

Función del sistema endocannabinoide en la memoria, el reforzamiento, el autocontrol y el uso de sustancias: una revisión narrativa



Aline Ostos-Valverde^{1,✉}, Rodolfo Sánchez-Zavaleta^{2,✉}, Erika D. Téllez-Vega^{1,✉}, Alicia Aguilar-Dorado^{3,✉},
Andrea Herrera-Solís^{3,✉}, Alejandra E. Ruiz-Contreras^{1,✉}, Oscar E. Prospéro-García^{1,✉}

¹ Facultad de Psicología. Coordinación de Psicobiología y Neurociencias. Unidad de Investigación en Psicobiología y Neurociencias. Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Departamento de Investigación Clínica y Epidemiológica, Centros de Integración Juvenil, México.

³ Subdirección de Investigación Biomédica. Laboratorio Efectos Terapéuticos de los Cannabinoides, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México.

RESUMEN

Introducción: las funciones del sistema endocannabinoide (SeCb) se extienden desde el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico, hasta los sistemas cardiovascular, endocrino, inmunológico, óseo y reproductivo, por lo que está involucrado en diversos procesos fisiológicos, incluidos los cognitivos. **Objetivo:** describir la función del SeCb en estructuras cerebrales involucradas en la regulación de procesos cognitivos de memoria, reforzamiento y autocontrol, con el fin de comprender el impacto que podría tener su disfunción en dichos procesos y en el uso de sustancias de abuso. **Método:** se realizaron búsquedas en PubMed enfocadas en el SeCb y su implicación en la memoria, reforzamiento, autocontrol y uso de sustancias, que abarcaron el periodo de 1990 a 2024. **Resultados:** el SeCb regula la función del hipocampo, influye en la memoria declarativa, espacial y contextual. Con la modulación de los ganglios basales regula la memoria no declarativa, y su acción sobre la amígdala regula la memoria relacionada con eventos adversos. En la corteza prefrontal, interviene en procesos como la memoria de trabajo, el autocontrol y la toma de decisiones. Su presencia en el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal medial contribuye a la modulación de la motivación y el reforzamiento, por lo que participa en la gratificación inducida por sustancias. **Discusión y conclusiones:** la disfunción del SeCb puede manifestarse a través de síntomas que, en la práctica clínica, suelen pasar inadvertidos debido a la limitada consideración de sus funciones en la evaluación psiquiátrica. Este hecho subraya la necesidad de ampliar el marco conceptual sobre el papel del SeCb en la regulación de procesos cognitivos y emocionales.

Palabras clave: sistema endocannabinoide, memoria, reforzamiento, toma de decisiones, autocontrol.

Autor de correspondencia:

Alejandra E. Ruiz-Contreras. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Psicología, Coordinación de Psicobiología y Neurociencias, Unidad de Investigación en Psicobiología y Neurociencias, Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva, Av. Universidad 3004, Col. Copilco-Universidad, Coyoacán, C.P. 03501, CDMX. Correo electrónico: aleruiz@unam.mx

Recibido: 3 de julio de 2025

Aceptado: 5 de enero de 2026

Publicación web: 3 de marzo de 2026

ABSTRACT

Introduction: the functions of the endocannabinoid system (ECS) extend from the central nervous system (CNS) and peripheral nervous system to the cardiovascular, endocrine, immune, skeletal, and reproductive systems; therefore, it is involved in many physiological processes including those related to cognition. **Objective:** this review aims to explain the role of the ECS in brain regions that control memory, learning, reinforcement and self-control, to understand the impact that its dysfunction could have on these processes and in the abuse of substances. **Method:** searches focused on ECS and its involvement in memory, reinforcement, self-control, and substance use were conducted in PubMed, covering a period from 1990 to 2024. **Results:** the ECS regulates hippocampal function, influencing declarative, spatial, and contextual memory. By modulating the basal ganglia, it regulates non-declarative memory, and through its action on the amygdala and memory related to adverse events. In the prefrontal cortex, it is involved in processes such as working memory, self-control, and decision-making. Its presence in the ventral tegmental area, nucleus accumbens, and medial prefrontal cortex contributes to the modulation of motivation and reward, thus participating in substance-induced gratification. **Discussion and conclusions:** dysfunction of the ECS may manifest through symptoms that, within clinical practice, often remain undetected due to the limited consideration of its functions in psychiatric assessment. This observation highlights the importance of expanding the conceptual framework regarding the role of the ECS in the regulation of cognitive and emotional processes. Such an expansion is essential for advancing diagnostic accuracy and for fostering a more comprehensive understanding of the neurobiological mechanisms underlying psychiatric disorders.

Keywords: endocannabinoid system, memory, reward, decision making, self-control.



INTRODUCCIÓN

En todos los seres vivos estudiados se ha descrito el sistema endocannabinoide (SeCb), un sistema endógeno que produce efectos similares a los de la marihuana. El SeCb, además de intervenir en las funciones del sistema nervioso central (SNC), también regula el funcionamiento de los sistemas cardiovascular, digestivo, inmunológico, reproductivo y esquelético (Di Marzo & Petrosino, 2007). El propósito de esta revisión es describir la función del SeCb en estructuras cerebrales involucradas en la regulación de procesos cognitivos, con el fin de comprender el impacto que podría tener su disfunción en dichos procesos. Mantenerse alerta sobre las funciones del SeCb permitirá, en el futuro cercano, que los especialistas clínicos que estén frente a un paciente que sufre de una disfunción cognitiva exploren la posibilidad de que dicha disfunción sea consecuencia, al menos en parte, de una disfunción del SeCb.

MÉTODO

Diseño

Se realizó una búsqueda de artículos enfocados en el SeCb y su implicación en la memoria, reforzamiento, autocontrol y uso de sustancias, en el periodo de 1990 a 2025 en la base de datos PubMed. La información que fue considerada relevante por los autores de este trabajo fue discutida y sintetizada por para integrar esta revisión narrativa.

RESULTADOS

El sistema endocannabinoide

El SeCb está constituido por lípidos que el cerebro y otros órganos del cuerpo sintetizan, llamados endocannabinoides (eCbs) (Lu & Mackie, 2021). Entre ellos, la araquidonil etanolamida (AEA) o anandamida; la octadecenoamida (ODA) u oleamida, y el 2-araquidonil glicerol (2-AG) han sido los más estudiados porque fueron los primeros en descubrirse.

Las concentraciones de los endocannabinoides en el cerebro varían de estructura en estructura, pero el 2-AG se detecta aproximadamente mil veces más concentrado que la AEA (Buczynski & Parsons, 2010).

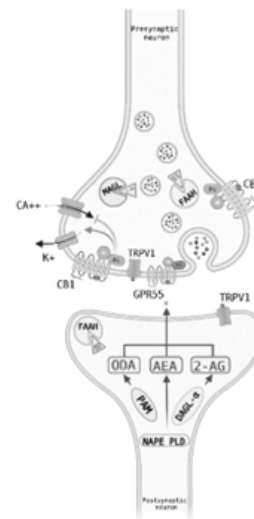
Los eCbs ejercen sus efectos a través de los receptores cannabinoides 1 (CB1R) y CB2R, del receptor

acoplado a proteína G 55 (GPR55), y el receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1).

