

<https://orcid.org/0000-0002-8427-8143>

PROPAGACIÓN DE CANNABIS: UNA ALTERNATIVA EN LA PRODUCCIÓN DE CANNABINOIDES PARA SU UTILIZACIÓN CLÍNICA

CANNABIS PROPAGATION: AN ALTERNATIVE IN THE PRODUCTION OF CANNABINOIDS FOR CLINICAL USE

José Francisco Tlaxca-Santamaria
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Biológicas
Licenciatura en Biotecnología
jose.tlaxcas@alumno.buap.mx

Resumen:

Los registros medicinales disponibles más antiguos, escritos entre 5000 y 3000 a. C. por sumerios en tablillas de arcilla, demuestran que los humanos entendían las enfermedades y que el uso de plantas que contienen medicamentos podría ayudar a mantener y restaurar la buena salud. El cáñamo fue sin duda una de las primeras plantas de cultivo de China. Durante cientos o quizás miles de años, los habitantes de Asia central y oriental domesticaron variedades de *Cannabis* desde plantas silvestres hasta cultivos seleccionados artificialmente. Actualmente, se ha estudiado ampliamente la composición química de esta planta y se han identificado aproximadamente 500 compuestos, ejemplos de estos son los cannabinoides, alcaloides, flavonoides, amidas fenólicas, terpenos y lignanamidas. Pero los metabolitos más importantes, y que además son los más abundantes y exclusivos de esta especie, son los cannabinoides, de los cuales destacan el Tetrahidrocannabinol (THC), por sus características psicoactivas, y el Cannabidiol (CBD), por su gran potencial farmacológico. De forma natural, el cannabis es una planta que se propaga gracias a la dispersión de sus semillas, generando una gran variación entre generaciones. Por otro lado, para garantizar la rentabilidad, el control de calidad y la reproducibilidad, se han utilizado, comercialmente, métodos como la propagación vegetativa. Sin embargo, recientemente la propagación por cultivo de tejidos o micropropagación se está abriendo camino en el campo del cultivo comercial de cannabis, por lo que esta técnica resulta de gran interés comercial y científico para mejorar la producción.

Palabras clave: *Cannabis, Cannabinoides, Micropropagación, Plantas medicinales, Topping*

Abstract:

The oldest medicinal records available, written between 5000 and 3000 BC. by Sumerians on clay tablets, show that humans understood diseases and that plants containing medicines could help maintain and restore good health. Hemp was one of China's first crop plants. For hundreds or perhaps thousands of years, Central and East Asia inhabitants domesticated varieties of cannabis from wild plants to artificially selected crops. Currently, the chemical composition of this plant has been extensively studied and approximately 500 compounds have been identified; examples of these are cannabinoids, alkaloids, flavonoids, phenolic amides, terpenes, and lignanamides. However, the most important metabolites that are also the most abundant and exclusive of this species are cannabinoids, of which Tetrahydrocannabinol (THC) stands out for its psychoactive characteristics Cannabidiol (CBD) for its great pharmacological potential. Naturally, cannabis is a plant that spreads thanks to the dispersion of its seeds, generating a significant variation between generations. However, methods such as vegetative propagation have been used commercially to ensure profitability, quality control, and reproducibility. Nevertheless, recently the propagation by tissue culture or micropropagation is making its way into the field of commercial cannabis cultivation, so this technique is of great commercial and scientific interest to improve production.

Keywords: *Cannabis, Cannabinoids, Micropropagation, Medicinal plants, Topping*

Los inicios del cannabis

Desde el principio de la vida humana, para sobrevivir, nuestros antepasados necesitaban alimentos para obtener energía y medicinas para mantener la salud. Como ahora sabemos, la principal fuente de alimento de alto contenido energético era la carne, lo que cubría sus necesidades alimenticias, pero sin duda alguna era más difícil encontrar medicamentos para tratar los padecimientos. Aunque actualmente la ciencia moderna ha descubierto plantas y extractos de plantas que pueden tratar y curar enfermedades, pensar en que en la época prehispánica las personas pudieran localizar e identificar plantas que contenían componentes que promueven la salud sería problemático.

Nuestros antepasados prehistóricos solo podían confiar en sus sentidos para probar las plantas y los componentes de las plantas en busca de sabor y actividad medicinal. Sin embargo, desde este comienzo, las plantas medicinales y aromáticas han traído muchos beneficios, como saborizantes de alimentos, medicinas, conservantes, decoraciones, belleza y placer personal (Inoue et al., 2019).

