



Sistema Endocannabinoide y su potencial terapéutico para el tratamiento del acné

Luis Aldo Zatarain-López, estudiante

Uriel Ulises Rodríguez-Mejía, PhD

Dalia Samanta Aguilar-Ávila, PhD

Nicte Selene Fajardo Robledo, PhD

Departamento de Farmacobiología, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, México

Edgardo Flores-Torales, PhD

Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, México

Paola Trinidad Villalobos-Gutiérrez, PhD

Departamento de Ciencias de la Tierra y de la Vida, Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara, México

Juan Manuel Viveros-Paredes, PhD

Departamento de Farmacobiología, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, México

[Doi: 10.19044/esipreprint.11.2024.p75](https://doi.org/10.19044/esipreprint.11.2024.p75)

Approved: 07 November 2024

Posted: 09 November 2024

Copyright 2024 Author(s)

Under Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

Cite As:

Zatarain-López, L. A., Rodríguez-Mejía, U. U., Aguilar-Ávila, D. S., Fajardo Robledo, N. S., Flores-Torales, E., Villalobos-Gutiérrez, P. T., & Viveros-Paredes, J. M. (2024). *Sistema Endocannabinoide y su potencial terapéutico para el tratamiento del acné*. ESI Preprints.

<https://doi.org/10.19044/esipreprint.11.2024.p75>

Resumen

El acné es una afección compleja que afecta a millones de personas en todo el mundo, se dirige a las unidades pilosebáceas de la piel y aparece tanto en forma inflamatoria como no inflamatoria. Dada su naturaleza multifactorial, el tratamiento del acné a menudo implica una variedad de terapias integrales, que pueden aumentar los costos. **Objetivo:** realizar una investigación teórica sobre la fisiopatología del acné y sus características para enfocar dicho conocimiento en el establecimiento de nuevas dianas terapéuticas como el sistema endocannabinoide que mejore el entendimiento para el desarrollo potencial de tratamientos más efectivos contra este

padecimiento. **Métodos.** Se utilizaron plataformas para la búsqueda de la información considerando algunas palabras clave como "Endocannabinoid System", "sebaceous glands" and acne vulgaris. **Resultados:** Se encontraron alrededor de 3,242 artículos, en el buscador de PubMed, "Acne vulgaris" (1,588), "Endocannabinoid System" (812), "sebaceous glands" (842). En el Google scholar, se encontró alrededor de 199,000, 93,800 y 135,000 artículos respectivamente. **Conclusión:** El sistema endocannabinoide se considera una diana terapéutica potencial para el tratamiento del acné debido a que las glándulas sebáceas muestran relación con este sistema, presentando efectos antiinflamatorios y antiproliferativos sobre células dérmicas.

Palabras clave: *Acné vulgar*, terapéutica, glándulas sebáceas, endocannabinoides, cannabinoides

Endocannabinoid System and its therapeutic potential for acne treatment

Luis Aldo Zatarain-López, estudiante

Uriel Ulises Rodríguez-Mejía, PhD

Dalia Samanta Aguilar-Ávila, PhD

Nicte Selene Fajardo Robledo, PhD

Departamento de Farmacobiología, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, México

Edgardo Flores-Torales, PhD

Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, México

Paola Trinidad Villalobos-Gutiérrez, PhD

Departamento de Ciencias de la Tierra y de la Vida, Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara, México

Juan Manuel Viveros-Paredes, PhD

Departamento de Farmacobiología, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, México

Abstract

Millions of people worldwide suffer from acne, a complicated disorder that can be either inflammatory or non-inflammatory and affects the skin's pilosebaceous units. Because acne is complex, treating it frequently entails using a range of integrative therapies, which might raise expenses. **Aim:** To conduct theoretical research on acne pathophysiology and its features to concentrate that knowledge on identifying novel therapeutic targets, such as the endocannabinoid system, which advances our

understanding of the condition and may lead to the creation of more potent treatments. **Methods:** Information was found using platforms that took into account keywords like "Endocannabinoid System," "sebaceous glands", and "acne vulgaris". **Findings:** The PubMed search engine yielded about 3,242 articles about "Acne vulgaris" (1,588), "Endocannabinoid System" (812), and "sebaceous glands" (842). Google Scholar yielded about 199,000, 93,800, and 135,000 articles, respectively. **Conclusion:** Because of its association with the sebaceous glands and its anti-inflammatory and antiproliferative effects on dermal cells, the endocannabinoid system is thought to be a promising therapeutic target for acne treatment.