Las enzimas de síntesis son la N-Acetil-Fosfatidil-Etanolamina Fosfolipasa D (NAPE-PLD, por sus siglas en inglés) que sintetiza AEA; la Diacil-Glicerol-Lipasa-alfa (DAGL-a), que sintetiza al 2-AG, y la Amino-Monooxigenasa alfa de Peptidilglicina (PAM), que sintetiza ODA (Piomelli et al., 2007; Próspero-García et al., 2019). Las enzimas de degradación son la Amido-Hidrolasa de los ácidos grasos (FAAH, por sus siglas en inglés), que degrada AEA para producir ácido araquidónico y etanolamida, y el ácido oleico y el amoníaco son metabolitos de ODA (Yerlikaya & Djamgoz, 2022); la Mono-Acil-Glicerol-Lipasa alfa (MAGL-a) degrada al 2-AG para producir ácido araquidónico (AA) y diacilglicerol.

Figura 1

Principales componentes del sistema endocannabinoide (SeCb).



Nota: los endocannabinoides (eCbs) son moléculas lipídicas sintetizadas en el cerebro y otros órganos. Incluyen la araquidonil etanolamida (AEA o anandamida), la octadecenoamida (ODA u oleamida) y el 2-araquidonil glicerol (2-AG). Se ilustran los mecanismos por los que estos lípidos actúan sobre receptores específicos, como el receptor cannabinoide 1 (CB1R) y el CB2R.

El AA, principal metabolito de los eCbs, es precursor de eicosanoides (como prostaglandinas) que regulan inflamación. El AA también induce neuroprotección, modula canales iónicos y participa en la plasticidad sináptica y estructura de membranas neuronales y células de la glía (Piomelli et al., 2007).

El CB1R y el CB2R pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (Ibsen et al., 2017). El CB1R es presináptico y regula principalmente las terminales GABAérgicas y glutamatérgicas

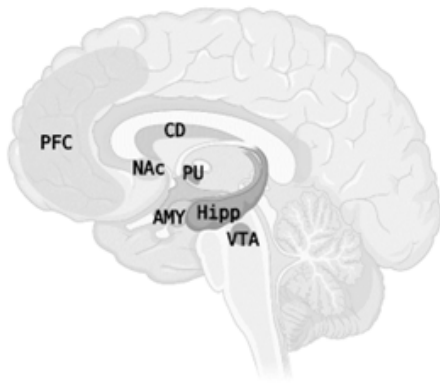
(Marsicano & Lutz, 2008; Martín-García et al., 2016).

También se expresa en las mitocondrias al regular el gasto energético celular (Bénard et al., 2012). En contraste, el CB2R se expresa en los cuerpos neuronales, aunque también se ha descrito su expresión en la presinapsis, donde regula la liberación de glutamato y dopamina (López-Ramírez et al., 2020; Sánchez-Zavaleta et al., 2018). Se expresa también en la microglía y astrocitos (Komorowska-Müller & Schmölle, 2021).

La activación del CB1R inhibe a la adenilil ciclasa (AC) y previene la formación de AMPc, promueve el cierre de canales de Ca²⁺ y la apertura de canales de K⁺ (Howlett & Abood, 2017). En contraste, activa a la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés), así como a las fosfolipasas A y C (PLA y PLC, por sus siglas en inglés) (Brunt & Bossong, 2022). Se discutirán las áreas del cerebro ilustradas en la Figura 2, en donde el SeCb ejerce sus efectos.

Figura 2

Algunas de las estructuras cerebrales en las que el sistema endocannabinoide (SeCb) ejerce su función.



Nota: corteza prefrontal (PFC); hipocampo (Hipp); amígdala (AMY); núcleo estriado, formado por el caudado (CD) y el putamen (PU); el núcleo accumbens (NAc), y el área ventral tegmental (VTA).

El SeCb y el hipocampo: la memoria declarativa

El hipocampo es la estructura más estudiada en relación con la memoria declarativa, la cual es utilizada para relatar un hecho o un evento; la espacial, que permite el recuerdo de la ubicación espacial del sujeto, y la de contexto, que permite recordar las condiciones que acompañaron un hecho. Desde los primeros estudios autoradiográficos se describió una alta expresión del CB1R en todas las divisiones del hipocampo: CA1-3 y giro dentado (Herkenham et al., 1991). El CB1R se expresa en las interneuronas

GABAérgicas (Tsou et al., 1998, 1999) y en las terminales glutamatérgicas. Hay un receptor CB1R en las neuronas glutamatérgicas por cada 3 en las GABAérgicas (Busquets-García et al., 2018).

La acción de los cannabinoides en el hipocampo afecta la memoria (Figueiredo & Cheer, 2023).

El Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) interfiere con la ejecución de una tarea conocida como retardo en la igualación a la muestra, en la cual un sujeto observa un estímulo muestra y debe distinguirlo de nuevos estímulos que se le presentan minutos después (Heyser et al., 1993). Por otro lado, los cannabinoides sintéticos, agonistas sintéticos del CB1R, el CP55, 940 y el WIN55, 212-2, interfieren con la resolución de una tarea espacial (Lichtman et al., 1995; Pamplona et al., 2006). También se ha mostrado que la inhibición de la FAAH, que evita la degradación de la AEA y la ODA, facilita la extinción de tareas espaciales (Varvel et al., 2007), y la administración sistémica de AEA y ODA afecta la ejecución de una tarea espacial (Rueda-Orozco et al., 2017). Asimismo, se ha mostrado que el bloqueo del CB1R con el AM251 o el SR141716a, agonistas inversos de este receptor, reduce el miedo condicionado a un contexto (Arenos et al., 2006) y facilita la adquisición y consolidación de los recuerdos en una tarea espacial (Takahashi et al., 2005).

Los experimentos reseñados arriba sugieren que la activación del CB1R interfiere con la consolidación de la memoria, pero facilita la extinción de los recuerdos. Es probable que un aumento generalizado en las concentraciones de endocannabinoides en el hipocampo propicie una disminución en la liberación de glutamato, GABA y acetilcolina, lo cual altera la función del hipocampo, y por lo tanto afecta el procesamiento de la memoria declarativa, espacial y de contexto. Es posible que la falta de flexibilidad de pensamiento que exhibe la mayoría de los usuarios de sustancias de abuso que han desarrollado adicción se deba a que cursan con un aumento de los ligandos o de los receptores cannabinoides en el hipocampo (Kumar, 2025).

El SeCb y el núcleo estriado: la memoria no declarativa o procedimental

El núcleo estriado es parte de los ganglios basales, y se ha mostrado que participa en la generación de la memoria no declarativa o procedimental; es decir, aquel tipo de recuerdo que permite la ejecución de los hábitos, como lavarse los dientes, llegar puntual a cualquier cita, y las habilidades, como conducir una bicicleta o jugar basquetbol. El estriado dorsolateral tiene una alta expresión del CB1R, principalmente

en las neuronas GABAérgicas espinosas medianas (NEM), las cuales son de proyección, en las interneuronas GABAérgicas locales (Herkenham et al., 1991), y en menor proporción, en las terminales glutamatérgicas cortico-estriatales (Uchigashima et al., 2007).