De esto último, sabemos que en la antigüedad las personas comenzaron a utilizar las plantas debido a que notaban que al consumirlas, de diferentes maneras, estas ayudaban con los malestares que presentaban. Los registros medicinales disponibles más antiguos, escritos entre 5000 y 3000 a. C. por sumerios en tablillas de arcilla, demuestran que los humanos entendían las enfermedades y que el uso de plantas que contienen medicamentos podría ayudar a mantener y restaurar la buena salud. Si bien la historia de nuestros primeros antepasados y las medicinas está incompleta, se reconoce plenamente el valor de las plantas medicinales para curar y mantener la salud (Inoue et al., 2019).

El consumo humano más temprano de *Cannabis* parece haber ocurrido en ciertas regiones de Asia Central o en China. El cáñamo fue sin duda una de las primeras plantas de cultivo de China. Durante cientos o quizás miles de años, los habitantes de Asia central y oriental domesticaron variedades de cannabis desde plantas silvestres hasta cultivos seleccionados artificialmente. Los registros históricos y los datos arqueológicos chinos sugieren que la historia del cultivo y uso del cáñamo en Asia oriental tiene aproximadamente entre 5.000 y 6.000 años. Por lo tanto, China puede haber sido la primera región en cultivar e incluso utilizar el cáñamo (Merlin, 2003). La hierba seca se utilizaba como estupefaciente y su uso con fines médicos ha ido en aumento. Su contenido es una sustancia psicoactiva tetrahidrocannabinol y varios otros cannabinoides, que ahora se encuentran en el centro de la investigación médica (Šantić et al., 2017).

Esta planta es conocida como del tipo dioica y a que presenta flores macho y flores hembra (figura 1), que suelen brotar en individuos diferentes. El interés que tiene la comunidad científica reside en la producción de compuestos químicos muy variados a través del metabolismo secundario, entre los que se destacan los cannabinoides, pero además también terpenos y compuestos fenólicos (Flores-Sanchez & Verpoorte, 2008).

Es una de las plantas que mejor estudiadas químicamente se encuentran, y los estudios se centran en las plantas que producen una gran cantidad de resina con propiedades psicoactivas, concretamente en las plantas que tienen flores, femeninas (Jimenez, 2019).



Figura 1. Pintura botánica más antigua de la marihuana en el mundo occidental (macho y hembra). *Cannabis sativa*, tal y como aparece en las "Grandes Horas" de Ana de Bretaña (Bourdichon, 1503).

Compuestos activos con función terapéutica

Se ha estudiado ampliamente la composición química de esta planta y se han identificado aproximadamente 500 compuestos, ejemplos de estos son los cannabinoides, alcaloides, flavonoides, amidas fenólicas, terpenos y lignanamidas. Los metabolitos más importantes y que además son los más abundantes y exclusivos de esta especie son los cannabinoides, de los cuales el THC es el más estudiado, a pesar de que se conocen

más de 70 de ellos. Puesto que es capaz de interactuar con todo un sistema de receptores endógenos (sistema cannabinoide endógeno), siendo esta la razón de su importancia (López et al., 2014). De los 70 cannabinoides tenemos 10 categorías (figura 2), hasta ahora, las cuales son tipo cannabigerol, tipo cannabidiol, tipo cannabicromeno, tipo Δ 9-trans-tetrahidrocannabinol, Tipo Δ 8-trans-tetrahidrocannabinol, tipo cannabicitrol, tipo cannabitriol, tipo cannabinol, tipo cannabinodiol y tipo cannabielsoína (EISOhly & Slade, 2005).