Keywords: *Acne Vulgaris*, therapeutics, sebaceous glands, endocannabinoids, cannabinoids

Introduction

El acné es una enfermedad que afecta en mayor medida a la población adolescente o joven (entre los 12 y los 24 años) y es capaz de tener graves repercusiones sobre el desarrollo personal de quienes lo padecen. A nivel mundial las cifras arrojan un pico de prevalencia del 85.00 %. En México, las estadísticas muestran que el acné representa un 43.20 % de las consultas dermatológicas a nivel de institución de salud pública y un 59.24 % de las consultas privadas. Sin embargo, el padecimiento también puede presentar en la edad adulta de manera aislada. Estudios epidemiológicos realizados en países occidentales respecto a la prevalencia del acné clínico, muestran que este padecimiento es más común entre los 18 a 23 años en hombres que en mujeres y que a partir de los 23 años la situación se revierten, presentando mayor prevalencia en mujeres para este grupo de edad (Litardo, 2018; Addor & Schalka, 2010).

Al ser el acné una condición frecuente en la adolescencia, esta etapa es considerada como una de las más críticas de la vida. Al sufrir este problema dermatológico se puede generar un impacto en la percepción corporal, el desarrollo psicológico, social y emocional de un individuo, ya que al ser un periodo en el que se experimenta una fase de transición dentro del ciclo vital humano y al presentarse procesos trascendentales como la conformación de la identidad, la búsqueda de la independencia, cambios físicos, psicológicos y emocionales, puede tener consecuencias importantes en el desarrollo hacia la edad adulta. La razón principal de este impacto, es debido al hecho de que es una condición física que compromete la apariencia del paciente afectado, provocando lesiones antiestéticas en zonas de la piel muy visibles y ligadas a la interacción social convencional (como el rostro). Al ser la piel uno de los órganos sobre los cuales se han construido imágenes culturales muy arraigadas que generan presiones sociales respecto a la

apariciencia de esta, genera en quienes padecen esta enfermedad que se vean expuestos a sufrir de un estigma a nivel social por su apariencia física, además vuelve al individuo más susceptible a ser víctima de acoso escolar y de diferentes tipos de violencia por parte de sus pares (Addor & Schalka, 2010), desencadenando un posible comportamiento ansiogénico e incluso depresivo que conlleve a pensamientos suicidas. Esto, debido a la posible marginación e inhibición social, inseguridad, así como sentimientos de ira o tristeza.

Las repercusiones también llegan a abarcar el ámbito académico y profesional debido a que las condiciones psicológicas antes mencionadas conducen a alteraciones conductuales y emocionales que afectan de forma negativa a los procesos de aprendizaje; dificultando el desarrollo de habilidades sociales que son vitales para el aprovechamiento escolar y la trayectoria profesional (Litardo, 2018).

Por esta razón, el conocimiento de nuevas dianas terapéuticas como el Sistema Endocannabinoide, resulta esencial contextualizarla para desarrollar tratamientos más efectivos que no solo aborden los síntomas físicos, sino que también mitiguen los impactos psicológicos y sociales enfocados a mejorar los efectos adversos relacionados con la fisiopatología del acné.

Metodología

Se realizó una revisión de distintas plataformas de artículos científicos entre ellos: PubMed, Google Académico, Scielo and World Wide Science. Las palabras clave utilizadas para esta revisión fueron: "*Acne vulgaris*", "Endocannabinoid System", "sebaceous glands".

Resultados

Fisiopatología del acné

El acné es un padecimiento multifactorial de las unidades pilosebáceas que resulta del incremento en la producción de sebo por parte de las glándulas sebáceas presentes en la piel, manifestándose regularmente en regiones con mayor presencia de éstas, como son las áreas de la cara, el cuello, el tórax, la espalda y los hombros (Stewart & Bazergy, 2018; Williams et al., 2012).