La activación del CB1R inhibe la liberación de GABA y glutamato (Gerdeman & Lovinger, 2001; Köfalvi et al., 2005). El estriado es una de las estructuras cerebrales con las mayores concentraciones de AEA y 2-AG (Palkovits et al., 2008). La síntesis de 2-AG es consecuencia de la activación de receptores metabotrópicos, v.gr., los de glutamato mGluR1/5, los cuales se expresan en las NEM, al igual que la DAGL-a, que sintetiza al 2-AG. La activación del GPR55 en el estriado dorsal con el endocannabinoide noladin-éter facilita el aprendizaje de una tarea que requiere de la memoria procedimental (Marichal-Cancino et al., 2016). En contraste, el bloqueo del receptor CB1R en el estriado dorsolateral interfiere con una tarea de alternancia (Rueda-Orozco et al., 2017). La potencial reducción de los ligandos o de los receptores endocannabinoides en esta estructura podría facilitar la conducta compulsiva en el uso y abuso de sustancias.

El SeCb y la amígdala: la memoria aversiva

En la amígdala el CB1R se expresa abundantemente en el complejo basolateral (BLA, por sus siglas en inglés), y en menor medida en el núcleo central, medial y los núcleos intercalados (Katona et al., 2001).

Dicho receptor se expresa principalmente en las interneuronas GABAérgicas (Katona et al., 2001) y en las neuronas glutamatérgicas (Yoshida et al., 2011), lo que disminuye su liberación (Azad et al., 2003).

La amígdala participa en la regulación de recuerdos aversivos (Mizuno & Matsuda, 2021). Por ejemplo, se ha observado que en modelos murinos la amígdala induce la respuesta de evitación en una tarea de prevención pasiva. Por ejemplo, cuando una rata es sometida a esta tarea de prevención pasiva, se evalúa si recuerda haber estado en la zona de peligro y evitarla (Murillo-Rodríguez et al., 2001).

Datos electrofisiológicos y conductuales han mostrado que la activación del CB1R en la amígdala facilita la extinción de recuerdos aversivos (Marsicano et al., 2002) a través de la inhibición de la liberación de glutamato (Kamprath et al., 2009).

Al contrario, el bloqueo farmacológico del CB1R o la disminución de su expresión por manipulaciones genéticas genera un retraso en la extinción de recuerdos aversivos sin afectar la adquisición ni la consolidación del recuerdo (Marsicano et al., 2002).

Durante la fase de extinción hay un aumento en la liberación de eCbs en la BLA (Lee et al., 2015; Maldonado et al., 2020; Marsicano et al., 2002). La administración de THC potencia la extinción de recuerdos aversivos (Ashton et al., 2007; Zarrindast et al., 2008).

Los modelos murinos han incluido animales con mutaciones en genes como el gen *Faah*. Por ejemplo, ratones que expresan una FAAH funcionalmente deficiente, a consecuencia de un gen mutado con el polimorfismo C385A, extinguen un recuerdo aversivo más rápidamente (Dincheva et al., 2015), lo que sugiere que la AEA y la OEA participan en la extinción de recuerdos aversivos. En humanos, este mismo polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) está asociado a una reducción de la ansiedad y de la activación de la amígdala cuando al voluntario se le presentan rostros que expresan miedo (Hariri et al., 2009) y con una habituación más rápida de la actividad amigdalina al observar rostros amenazantes (Gunduz-Cinar et al., 2013).

La administración de cannabinoides sintéticos en la BLA o en la amígdala central (CeA, por sus siglas en inglés) produce efectos ansiolíticos (Zarrindast et al., 2008); la administración de un inhibidor de la FAAH disminuye los efectos ansiogénicos inducidos por la administración del factor liberador de corticotropina (CRF, por sus siglas en inglés), una hormona asociada a la respuesta de estrés (Gray et al., 2015). La AEA reduce la conducta de congelamiento, inducida por ansiedad en ratas (Rueda-Orozco et al., 2017). Estas evidencias muestran la importancia del SeCb en la amígdala, en donde participan en la atenuación e inhibición del estrés y la ansiedad. Debido a que la ansiedad es uno de los factores que más vulneran al usuario de sustancias adictivas (Koob & Vendruscolo, 2023; Prospéro-García et al., 2021), es importante destacar que puede haber una disminución en la síntesis o liberación de ligandos y/o receptores en la amígdala en el paciente que exhibe un trastorno por uso de sustancias.

El SeCb y el núcleo accumbens (NAc): el reforzamiento

El núcleo accumbens (NAc), o estriado ventral, está relacionado a conductas motivadas y reforzamiento. Los cannabinoides y la mayoría de las drogas de abuso aumentan la liberación de dopamina (DA) en el NAc, lo que media sus propiedades gratificantes (Solinas et al., 2006). Algunas sustancias de abuso como el alcohol y la heroína aumentan las concentraciones de eCbs en el NAc, lo cual a su vez aumenta masivamente la liberación de dopamina y media los efectos reforzantes de dichas sustancias (Caillé et al., 2007).

En el NAc los CB1R están expresados en las terminales glutamatérgicas que son eferencias de la CPF, hipocampo y amígdala, y en las interneuronas GABAérgicas (Kucera et al., 2018). La administración intra-NAc de AEA u ODA reduce la ansiedad en la prueba de condicionamiento al miedo. Esta prueba consiste en entrenar a una rata a reconocer un tono acústico originalmente neutro como una señal que la alerta a que va a recibir un choque eléctrico. Un día después del entrenamiento, la rata sólo escucha el tono, pero no recibe ningún choque eléctrico. Se mide su nivel de ansiedad evaluando el tiempo que pasa sin moverse dentro de la cámara de entrenamiento (Pedroza-Llinás et al., 2013).

Estos dos endocannabinoides aumentan las propiedades gratificantes del reforzador (Méndez-Díaz et al., 2012, 2019). Ratas vulnerables a consumir una sustancia de abuso, como alcohol o anfetamina, tienen una mayor expresión del CB1R en el NAc (Amancio-Belmont et al., 2019, 2020). Por otro lado, la activación del CB2R reduce la autoadministración de cocaína al disminuir la liberación de DA en el NAc (Abboussi et al., 2024; Xi et al., 2011). Estos efectos no se han documentado en otras estructuras, como la amígdala.

El consumo crónico de THC facilita la formación de AEA en estructuras límbicas como consecuencia de la activación de los receptores dopaminérgicos D2, los cuales disparan la síntesis y liberación de AEA (Solinas et al., 2010). Estos datos explican en parte cómo los cannabinoides (marihuana y endógenos) afectan al sistema de reforzamiento, y pueden explicar los efectos reforzantes del THC y de otras sustancias de abuso al interaccionar con estos sistemas de neurotransmisión.