Las hojas, brotes y semillas son partes de la planta que se consumen para diversos fines. La semilla puede ser consumida cruda o cocida. La semilla tiene muy buen sabor pero es muy difícil quitarle la cáscara (Harrington, 1968). La semilla contiene aproximadamente 27,1% de proteínas, 25,6% de grasas, 7,4% de carbohidratos y 6,1% de cenizas (Kuddus et al., 2013). Las hojas en general, se considera que fumarlas producen un efecto más relajante; si lo comparamos con vaporizar y comer, métodos que tienen efectos más intensos. El cannabis o su extracto deben ser calentados o deshidratados para provocar la descarboxilación del ácido tetrahidrocannabinólico, su cannabinoide más abundante, en ácido tetrahidrocannabinólico psicoactivo (Kuddus et al., 2013)

El cannabis ya se utilizaba como medicina en Asia, particularmente en India, antes de la era cristiana. La historia del uso medicinal del cannabis es muy larga. Por lo que son bien conocidos los efectos del THC e incluyen efectos relajantes musculares, analgesia, pérdida de memoria a corto plazo, intoxicación y antiinflamatorios. Por su parte, el CBD actúa como un poderoso antioxidante, efectos antipsicóticos, tiene acciones ansiolíticas, y tiene notables efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Por lo tanto, el CBD ha resultado el primer endocannabinoide con un gran potencial de fármaco clínico (Russo & Guy, 2006).

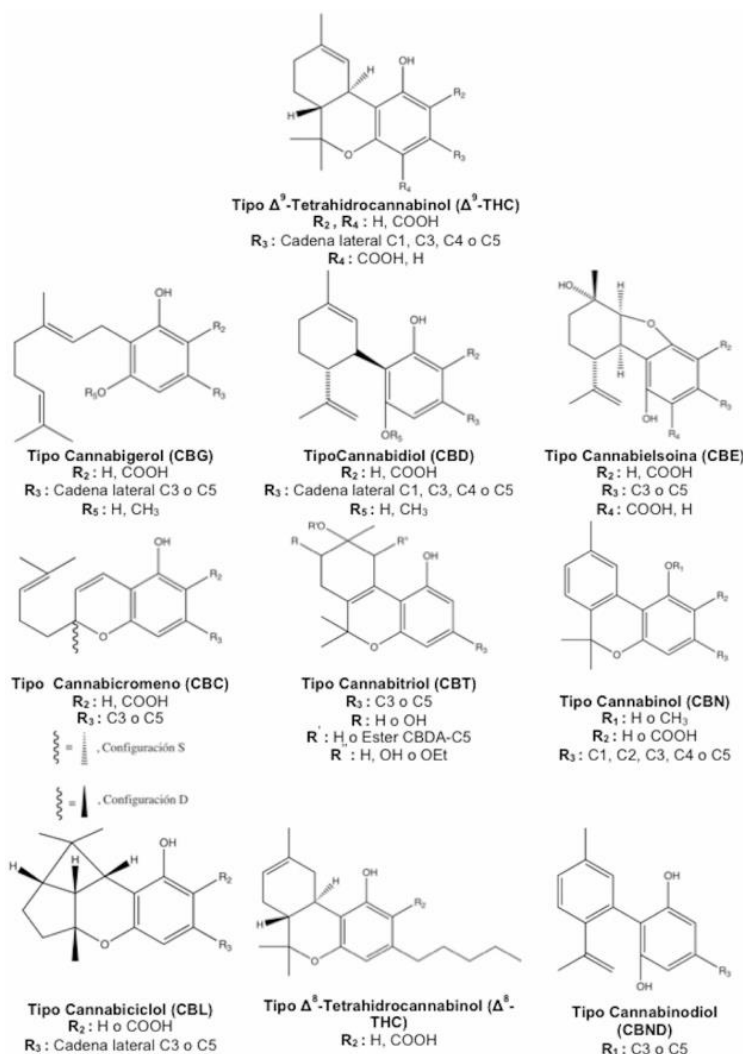


Figura 2. Cannabinoides presentes en Cannabis (López et al., 2014).

Como lo menciona Kala et al (2004), pueden ser tratadas hasta 25 enfermedades con la única utilización de las hojas de cannabis. Sin embargo, aunque se tengan grandes beneficios médicos, se debe de ser consciente y tener en cuenta que los consumidores que comienzan a una edad temprana exhiben un rendimiento cognitivo más deficiente que los consumidores de inicio tardío; esto podría deberse a un efecto neurotóxico sobre el cerebro en desarrollo por parte de los cannabinoides, lo que llegaría a generar una disminución de las habilidades cognitivas convencionales por parte de los consumidores jóvenes de cannabis (Pope et al., 2003).