Para comprender adecuadamente la fisiopatología del acné y los posibles mecanismos de acción que se pueden aprovechar para el tratamiento farmacológico de este padecimiento, primero se debe comprender como está estructurado el órgano de la piel y qué tipos celulares la conforman.

La piel está conformada por tres capas: *la epidermis* que deriva del ectodermo, considerada como la capa más superficial, está constituida por un epitelio estratificado plano queratinizado que se encuentra en continuo

crecimiento pero su grosor permanece constante debido al proceso de descamación, su función principal es servir como una barrera de protección frente a agentes externos; por debajo de esta capa se encuentra *la dermis* que deriva del mesodermo y se conforma por tejido conectivo denso que brinda sostén mecánico, resistencia y espesor a la piel; por último se encuentra *la hipodermis* que es la capa más profunda y contiene tejido adiposo organizado en lóbulos que se separan entre sí por tabiques de tejido conectivo (Grice et al., 2008).

En la región de la epidermis se encuentran los llamados derivados epidérmicos de la piel (también llamados anexos cutáneos) entre los que se localizan los folículos pilosos, el pelo y las glándulas sebáceas (que en conjunto conforman las unidades pilosebáceas antes mencionadas), además de las uñas y las glándulas sudoríparas (las cuales son apocrinas cuando se encuentran asociadas a la unidad pilosebácea y ecrinas cuando se distribuyen de forma libre al no asociarse con estas unidades) (Grice et al., 2008) (Figura 1).

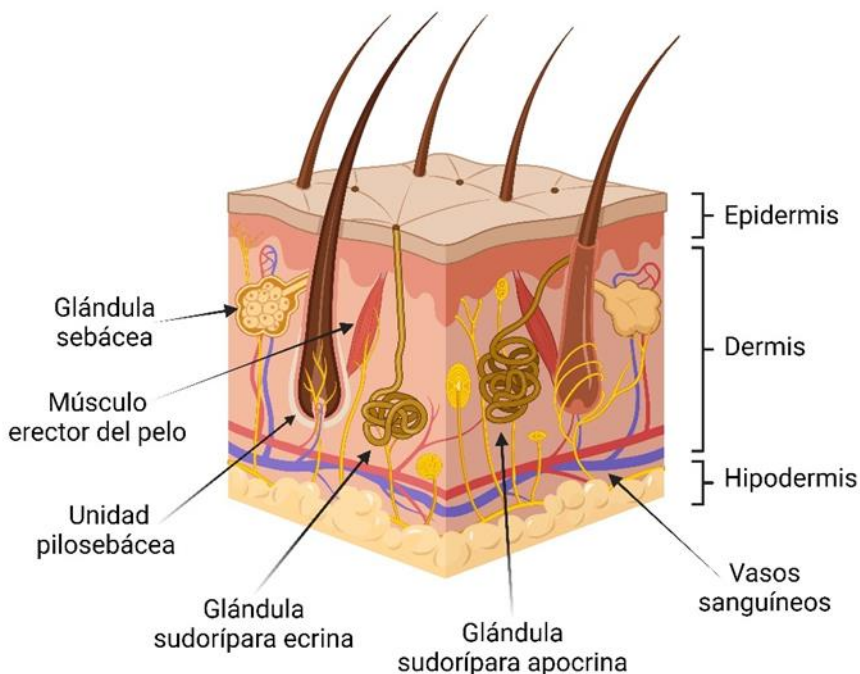


Figura 1: Estructura anatómica de la piel y sus componentes. Destacando las tres capas, epidermis, dermis e hipodermis, así como las glándulas presentes en piel

Las glándulas sebáceas se originan como brotes de la vaina radicular externa del folículo piloso y generalmente hay varias glándulas por folículo.

Las células que componen a las glándulas sebáceas se denominan sebocitos y sintetizan una sustancia oleosa que secretan de forma holocrina denominada sebo. Los sebocitos aumentan la cantidad de retículo endoplasmático liso que contienen y comienza a sintetizar gran cantidad de lípidos que se va acumulando y reemplazando al citoplasma de las células, lo que conduce a la apoptosis de estas. Finalmente, el producto de secreción rico en lípidos y los detritos celulares de los sebocitos son eliminados desde la glándula sebácea hacia el infundíbulo del folículo piloso que en conjunto con el conducto corto de la glándula sebácea conforman el conducto pilosebáceo (Grice et al., 2008).