El SeCb y el área tegmental ventral (ATV): el reforzamiento

Como se ha mencionado anteriormente, todas las drogas de abuso, incluidas la marihuana y los cannabinoides sintéticos y endógenos, aumentan la liberación de DA en el NAc a través de la excitación del ATV (Cheer et al., 2000). En el ATV, el CB1R está expresado en las interneuronas GABAérgicas (Mátyás et al., 2008) y en las terminales glutamatérgicas (Kortleven et al., 2011).

Los cannabinoides aumentan la actividad de las neuronas dopaminérgicas que se proyectan al NAc al inhibir a las interneuronas GABAérgicas locales o a las proyecciones GABAérgicas del núcleo rostromedial tegmental (RMTg, por sus siglas en inglés) (Friend et al., 2017), que tónicamente inhiben a las dopaminérgicas (Lassen et al., 2007). Además, se ha

descrito una alta expresión de la DAGL-a en el ATV, y la enzima está expresada en las postsinapsis glutamatérgicas y dopaminérgicas yuxtapuestas a la presinapsis que expresa al CB1R (Mátyás et al., 2008), lo que sugiere una mediación retrógrada del 2-AG que modula el circuito de reforzamiento. Este mecanismo de modulación del sistema dopaminérgico y el que ya hemos descrito en el NAc son los blancos farmacológicos del THC que hacen que la marihuana sea reforzante y que los usuarios que la consumen tengan una sensación subjetiva de placer. Las otras sustancias de abuso también facilitan a los endocannabinoides y el reforzamiento.

El SeCb y la corteza prefrontal: el control de los impulsos

La corteza prefrontal (CPF) tiene diversas funciones, entre las que destacan la toma de decisiones, la memoria de trabajo, la atención y el autocontrol (Friedman & Robbins, 2022). El SeCb está ampliamente expresado en la CPF, así como en el resto de la corteza cerebral (Eggan & Lewis, 2007). El CB1R se expresa principalmente en las capas 2 y 4, pero no en la capa 6 (Eggan et al., 2010); se localiza en las interneuronas GABAérgicas y en neuronas glutamatérgicas (Marsicano & Lutz, 2008). Se ha mostrado que el THC aumenta las concentraciones extracelulares de glutamato y dopamina en la corteza prefrontal de ratas, mientras que disminuye los niveles de GABA (Pistis et al., 2002).

Por otro lado, las evidencias obtenidas en los usuarios de marihuana indican que presentan deterioro en la memoria de trabajo (D'Souza et al., 2004), aunque algunos polimorfismos del gen de CB1R (CNR1) también parecen estar involucrados en la regulación de este tipo de memoria (Ruiz-Contreras et al., 2013a, 2013b, 2017). Se ha observado un déficit en la atención en los usuarios de marihuana (D'Souza et al., 2004; Ortega-Mora et al., 2021). Se ha reportado que la AEA y el THC, a través del CB1R, disminuyen la liberación de acetilcolina en la CPF, lo que puede explicar el deterioro en la atención (Gessa et al., 1998). Dicho deterioro en la atención permanece aún después de un periodo de abstinencia de 3 semanas (Hanson et al., 2010). Además, los usuarios de cualquier sustancia, incluida la marihuana, cursan con dificultades en el autocontrol. Es decir, es una disfunción de la CPF que involucra al SeCb, y por lo tanto, el control de los impulsos (Méndez-Díaz et al., 2021).

En resumen, estos resultados evidencian la importancia del SeCb en la función de la CPF, asociado a la integridad de funciones cognitivas superiores,

Tabla 1

Describe las funciones del hipocampo, núcleo estriado, amígdala, núcleo accumbens, área tegmental ventral y la corteza prefrontal, y los efectos que produce la manipulación del SeCb.

<i>Estructura cerebral</i>	<i>Función regulada por el SeCb</i>	<i>Receptores, enzimas y ligandos involucrados</i>	<i>Efecto observado</i>	<i>Referencias</i>
Hipocampo	Memoria declarativa, memoria espacial y de contexto	Receptores: CB1R altamente expresado Endocannabinoides: AEA, ODA Ligandos: THC (agonista), CP55,940 (agonista sintético), WIN55,212-2 (agonista sintético), AM251 (antagonista inverso), SR141716A (antagonista inverso) Enzimas: FAAH	- Activación de CB1R interfiere con la consolidación de la memoria durante la adquisición de tareas - THC y agonistas CB1R interfieren en tareas de igualación y espaciales - Inhibición de FAAH facilita extinción de tareas - AEA y ODA afectan ejecución en tareas espaciales y de prevención pasiva - AM251 reduce el miedo condicionado a un contexto - SR141716A facilita adquisición y consolidación de recuerdos espaciales - Aumento generalizado de endocannabinoides disminuye liberación de glutamato, GABA y acetilcolina, afecta el procesamiento de memoria declarativa	Herkenham et al., 1991 Figueiredo & Cheer, 2023 Rueda-Orozco et al., 2017
Núcleo estriado	Memoria no declarativa o procedimental (hábitos y habilidades)	Receptores: CB1R, GPR55 Endocannabinoides: AEA, 2-AG, Ligandos: noladin-éter (agonista de GPR55) Enzimas: DAGL-a, MAGL-a	- Activación de CB1R inhibe liberación de GABA y glutamato, pero no dopamina - Bloqueo de CB1R interfiere con tareas de alternancia - Activación de GPR55 con noladin-éter facilita aprendizaje en tareas de memoria procedimental - Alta concentración de AEA y 2-AG en el núcleo estriado sustenta su función en la memoria no declarativa	Uchigashima et al., 2007 Marichal-Cancino et al., 2016 Rueda-Orozco et al., 2017
Amígdala	Memoria aversiva	Receptores: CB1R Endocannabinoides: AEA, OEA Ligandos: THC (agonista) Enzimas: FAAH	- Activación de CB1R facilita extinción de recuerdos aversivos, lo que inhibe liberación de glutamato - Bloqueo de CB1R retrasa extinción de recuerdos aversivos sin afectar adquisición ni consolidación - Administración de THC potencia extinción de recuerdos aversivos - Inhibición de FAAH disminuye ansiedad inducida por CRF - AEA reduce congelamiento por ansiedad - Cannabinoides sintéticos en la amígdala producen efectos ansiolíticos	Katona et al., 2001 Yoshida et al., 2011 Mizuno & Matsuda, 2021 Maldonado et al., 2020 Dincheva et al., 2015 Koob & Vendruscolo, 2023 Prospéro-García et al., 2021
Núcleo accumbens	Reforzamiento, estados motivacionales	Receptores: CB1R en terminales glutamatérgicas (CPF, hipocampo, amígdala) e interneuronas GABAérgicas CB2R en neuronas dopaminérgicas Endocannabinoides: AEA Ligandos: THC (agonista) Enzimas: NAPE-PLD, FAAH, DAGL-a	- Activación del SeCb aumenta la concentración de dopamina extracelular - Reducción de ansiedad - Incremento de propiedades reforzantes y búsqueda del reforzador	Kucera et al., 2018 Amancio-Belmont et al., 2019, 2020 Abboussi et al., 2024
Área tegmental ventral	Reforzamiento	Receptores: CB1R en interneuronas GABAérgicas y terminales glutamatérgicas Endocannabinoides: 2-AG Ligandos Exógenos: THC (agonista) Enzimas: DAGL-a	- Activación del SeCb facilita la inhibición de interneuronas GABAérgicas, aumenta la actividad dopaminérgica - Incremento de liberación de dopamina en el NAC y efectos reforzantes	Cheer et al., 2000 Kortleven et al., 2011 Friend et al., 2017
Corteza prefrontal	Control de impulsos (toma de decisiones, la memoria de trabajo, la atención y el autocontrol)	Receptores: CB1R en capas 2 y 4, interneuronas GABAérgicas positivas a CCK, y neuronas glutamatérgicas Endocannabinoides: AEA Ligandos Exógenos: THC (agonista)	- THC aumenta glutamato y dopamina, disminuye GABA, lo que deteriora memoria de trabajo y atención - Disminución de acetilcolina asociada al deterioro atencional - Disfunción de CPF por consumo crónico de drogas, marihuana afecta control de impulsos	Friedman & Robbins, 2022 Ruiz-Contreras et al., 2013a, 2013b Ortega-Mora et al., 2021