Formas de propagación del *cannabis*

De forma natural, el *cannabis* es una planta que se propaga gracias a la dispersión de sus semillas. Dado que el *cannabis* es generalmente dioico, su polinización suele realizarse por aire lo que ocasiona que sus progenies tengan fenotipos segregantes (Gaudreau et al., 2020); además de que si se cultiva a partir de semillas, aproximadamente el 50% de las plantas serán hembras y el 50% machos (Chandra et al., 2020). En entornos comerciales, las plantas deben tener todas las mismas o idénticas propiedades (fenotipo, quimiotipo, tiempo de floración, etc...) para garantizar la rentabilidad, el control de calidad y la reproducibilidad (Gaudreau et al., 2020). Por tanto, esta estrategia de dispersión de semillas no es deseable para la reproducción de *cannabis*.

Una alternativa comercial a este problema son los métodos de propagación vegetativa que se han utilizado en el desarrollo exitoso y mantenimiento de la estabilidad de la expresión genética en varias especies forestales y hortícolas, así como en el lino y el algodón (Coffman & Gentner, 1979). En este proceso, a partir de una planta madre se corta una rama y se coloca en un medio de enraizamiento. Resultando así que todas las plantas tendrán idénticas propiedades a las de la planta madre, por lo que serán clones. El topping o fimming, que consiste en la eliminación o destrucción del meristemo apical, desencadenará la producción de brotes axilares, lo que aumentará el número de flores por planta y, por tanto, aumentará el rendimiento de las plantas de *cannabis*. El topping o fimming (figura 3), se realiza regularmente después de que los esquejes tienen ya dos semanas de que se hayan transferido al medio de enraizamiento (Gaudreau et al., 2020).

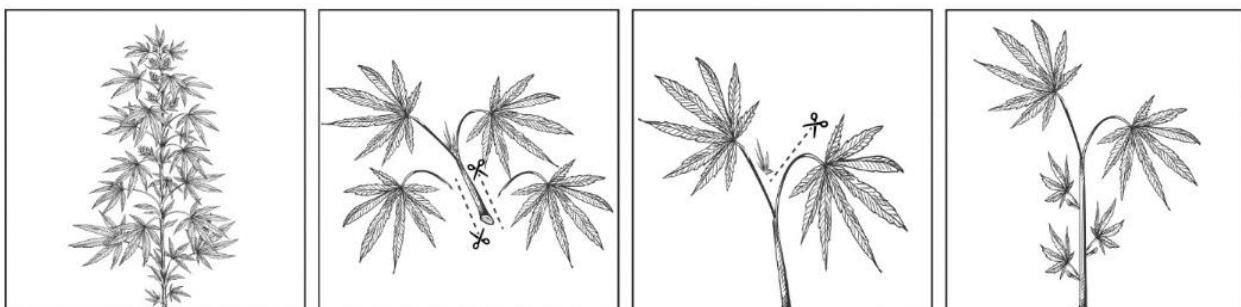


Figura 3. Ilustración del procedimiento estándar de topping (Gaudreau et al., 2020).

En un estudio realizado por Coffman & Gentner (1979) se observó que los propágulos de *Cannabis sativa* que se propagaron vegetativamente diferían tanto bioquímica como morfológicamente de sus progenitores propagados por semillas. Estas diferencias dieron como resultado la expresión de un mayor desarrollo de las ramas laterales, modificaciones de las hojas y lo más relevante fue un aumento de las concentraciones de cannabinoides, quedando expuesto el mayor beneficio de esta técnica de propagación en la industria.

La micropropagación ha sido utilizada para propagar plantas de valor medicinal y agrícola durante décadas. La industria farmacéutica requiere una gran cantidad de plantas medicinales que son micropropagadas a escala comercial, algunos ejemplos de estas plantas incluyen Eucalipto, Amapola, Albahaca morada y Toloache, por mencionar algunas (Chaturvedi et al., 2007).

El cultivo de plantas por micropropagación es similar al cultivo de microorganismos en el sentido de que ambos requieren una técnica estéril y una mano cuidadosa. La diferencia es que en este caso se comienza con tejido o semillas de plantas, en lugar de comenzar con células para simplemente esparcirse en los medios, y generar cultivos de plantas in vitro. En el cultivo de tejidos vegetales, los investigadores han utilizado perforaciones de hojas, secciones de tallos, polen y trozos de raíces, como material vegetal de partida (figura 4). Logrando generar cultivos de *Cannabis sp.* mediante el uso de hojas y tallos e incluso anteras (Chandra et al., 2011).

