

Conferencias y Simposios

SIMPÓSIO: Determinantes moleculares y metabólicos en la progresión de la prediabetes

Coordinadora: Alicia Jawerbaum

Sistema endocannabinoide y síndrome metabólico

María Eugenia Oliva

Laboratorio para el Estudio de Enfermedades Metabólicas Relacionadas con la Nutrición, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, (Argentina); Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La creciente prevalencia del síndrome metabólico (SM), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) representa un eje central en la fisiopatología de las enfermedades cardiometabólicas. En este contexto, la identificación de nuevos mecanismos regulatorios y potenciales blancos terapéuticos resulta de gran interés.

El sistema endocannabinoide (SEC) ha emergido como un regulador clave de la homeostasis metabólica. Actualmente, su comprensión ha evolucionado desde la visión clásica centrada en los receptores cannabinoides CB1 y CB2 hacia el concepto de endocannabinoidoma, una red compleja de mediadores lipídicos, enzimas de síntesis y degradación, y múltiples receptores que modulan procesos metabólicos e inflamatorios.

Los endocannabinoides más estudiados, anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG), participan en la regulación del balance energético, el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la función pancreática, la inflamación y el estrés oxidativo. La hiperactividad del SEC observada en la obesidad y el SM se asocia con aumento del apetito, expansión del tejido adiposo, resistencia a la insulina, dislipidemia y acumulación ectópica de lípidos en órganos metabólicamente activos como el hígado.

Además de CB1 y CB2, múltiples componentes forman parte de esta red funcional ampliada, incluyendo el receptor vanilloide tipo 1 (TRPV1), el receptor acoplado a proteína G tipo 55 (GPR55) y los receptores nucleares activados por proliferadores de peroxisomas alfa y gamma (PPAR α y PPAR γ). Estas vías participan en la regulación de la sensibilidad a la insulina, la lipogénesis, la oxidación de ácidos grasos y la respuesta inflamatoria. En este contexto, TRPV1 se asocia con la modulación del equilibrio energético y de la respuesta inflamatoria, contribuyendo a la regulación del estrés oxidativo en tejidos metabólicamente activos. CB2 se asocia principalmente con efectos inmunomoduladores, contribuyendo a la regulación de procesos inflamatorios en contextos metabólicos. En particular, la activación de CB1 favorece la lipogénesis hepática y la progresión de la MASLD, mientras que la modulación de PPAR α y otras vías del endocannabinoidoma puede contribuir a mejorar la β -oxidación, reducir el estrés oxidativo y atenuar la inflamación asociada a la disfunción metabólica. GPR55 ha sido propuesto como un receptor funcionalmente vinculado al endocannabinoidoma, con participación en procesos de señalización metabólica e inflamatoria.

La modulación del SEC y del endocannabinoidoma representa una estrategia terapéutica emergente para las enfermedades cardiometabólicas. Diversos cannabinoides y otros compuestos que actúan sobre esta red han mostrado resultados promisorios en modelos preclínicos de obesidad, diabetes y MASLD. Estos avances abren nuevas oportunidades para el desarrollo de terapias dirigidas a prevenir y tratar las complicaciones asociadas al SM.

Bibliografía

. Di Marzo V, Silvestri C. Lifestyle and metabolic syndrome: contribution of the endocannabinoidome. *Nutrients*. 2019;11(8):1956. doi:10.3390/nu11081956.

- . Dörnyei G, Vass Z, Juhász CB, Namisnyák P, Mózes MM, Pákáski M, Kálmán J, Kecskeméti V. Role of the endocannabinoid system in metabolic control processes and in the pathogenesis of metabolic syndrome: an update. *Biomedicines*. 2023;11(2):306. doi:10.3390/biomedicines11020306.
- . Iannotti FA, Di Marzo V. The endocannabinoidomes: pharmacological redundancy and promiscuity, and multi-kingdom variety of sources and molecular targets. *Pharmacol Rev*. 2025;77(3):520-589. doi:10.1124/pharmrev.124.000969.
- . Degraeve VM, Ingaramo P, Caltana L, et al. Cannabis oil prevents early hepatic fibrosis, inflammation and endothelial dysfunction in a sucrose-rich diet-induced MASLD model: role of cannabinoid receptors. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2026. doi:10.1159/000552533.

Palabras clave: sistema endocanabinoide; síndrome metabólico

SYMPOSIUM: Molecular and metabolic determinants in the progression of prediabetes

Coordinator: Alicia Jawerbaum

Endocannabinoid system and metabolic syndrome

María Eugenia Oliva

Laboratory for the Study of Nutrition-Related Metabolic Diseases, Faculty of Biochemistry and Biological Sciences, National University of the Littoral, Santa Fe, (Argentina); National Council for Scientific and Technical Research (CONICET), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

The increasing prevalence of metabolic syndrome (MetS), type 2 diabetes mellitus (T2DM), and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) represents a major challenge in the pathophysiology of cardiometabolic diseases. In this context, the identification of novel regulatory mechanisms and potential therapeutic targets has become a major focus of research. The endocannabinoid system (ECS) has emerged as a key regulator of metabolic homeostasis. Current understanding has evolved from the classical concept centered on cannabinoid receptors CB1 and CB2 to the broader concept of the endocannabinoidome, a complex network of lipid mediators, biosynthetic and degradative enzymes, and multiple receptors that regulate metabolic and inflammatory processes.

The best-characterized endocannabinoids, anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG), play important roles in the regulation of energy balance, glucose and lipid metabolism, pancreatic function, inflammation, and oxidative stress. Endocannabinoid system overactivity, commonly observed in obesity and MetS, is associated with increased appetite, adipose tissue expansion, insulin resistance, dyslipidemia, and ectopic lipid accumulation in metabolically active organs such as the liver.

In addition to CB1 and CB2, several other components are part of this expanded signaling network, including the transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1), the G protein-coupled receptor 55 (GPR55), and the peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma (PPAR α and PPAR γ). These signaling pathways participate in the regulation of insulin sensitivity, lipogenesis, fatty acid oxidation, and inflammatory responses. TRPV1 contributes to the regulation of energy homeostasis, inflammatory signaling, and oxidative stress in metabolically active tissues, whereas CB2 is primarily associated with immunomodulatory and anti-inflammatory effects. In contrast, CB1 activation promotes hepatic lipogenesis and the progression of MASLD, while modulation of PPAR α and other endocannabinoidome-related pathways may enhance fatty acid β -oxidation, reduce oxidative stress, and attenuate metabolic inflammation. GPR55 has also been proposed as a functional component of the endocannabinoidome involved in metabolic and inflammatory signaling.

Modulation of the ECS and the endocannabinoidome has emerged as a promising therapeutic strategy for cardiometabolic diseases. Cannabinoids and other compounds targeting this signaling network have shown encouraging results in preclinical models of obesity, type 2 diabetes, and MASLD. These advances provide new opportunities for the development of therapeutic approaches aimed at preventing and treating the metabolic complications associated with MetS.

Key words: endocannabinoid system; metabolic syndrome.