como la atención, la memoria de trabajo, la toma de decisiones y el control de los impulsos. Todos estos cambios se suman para vulnerar al usuario de sustancias de abuso, en particular a los usuarios de marihuana. En la Tabla 1 se resume la función de las estructuras cerebrales de las que hemos hablado y los efectos que se han reportado por la manipulación del SeCb.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El conocimiento de la fisiología del SeCb en el SNC nos ayuda a entender los procesos que regula. Su sobre activación, como ocurre en muchos de los usuarios de marihuana, particularmente los que exhiben un trastorno por uso de Cannabis (TUC), induce cambios cognitivos y reducción en el tamaño de diversas estructuras cerebrales como el hipocampo, el NAc, la amígdala, así como en sus conexiones con otras estructuras, lo que interfiere con la eficiencia de estos sistemas y puede generar conductas desadaptativas.

En este contexto, la disfunción de este sistema puede participar en la generación de diversos trastornos psiquiátricos y neurológicos, como depresión y ansiedad, trastornos disruptivos, del control de los impulsos y de la conducta. Asimismo, su disfunción también afecta al sistema de recompensa y facilita los mecanismos de la adicción. La utilización bajo supervisión médica de fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos agonistas o antagonistas para el control de la adicción a sustancias y otros trastornos psiquiátricos es una ventana de oportunidad terapéutica.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Se otorgó el Donativo IN217221 del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-UNAM), a Alejandra E. Ruiz-Contreras.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Asimismo, declaran no haber utilizado asistentes de inteligencia artificial en la redacción y/o generación del presente documento. Todo el contenido fue verificado y editado por los autores, quienes asumen plena responsabilidad sobre la versión final del manuscrito.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Aline Ostos-Valverde: investigación, escritura- borrador original, escritura - revisión y edición, visualización.

Rodolfo Sánchez-Zavaleta: escritura- borrador, escritura - revisión y edición.

Erika D. Téllez-Vega: escritura- borrador, escritura - revisión y edición.

Alicia Aguilar-Dorado: escritura- borrador, escritura - revisión y edición.

Andrea Herrera-Solís: escritura- borrador, escritura - revisión y edición.

Alejandra E. Ruiz-Contreras: conceptualización, metodología, investigación, escritura- borrador original, escritura - revisión y edición, visualización, supervisión.

Oscar E. Prospéro-García: conceptualización, metodología, investigación, escritura- borrador original, escritura - revisión y edición, visualización, supervisión.

REFERENCIAS

- Abboussi, O., Khan, Z. A., Ibork, H., Zulu, S. S., Daniels, W., Taghzouti, K., & Hales, T. G. (2024). CB2 agonist mitigates cocaine-induced reinstatement of place preference and modulates the inflammatory response in mice. *Behavioural Pharmacology*, 35(1), 26–35. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000759>
- Amancio-Belmont, O., Becerril, A. L., Ruiz-Contreras, A. E., Méndez-Díaz, M., & Prospéro-García, Ó. (2019). Opposed cannabinoid 1 receptor (CB1R) expression in the prefrontal cortex vs. nucleus accumbens is associated with alcohol consumption in male rats. *Brain Research*, 1725. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2019.146485>
- Amancio-Belmont, O., Becerril, A. L., Ruiz-Contreras, A. E., Méndez-Díaz, M., & Prospéro-García, Ó. (2020). Maternal separation plus social isolation during adolescence reprogram brain dopamine and endocannabinoid systems and facilitate alcohol intake in rats. *Brain Research Bulletin*, 164, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.08.002>
- Arenos, J. D., Musty, R. E., & Bucci, D. J. (2006). Blockade of cannabinoid CB1 receptors alters contextual learning and memory. *European Journal of Pharmacology*, 539(3), 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.04.017>
- Ashton, J. C., Smith, P. F., & Darlington, C. L. (2007). The Effect of 9-Tetrahydrocannabinol on the Extinction of an Adverse Associative Memory. *Pharmacology*, 81(1), 18–20. <https://doi.org/10.1159/000107663>
- Azad, S. C., Eder, M., Marsicano, G., Lutz, B., Zieglgänsberger, W., & Rammes, G. (2003). Activation of the Cannabinoid Receptor Type 1 Decreases Glutamatergic and GABAergic Synaptic Transmission in the Lateral Amygdala of the Mouse. *Learning and Memory*, 10(2), 116–128. <https://doi.org/10.1101/LM.53303>