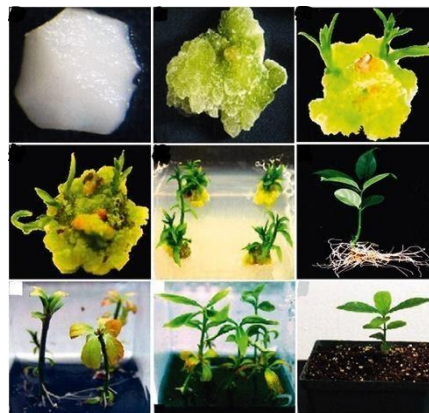


Figura 4. Proceso de regeneración de una planta mediante el cultivo de tejidos (Thammina et al., 2011).

Se ha vuelto una técnica muy común la propagación de cultivos de tejidos en la investigación de las ciencias de las plantas, sin embargo, recientemente se está abriendo camino en el campo del cultivo comercial de cannabis. Algunos productores están reconociendo el potencial de esta técnica de clonación, aunque es un método más complejo que la propagación vegetativa. Actualmente, es de interés principal para los cultivadores a gran escala en instalaciones de alta tecnología que incluyen prácticas de fabricación estrictas. Los gastos de instalación, operación y mantenimiento implican una fuerte inversión para la apertura de la empresa. A diferencia del cultivo de tejidos, la propagación vegetativa es un proceso más simple y un método menos costoso, pero requiere el espacio y el mantenimiento de las plantas madre debe ser más continuo (Winnett, 2014).

La importancia de fomentar el conocimiento de las cualidades del cannabis

La investigación clínica sobre *Cannabis sp.* ha estado muy restringida durante mucho tiempo debido a su ilegalidad. Sin embargo, en las dos últimas décadas se ha renovado e incrementado el interés por concertar el potencial terapéutico del *Cannabis*. Estudios recientes han indicado que los neuroreceptores responden farmacológicamente al Cannabis y han incursionado sus aplicaciones en todas las áreas de la medicina, gracias al estudio sobre los receptores de cannabinoides en el cerebro y el cuerpo. Recientemente, el Ministerio de Asuntos Sociales y Salud de Finlandia trató de esclarecer la legislación, específicamente sobre la prescripción de Cannabis a las víctimas de dolor crónico (Kuddus et al., 2013).

El descubrimiento del efecto psicoactivo del THC abrió las posibilidades para explotar productos para uso médico a base de cannabis. Sin embargo, aun con la existencia de las preparaciones farmacéuticas de Cannabis, el uso natural con fines medicinales también ha incrementado recientemente y esto gracias a la legalización que se ha llevado a cabo en diversos países como Uruguay, y algunas regiones de Estados Unidos. En México el proceso de despenalización se comenzó en 2018 gracias a un dictamen por parte de la Suprema Corte, pero aún no se tiene una regulación clara.

Conclusión

El Cannabis debe ser conocido como el proveedor de fibras y fuente de aceites comestibles nutritivos y no solo por su agente psicoactivo. Como planta medicinalmente activa es una de las plantas medicinales más antiguas y que se ha utilizado en todo el mundo durante milenios. Por lo tanto, la planta de cannabis podría denominarse un "tesoro farmacológico olvidado" (Mechoulam, 2005). Sin embargo, ha incrementado el número de compañías farmacéuticas que han optado por la idea de utilizar y desarrollar los cannabinoides sintéticos y actualmente ya se encuentran disponibles varias preparaciones basadas en las actividades biológicas de los cannabinoides. Por lo que se espera que el número de medicamentos a base de cannabinoides que ingresen al mercado sea cada vez mayor en los próximos años. Además, todavía falta mucho para comprender el potencial de la planta de cannabis, es decir queda mucho por estudiar. Por lo tanto, muy probablemente en un futuro sean más los medicamentos a base de cannabis (Kuddus et al., 2013).

Agradecimientos

Agradezco al Doctor Enrique González Vergara por todo el conocimiento brindado. A mi familia por su apoyo y respaldo en los días más difíciles.

