinoid system and medical cannabis. *J Nurse Pract.* 2017;13(8):525-31.
28. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L. The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur J Neurosci.* 2001;13(2):409-12.
29. Chien F, Wang R, Mittag T, Podos S. Effect of WIN 55212-2, a cannabinoid receptor agonist, on aqueous humor dynamics in monkeys. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(1):87-90.
30. Song Z, Slowey C. Involvement of cannabinoid receptors in the intraocular pressure-lowering effects of WIN55212-2. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292(1):136-9.
31. Colasanti B. A comparison of the ocular and central effects of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabigerol. *J Ocul Pharmacol.* 1990;6(4):259-69.
32. Hosseini A, Lattanzio FA, Williams PB, Tibbs D, Samudre SS, Allen RC. Chronic topical administration of WIN-55-212-2 maintains a reduction in IOP in a rat glaucoma model without adverse effects. *Exp Eye Res.* 2006;82(5):753-9.
33. Chen J, Matias I, Dinh T, Lu T, Venezia S, Nieves A, Woodward DF, Di Marzo V. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;330(4):1062-7.

34. Stamer D, Golightly SF, Hosohata Y, Ryan EP, Porter AC, Varga E, et al. Cannabinoid CB(1) receptor expression, activation and detection of endogenous ligand in trabecular meshwork and ciliary process tissues. *Eur J Pharmacol.* 2001;431(3):277-86.
35. Lu Q, Straiker A, Maguire G. Expression of CB2 cannabinoid receptor mRNA in adult rat retina. *Vis Neurosci.* 2000;17(1):91-5.
36. Sánchez AJ, García-Merino A. Neuroprotective agents: cannabinoids. *Clin Immunol.* 2012;142(1):57-67.
37. Kokona D, Georgiou P, Kounenidakis M, Kiagiadaki F, Thermos K. Endogenous and synthetic cannabinoids as therapeutics in retinal disease. *Neural Plast.* 2016;(2016):8373020.
38. Baltmr A, Duggan J, Shereen N, Salt M, Cordeiro F. Neuroprotection in glaucoma – Is there a future role? *Exp Eye Res.* 2010;91(5):554-66.
39. Liberatore F, Bucci D, Mascio G, Madonna M, Di Pietro P, Beneventano M, et al. Permissive role for mGlu1 metabotropic glutamate receptors in excitotoxic retinal degeneration. *Neuroscience.* 2017;363:142-9.
40. Lawlor M, Danesh-Meyer H, Levin LA, Davagnanam I, De Vita E, Plant GT. Glaucoma and the brain: trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(3):296-306.
41. Nucci C, Bari M, Spano A, Corasantini M, Baget G, Maccarrone M, Morrone LA. Potential roles of (endo)cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure control to neuroprotection. *Prog Brain Res.* 2008;173:451-64.
42. Pate W, Laine K, Jarvinen T. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther.* 2002;95(2):203-20.
43. Zhang Q, Wang W, Alantantuya, Dongmei, Lu ZJ, Li LL, Zhang TZ. Down-regulated miR-187 promotes oxidative stress-induced retinal cell apoptosis through P2X7 receptor. *Int J Biol Macromol.* 2018;120(1): 801-10.
44. Chrysostomou V, Rezanian F, Trounce IA, Crowston G. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(1):12-5.
45. Yazulla S. Endocannabinoids in the retina: from marijuana to neuroprotection. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(5):501-26.
46. Glenna L, Hee G, Jung J, Waataja S, Thayer A. Δ^9 -tetrahydrocannabinol protects hippocampal neurons from excitotoxicity. *Brain Res.* 2007;1128(1):61-9.
47. Tomida I, Pertwee G, Azuara B. Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(5):708-13.
48. Hingorani T, Gul W, Elsohly M, Repka A, Majumdar S. Effect of ion pairing on in vitro transcorneal permeability of a Δ^9 -tetrahydrocannabinol prodrug: potential. *J Pharm Sci.* 2012;101(2):616-26.
49. Kearse C, Green K. Effect of vehicle upon in vitro transcorneal permeability and intracorneal content of Delta9-tetrahydrocannabinol. *Curr Eye Res.* 2000;20(6):496-501.
50. Green K, Kearse C, McIntyre L. Interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and indomethacin. *Ophthalmic Res.* 2001;33(4):217-20.