- Bénard, G., Massa, F., Puente, N., Lourenço, J., Bellocchio, L., Soria-Gómez, E., Matias, I., Delamarre, A., Metna-Laurent, M., Cannich, A., Hebert-Chatelain, E., Mulle, C., Ortega-Gutiérrez, S., Martín-Fontecha, M., Klugmann, M., Guggenhuber, S., Lutz, B., Gertsch, J., Chaouloff, F., López-Rodríguez, M. L., Grandes, P., Rossignol, R., & Marsicano, G. (2012). Mitochondrial CB1 receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nature Neuroscience*, 15(4), 558–564. <https://doi.org/10.1038/NN.3053>
- Brunt, T. M., & Bossong, M. G. (2020). The neuropharmacology of cannabinoid receptor ligands in central signaling pathways. *European Journal of Neuroscience*, 55(4), 909–921. <https://doi.org/10.1111/EJN.14982>
- Buczynski, M. W., & Parsons, L. H. (2010). Quantification of brain endocannabinoid levels: methods, interpretations and pitfalls. *British Journal of Pharmacology*, 160(3), 423–442. <https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.2010.00787.X>
- Busquets-Garcia, A., Bains, J., & Marsicano, G. (2018). CB1 receptor signaling in the brain: extracting specificity from ubiquity. *Neuropsychopharmacology*, 43(1), 4–20. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.206>
- Caillé, S., Alvarez-Jaimes, L., Polis, I., Stouffer, D. G., & Parsons, L. H. (2007). Specific Alterations of Extracellular Endocannabinoid Levels in the Nucleus Accumbens by Ethanol, Heroin, and Cocaine Self-Administration. *Journal of Neuroscience*, 27(14), 3695–3702. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4403-06.2007>
- Cheer, J. F., Marsden, C. A., Kendall, D. A., & Mason, R. (2000). Lack of response suppression follows repeated ventral tegmental cannabinoid administration: an in vitro electrophysiological study. *Neuroscience*, 99(4), 661–667. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00241-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00241-4)
- Dincheva, I., Drysdale, A. T., Hartley, C. A., Johnson, D. C., Jing, D., King, E. C., Ra, S., Gray, J. M., Yang, R., DeGruccio, A. M., Huang, C., Cravatt, B. F., Glatt, C. E., Hill, M. N., Casey, B. J., & Lee, F. S. (2015). FAAH genetic variation enhances fronto-amygdala function in mouse and human. *Nature Communications*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/NCOMMS7395>
- Di Marzo, V., & Petrosino, S. (2007). Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Current Opinion on Lipidology*, 18(2), 129–140. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e32803dbdec>
- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y.-T., Braley, G., Gueorguieva, R., & Krystal, J. H. (2004). The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1558–1572. <https://doi.org/10.1038/SJ.NPP.1300496>
- Eggan, S. M., & Lewis, D. A. (2007). Immunocytochemical Distribution of the Cannabinoid CB1 Receptor in the Primate Neocortex: A Regional and Laminar Analysis. *Cerebral Cortex*, 17(1), 175–191. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHJ136>
- Eggan, S. M., Mizoguchi, Y., Stoyak, S. R., & Lewis, D. A. (2010). Development of Cannabinoid 1 Receptor Protein and Messenger RNA in Monkey Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 20(5), 1164–1174. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHP179>
- Figueiredo, A., & Cheer, J. F. (2023). Endocannabinoid regulation of hippocampus-dependent memory. *Experimental Neurology*, 364. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2023.114384>
- Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2022). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 72–89. <https://doi.org/10.1038/S41386-021-01132-0>
- Friend, L., Weed, J., Sandoval, P., Nufer, T., Ostlund, I., & Edwards, J. G. (2017). CB1-Dependent Long-Term Depression in Ventral Tegmental Area GABA Neurons: A Novel Target for Marijuana. *Journal of Neuroscience*, 37(45), 10943–10954. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0190-17.2017>
- Gerdeman, G., & Lovinger, D. M. (2001). CB1 Cannabinoid Receptor Inhibits Synaptic Release of Glutamate in Rat Dorsolateral Striatum. *Journal of Neurophysiology*, 85(1), 468–471. <https://doi.org/10.1152/JN.2001.85.1.468>
- Gessa, G. L., Casu, M. A., Carta, G., & Mascia, M. S. (1998). Cannabinoids decrease acetylcholine release in the medial-prefrontal cortex and hippocampus, reversal by SR 141716A. *European Journal of Pharmacology*, 355(2–3), 119–124. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00486-5](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00486-5)
- Gray, J. M., Vecchiarelli, H. A., Morena, M., Lee, T. T. Y., Hermanson, D. J., Kim, A. B., McLaughlin, R. J., Hassan, K. I., Kühne, C., Wotjak, C. T., Deussing, J. M., Patel, S., & Hill, M. N. (2015). Corticotropin-Releasing Hormone Drives Anandamide Hydrolysis in the Amygdala to Promote Anxiety. *Journal of Neuroscience*, 35(9), 3879–3892. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2737-14.2015>
- Gunduz-Cinar, O., Hill, M. N., McEwen, B. S., & Holmes, A. (2013). Amygdala FAAH and anandamide: mediating protection and recovery from stress. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(11), 637–644. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.08.008>
- Hanson, J. L., Chung, M. K., Avants, B. B., Shirtcliff, E. A., Gee, J. C., Davidson, R. J., & Pollak, S. D. (2010). Early Stress Is Associated with Alterations in the Orbitofrontal Cortex: A Tensor-Based Morphometry Investigation of Brain Structure and Behavioral Risk. *Journal of Neuroscience*, 30(22), 7466–7472. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0859-10.2010>
- Hariri, A. R., Gorka, A., Hyde, L. W., Kimak, M., Halder, I., Ducci, F., Ferrell, R. E., Goldman, D., & Manuck, S. B. (2009). Divergent Effects of Genetic Variation in Endocannabinoid Signaling on Human Threat- and Reward-Related Brain Function. *Biological Psychiatry*, 66(1), 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.047>
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., & Rice, K. C. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *Journal of Neuroscience*, 11(2), 563–583. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-02-00563.1991>
- Heyser, C. J., Hampson, R. E., & Deadwyler, S. A. (1993). Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on delayed match to sample performance in rats: alterations in short-term memory associated with changes in task specific firing of hippocampal cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 264(1), 294–307.
- Howlett, A. C., & Abood, M. E. (2017). CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. *Advances in Pharmacology*, 80, 169–206. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.007>
- Ibsen, M. S., Connor, M., Glass, M. (2017). Cannabinoid CB1 and CB2 Receptor Signaling and Bias. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2(1), 48–60. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0037>
- Kamprath, K., Plendl, W., Marsicano, G., Deussing, J. M., Wurst, W., Lutz, B., & Wotjak, C. T. (2009). Endocannabinoids mediate acute fear adaptation via glutamatergic neurons independently