Referencias

- Bourdichon, J. (1503). *Grandes Horas de Ana de Bretaña*. https://books.google.com.mx/books?id=sZ4cjwEACAAJ&dq=las+%22Grandes+Horas%22+de+Ana+de+Bretaña&hl=es-419&sa=X&redir_esc=y
- Chandra, S, Lata, H., Techen, N., Khan, I., & ElSohly, M. (2011). Biotechnology of Cannabis sativa L. *Planta Medica*, 77(05). <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273535>
- Chandra, Suman, Lata, H., & ElSohly, M. A. (2020). Propagation of Cannabis for Clinical Research: An Approach Towards a Modern Herbal Medicinal Products Development. *Frontiers in Plant Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00958>
- Chaturvedi, H. C., Jain, M., & Kidwai, N. R. (2007). Cloning of medicinal plants through tissue culture-A review. *Indian Journal of Experimental Biology*, 45(11), 937–948.
- Coffman, C. B., & Gentner, W. A. (1979). Greenhouse propagation of Cannabis Sativa L. by vegetative cuttings. *Economic Botany*, 33(2), 124–127. <https://doi.org/10.1007/BF02858280>
- ElSohly, M. A., & Slade, D. (2005). Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences*, 78(5), 539–548. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>

- Flores-Sanchez, I. J., & Verpoorte, R. (2008). Secondary metabolism in cannabis. *Phytochemistry Reviews*, 7(3), 615–639. <https://doi.org/10.1007/s11101-008-9094-4>
- Gaudreau, S., Missihoun, T., & Germain, H. (2020). Early topping: An alternative to standard topping increases yield in cannabis production. *Plant Science Today*, 7(4), 627–630. <https://doi.org/10.14719/PST.2020.7.4.927>
- Harrington, H. D., & Matsumura, Y. (1968). *Edible Native Plants of the Rocky Mountains*. Amsterdam University Press.
- Inoue, M., Hayashi, S., & E. Craker, L. (2019). Role of Medicinal and Aromatic Plants: Past, Present, and Future. In *Pharmacognosy - Medicinal Plants*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.82497>
- Jimenez, M. (2019). Bioproducción de cannabinoides y sus aplicaciones farmacológicas. *Universidad de Murcia*. https://www.academia.edu/30706456/TRABAJO_FIN_DE_GRADO_EN_BIOTECNOLOGÍA_Bioproducción_de_cannabinoides_y_sus_aplicaciones_farmacológicas
- Kala, C. P., Farooquee, N. A., & Dhar, U. (2004). Prioritization of medicinal plants on the basis of available knowledge, existing practices and use value status in Uttaranchal, India. *Biodiversity and Conservation*, 13(2), 453–469. <https://doi.org/10.1023/b:bioc.0000006511.67354.7f>
- Kuddus, M., Ginawi, I. A. M., & Al-Hazimi, A. (2013). Cannabis sativa: An ancient wild edible plant of India. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 25(10), 736–745. <https://doi.org/10.9755/ejfa.v25i10.16400>
- López, G. E. Á., Brindis, F., Niizawa, S. C., & Martínez, R. V. (2014). Cannabis sativa L., a singular plant. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 45(4).
- Mechoulam, R. (2005). Plant cannabinoids: A neglected pharmacological treasure trove. *British Journal of Pharmacology*, 146(7), 913–915. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706415>
- Merlin, M. (2003). Archaeological Evidence for the Tradition of Psychoactive Plant Use in the Old World. *Economic Botany*, 57(3), 295–323.
- Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Cohane, G., Huestis, M. A., & Yurgelun-Todd, D. (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: What is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence*, 69(3), 303–310. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00334-4](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00334-4)
- Russo, E., & Guy, G. W. (2006). A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical Hypotheses*, 66(2), 234–246. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.08.026>
- Šantić, Ž., Pravdić, N., Bevanda, M., & Galić, K. (2017). The historical use of medicinal plants in traditional and scientific medicine. *Psychiatria Danubina*, 29(1), 787–792.
- Thammina, C., He, M., Lu, L., Cao, K., Yu, H., Chen, Y., Tian, L., Chen, J., Mcavoy, R., Ellis, D., Zhao, D., Wang, Y., Zhang, X., & Li, Y. (2011). In vitro regeneration of triploid plants of euonymus alatus "compactus" (burning bush) from endosperm tissues. *HortScience*, 46(8), 1141–1147. <https://doi.org/10.21273/hortsci.46.8.1141>
- Winnett, J. (2014) Exploring Marijuana and Tissue Culture. Available at: <https://www.agrimabotanicals.com/cart/agrima-blog/exploringmarijuana-and-tissue-culture.html>