- of corticotropin-releasing hormone signaling. *Genes, Brain and Behavior*, 8(2), 203–211. <https://doi.org/10.1111/J.1601-183X.2008.00463.X>
- Katona, I., Rancz, E. A., Acsády, L., Ledent, C., Mackie, K., Hájos, N., & Freund, T. F. (2001). Distribution of CB1 Cannabinoid Receptors in the Amygdala and their Role in the Control of GABAergic Transmission. *Journal of Neuroscience*, 21(23), 9506–9518. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-23-09506.2001>
- Köfalvi, A., Rodrigues, R. J., Ledent, C., Mackie, K., Vizi, E. S., Cunha, R. A., & Sperlágh, B. (2005). Involvement of Cannabinoid Receptors in the Regulation of Neurotransmitter Release in the Rodent Striatum: A Combined Immunohistochemical and Pharmacological Analysis. *Journal of Neuroscience*, 25(11), 2874–2884. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4232-04.2005>
- Komorowska-Müller, J. A., & Schmölle, A. C. (2021). CB2 Receptor in Microglia: The Guardian of Self-Control. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 19. <https://doi.org/10.3390/IJMS22010019>
- Koob, G. F., & Vendruscolo, L. (2023). Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit/stress surfeit disorder. *Behavioral Neuroscience of Alcohol Addiction: Basic Mechanisms and Animal Studies*, 17–77. https://doi.org/10.1007/7854_2023_424
- Kortleven, C., Fasano, C., Thibault, D., Lacaille, J. C., & Trudeau, L. E. (2011). The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol inhibits long-term potentiation of glutamatergic synapses onto ventral tegmental area dopamine neurons in mice. *European Journal of Neuroscience*, 33(10), 1751–1760. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2011.07648.X>
- Kucera, R., Bouskila, J., Elkrief, L., Fink-Jensen, A., Palmour, R., Bouchard, J. F., & Pito, M. (2018). Expression and localization of CB1R, NAPE-PLD, and FAAH in the vervet monkey nucleus accumbens. *Scientific reports*, 8(1), 8689. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26826-2>
- Kumar, U. (2025). Cannabinoids: Role in Neurological Diseases and Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(1). <https://doi.org/10.3390/IJMS26010152>
- Lassen, M. B., Brown, J. E., Stobbs, S. H., Gunderson, S. H., Maes, L., Valenzuela, C. F., Ray, A. P., Henriksen, S. J., & Steffensen, S. C. (2007). Brain stimulation reward is integrated by a network of electrically coupled GABA neurons. *Brain Research*, 1156, 46–58. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2007.04.053>
- Lee, T. T.-Y., Hill, M. N., & Lee, F. S. (2015). Developmental regulation of fear learning and anxiety behavior by endocannabinoids. *Genes, Brain and Behavior*, 15(1), 108–124. <https://doi.org/10.1111/GBB.12253>
- Lichtman, A. H., Dimen, K. R., & Martin, B. R. (1995). Systemic or intrahippocampal cannabinoid administration impairs spatial memory in rats. *Psychopharmacology*, 119(3), 282–290. <https://doi.org/10.1007/BF02246292>
- López-Ramírez, G., Sánchez-Zavaleta, R., Ávalos-Fuentes, A., Sierra, J. J., Paz-Bermúdez, F., Leyva-Gómez, G., Segovia, J., Cortés, H., & Florán, B. (2019). D2 autoreceptor switches CB2 receptor effects on [3H]-dopamine release in the striatum. *Synapse*, 74(3). <https://doi.org/10.1002/SYN.22139>
- Lu, H.-C., & Mackie, K. (2021). Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(6), 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
- Maldonado, R., Cabañero, D., & Martín-García, E. (2020). The endocannabinoid system in modulating fear, anxiety, and stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(3), 229–239. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/RMALDONADO>
- Marichal-Cancino, B. A., Sánchez-Fuentes, A., Méndez-Díaz, M., Ruiz-Contreras, A. E., & Prospéro-García, Ó. (2016). Blockade of GPR55 in the dorsolateral striatum impairs performance of rats in a T-maze paradigm. *Behavioural Pharmacology*, 27(4), 393–396. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000185>
- Marsicano, G., & Lutz, B. (2008). Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *European Journal of Neuroscience*, 11(12), 4213–4225. <https://doi.org/10.1046/J.1460-9568.1999.00847.X>
- Marsicano, G., Wotjak, C. T., Azad, S. C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M. G., Hermann, H., Tang, J., Hofmann, C., Zieglgänsberger, W., Di Marzo, V., & Lutz, B. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418(6897), 530–534. <https://doi.org/10.1038/NATURE00839>
- Martín-García, E., Bourgoin, L., Cathala, A., Kasanetz, F., Mondesir, M., Gutiérrez-Rodríguez, A., Reguero, L., Fiancette, J.-F., Grandes, P., Spampinato, U., Maldonado, R., Piazza, P. V., Marsicano, G., & Deroche-Gamonet, V. (2016). Differential Control of Cocaine Self-Administration by GABAergic and Glutamatergic CB1 Cannabinoid Receptors. *Neuropsychopharmacology*, 41(9), 2192–2205. <https://doi.org/10.1038/NPP.2015.351>
- Mátyás, F., Urbán, G. M., Watanabe, M., Mackie, K., Zimmer, A., Freund, T. F., & Katona, I. (2008). Identification of the sites of 2-arachidonoylglycerol synthesis and action imply retrograde endocannabinoid signaling at both GABAergic and glutamatergic synapses in the ventral tegmental area. *Neuropharmacology*, 54(1), 95–107. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.05.028>
- Méndez-Díaz, M., Amancio-Belmont, O., Estrada-González, V., Ruiz-Contreras, A. E., & Prospéro-García, Ó. (2019). CB1R mediates oleamide's reward while 5HT2cR mediates aversion in the nucleus accumbens shell of rats. *Neuroscience Letters*, 706, 189–193. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.05.033>
- Méndez-Díaz, M., Rangel, D. A., Alvarado, Y. A., Mendoza-Méndez, A., Herrera-Solís, M. A., Cortés, J., Ruiz-Contreras, A. E., & Prospéro-García, Ó. (2021). Función de la impulsividad en el trastorno por consumo de sustancias. *Psychologia*, 15(1), 83–93. <https://doi.org/10.21500/19002386.5390>
- Méndez-Díaz, M., Rueda-Orozco, P. E., Ruiz-Contreras, A. E., & Prospéro-García, Ó. (2010). The endocannabinoid system modulates the valence of the emotion associated to food ingestion. *Addiction Biology*, 17(4), 725–735. <https://doi.org/10.1111/J.1369-1600.2010.00271.X>
- Mizuno, I., & Matsuda, S. (2021). The role of endocannabinoids in consolidation, retrieval, reconsolidation, and extinction of fear memory. *Pharmacological Reports*, 73(4), 984–1003. <https://doi.org/10.1007/S43440-021-00246-Y>
- Murillo-Rodríguez, E., Giordano, M., Cabeza, R., Henriksen, S. J., Méndez, M., Navarro, L., & Prospéro-García, Ó. (2001). Oleamide modulates memory in rats. *Neuroscience Letters*, 313(1–2), 61–64. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02256-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02256-X)
- Ortega-Mora, I. E., Caballero-Sánchez, U., Román-López, T. V., Rosas-Escobar, C. B., Méndez-Díaz, M., Prospéro-García, Ó. E., & Ruiz-Contreras, A. E. (2021). The Alerting and Orienting

- Systems of Attention Are Modified by Cannabis Dependence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 27(6), 520–532. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000369>
- Palkovits, M., Harvey-White, J., Liu, J., Kovacs, Z. S., Bobest, M., Lovas, G., Bagó, A. G., & Kunos, G. (2008). Regional distribution and effects of postmortal delay on endocannabinoid content of the human brain. *Neuroscience*, 152(4), 1032–1039. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.034>
- Pamplona, F. A., Prediger, R. D. S., Pandolfo, P., & Takahashi, R. N. (2006). The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 facilitates the extinction of contextual fear memory and spatial memory in rats. *Psychopharmacology*, 188(4), 641–649. <https://doi.org/10.1007/S00213-006-0514-0>
- Pedroza-Llinás, R., Méndez-Díaz, M., Ruiz-Contreras, A. E., & Prospéro-García, Ó. (2013). CB1 receptor activation in the nucleus accumbens core impairs contextual fear learning. *Behavioural Brain Research*, 237, 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.032>
- Piomelli, D., Astarita, G., & Rapaka, R. (2007). A neuroscientist's guide to lipidomics. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(10), 743–754. <https://doi.org/10.1038/NRN2233>
- Pistis, M., Ferraro, L., Pira, L., Flore, G., Tanganelli, S., Gessa, G. L., & Devoto, P. (2002). 9-Tetrahydrocannabinol decreases extracellular GABA and increases extracellular glutamate and dopamine levels in the rat prefrontal cortex: an in vivo microdialysis study. *Brain Research*, 948(1–2), 155–158. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03055-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03055-X)
- Prospéro-García, Ó., Ruiz, A. E., Ortega, A., Herrera-Solis, A., & Méndez-Díaz, M. (2019). Endocannabinoids as Therapeutic Targets. *Archives of Medical Research*, 50(8), 518–526. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.09.005>
- Prospero-García, O. E., Ruiz-Contreras, A. E., Morelos, J., Herrera-Solis, A., & Mendez-Díaz, M. (2021). Fragility of reward vs antifragility of defense brain systems in drug dependence. *Social neuroscience*, 16(2), 145–152. <https://doi.org/10.1080/17470919.2021.1876759>
- Rueda-Orozco, P. E., Montes-Rodríguez, C. J., Ruiz-Contreras, A. E., Mendez-Díaz, M., & Prospero-García, O. (2017). The effects of anandamide and oleamide on cognition depend on diurnal variations. *Brain Research*, 1672, 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.08.002>
- Ruiz-Contreras, A. E., Carrillo-Sánchez, K., Gómez-López, N., Vadillo-Ortega, F., Hernández-Morales, S., Carnevale-Cantoni, A., Espejel-Núñez, A., Méndez-Díaz, M., & Prospéro-García, Ó. (2013a). Working memory performance in young adults is associated to the AATn polymorphism of the CNR1 gene. *Behavioural Brain Research*, 236(1), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.08.031>
- Ruiz-Contreras, A. E., Carrillo-Sánchez, K., Ortega-Mora, I., Barrera-Tlapa, M. A., Román-López, T. V., Rosas-Escobar, C. B., Flores-Barrera, L., Caballero-Sánchez, U., Muñoz-Torres, Z., Romero-Hidalgo, S., Hernández-Morales, S., González-Barrios, J. A., Vadillo-Ortega, F., Méndez-Díaz, M., Aguilar-Roblero, R., & Prospéro-García, Ó. (2013b). Performance in working memory and attentional control is associated with the rs2180619 SNP in the CNR1 gene. *Genes, Brain and Behavior*, 13(2), 173–178. <https://doi.org/10.1111/GBB.12097>
- Ruiz-Contreras, A. E., Román-López, T. V., Caballero-Sánchez, U., Rosas-Escobar, C. B., Ortega-Mora, E. I., Barrera-Tlapa, M. A., Romero-Hidalgo, S., Carrillo-Sánchez, K., Hernández-Morales, S., Vadillo-Ortega, F., González-Barrios, J. A., Méndez-Díaz, M., & Prospéro-García, Ó. (2017). Because difficulty is not the same for everyone: the impact of complexity in working memory is associated with cannabinoid 1 receptor genetic variation in young adults. *Memory*, 25(3), 335–343. <https://doi.org/10.1080/09658211.2016.1172642>
- Sánchez-Zavaleta, R., Cortés, H., Avalos-Fuentes, J. A., García, U., Segovia, J., Erlij, D., & Florán, B. (2018). Presynaptic cannabinoid CB2 receptors modulate [3H]-Glutamate release at subthalamo-nigral terminals of the rat. *Synapse*, 72(11). <https://doi.org/10.1002/SYN.22061>
- Solinas, M., Justinova, Z., Goldberg, S. R., & Tanda, G. (2006). Anandamide administration alone and after inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH) increases dopamine levels in the nucleus accumbens shell in rats. *Journal of Neurochemistry*, 98(2), 408–419. <https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.2006.03880.X>
- Solinas, M., Tanda, G., Wertheim, C. E., & Goldberg, S. R. (2010). Dopaminergic augmentation of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) discrimination: possible involvement of D2-induced formation of anandamide. *Psychopharmacology*, 209(2), 191–202. <https://doi.org/10.1007/S00213-010-1789-8>
- Takahashi, R. N., Pamplona, F. A., & Fernandes, M. S. (2005). The cannabinoid antagonist SR141716A facilitates memory acquisition and consolidation in the mouse elevated T-maze. *Neuroscience Letters*, 380(3), 270–275. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.01.049>
- Tsou, K., Brown, S., Sañudo-Peña, M. C., Mackie, K., & Walker, J. M. (1998). Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 83(2), 393–411. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00436-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00436-3)
- Tsou, K., Mackie, K., Sañudo-Peña, M. C., & Walker, J. M. (1999). Cannabinoid CB1 receptors are localized primarily on cholecystokinin-containing GABAergic interneurons in the rat hippocampal formation. *Neuroscience*, 93(3), 969–975. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00086-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00086-X)
- Uchigashima, M., Narushima, M., Fukaya, M., Katona, I., Kano, M., & Watanabe, M. (2007). Subcellular arrangement of molecules for 2-arachidonoyl-glycerol-mediated retrograde signaling and its physiological contribution to synaptic modulation in the striatum. *Journal of Neuroscience*, 27(14), 3663–3676. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0448-07.2007>
- Varvel, S. A., Wise, L. E., Niyuhire, F., Cravatt, B. F., & Lichtman, A. H. (2007). Inhibition of Fatty-Acid Amide Hydrolase Accelerates Acquisition and Extinction Rates in a Spatial Memory Task. *Neuropsychopharmacology*, 32(5), 1032–1041. <https://doi.org/10.1038/SJ.NPP.1301224>
- Xi, Z.-X., Peng, X.-Q., Li, X., Song, R., Zhang, H.-Y., Liu, Q.-R., Yang, H.-J., Bi, G.-H., Li, J., & Gardner, E. L. (2011). Brain cannabinoid CB2 receptors modulate cocaine's actions in mice. *Nature Neuroscience*, 14(9), 1160–1168. <https://doi.org/10.1038/NN.2874>
- Yerlikaya, S., & Djamgoz, M. B. A. (2022). Oleamide, a Sleep-Inducing Compound: Effects on Ion Channels and Cancer. *Bioelectricity*, 4(3), 136–144. <https://doi.org/10.1089/BIOE.2022.0010>
- Yoshida, T., Uchigashima, M., Yamasaki, M., Katona, I., Yamazaki, M., Sakimura, K., Kano, M., Yoshioka, M., & Watanabe, M. (2011). Unique inhibitory synapse with particularly rich endocannabinoid

signaling machinery on pyramidal neurons in basal amygdaloid nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3059–3064. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1012875108>

Zarrindast, M.-R., Sarahroodi, S., Arzi, A., Khodayar, M. J., Taheri-Shalmani, S., & Rezayof, A. (2008). Cannabinoid CB1 receptors of the rat central amygdala mediate anxiety-like behavior: interaction with the opioid system. *Behavioural Pharmacology*, 19(7), 716–723. <https://doi.org/10.1097/FBP.0B013E3283123C83>