Para comprender la patología del acné se clasifica en diferentes tipos de acuerdo con distintos criterios.

Desde el punto de vista del sistema inmune, se considera que existen dos tipos de acné: el *acné inflamatorio* y el *no inflamatorio*. En ambos tipos de acné, se produce un bloqueo de la unidad pilosebácea que conduce a la acumulación de secreciones en la misma. En el caso del acné no inflamatorio, la unidad pilosebácea se dilata de forma progresiva por la acumulación de secreciones, pero dicha unidad no llega a romperse. En el acné de tipo inflamatorio además de la obstrucción de la unidad pilosebácea, se da una proliferación bacteriana que conduce a la inflamación y a la posible ruptura de la unidad (Zaenglein et al., 2016).

También se puede clasificar al acné de acuerdo con el tipo de lesión con el que se presenta; entre los cuáles está el tipo comedonal, papulopustular, nodular y conglobata (Figura 2). El acné *comedonal* consiste en el desarrollo de lesiones no inflamatorias abiertas (puntos negros) o cerradas (puntos blancos) que como antes se mencionó no implican la ruptura de la unidad pilosebácea; por otro lado, en el acné *papulo-pustular* se presentan lesiones de tipo inflamatorio que incluyen pápulas y pústulas desarrolladas por la ruptura de la unidad pilosebácea y el crecimiento microbiano que se caracteriza por un infiltrado principalmente de neutrófilos, acompañándose generalmente por enrojecimiento e inflamación de la piel. El acné *nodular* se considera una de las formas más severas y produce lesiones inflamatorias profundas con un infiltrado compuesto principalmente por linfocitos y macrófagos, generan lesiones de gran tamaño, de forma redondeada y presentan enrojecimiento, además éstas no tienen una excreción espontánea de su contenido, por lo que son más propensas a generar cicatrices. Por último, el acné *conglobata* es una forma inusual y muy severa, se caracteriza por abscesos interconectados y cicatrices irregulares con un foco inflamatorio crónico acompañado de infección en las regiones foliculares y perifoliculares del cuerpo (Williams et al., 2012).

Los microorganismos que colonizan la unidad pilosebácea secretan enzimas como las lipasas que degradan los lípidos del sebo producido

generando ácidos grasos libres que inducen la inflamación dando la consecuente formación de comedones ya sea abiertos o cerrados que pueden romperse y favorecer una respuesta a cuerpo extraño que a su vez provoca la formación de pápulas, nódulos o pústulas, cuya rotura e inflamación puede conducir a la cicatrización (Williams et al., 2012).

En general, los factores que desencadenan el desarrollo de la patología consisten en una excesiva producción de sebo en las glándulas sebáceas, cambios en la composición lipídica de este sebo, hiperqueratinización folicular, alteraciones en la microbiota de la piel (principalmente por la proliferación de *Cutibacterium acnes*) así como una disfunción de la respuesta inmune innata y adaptativa (Dessinioti et al., 2022).

Las moléculas que están involucradas en los procesos fisiopatológicos del acné son aquellas que estimulan la producción de sebo como lo son los esteroides sexuales entre los cuales se encuentra la testosterona, el estradiol y la progesterona así como los precursores involucrados en su biosíntesis como la deshidroepiandrosterona (DHEA), la pregnenolona y el colesterol además de los glucocorticoides; el Factor de Crecimiento Similar a la Insulina Tipo 1 (IGF-1); los Receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR); las perilipinas y el Receptor γ Activado por el Proliferador del Peroxisoma (PPAR- γ). Por su parte en la diferenciación y proliferación de sebocitos se involucran lipoperóxidos, ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs), sustancia P, la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH), la Hormona Estimuladora de Melanocitos α (α -MSH), el Polipéptido Vasoactivo Intestinal (VIP), el neuropéptido γ , la β -endorfina IGF-1 y los anteriormente mencionados esteroides sexuales. Por último, los argumentos moleculares involucrados con el estado inflamatorio que se presenta en el acné constan del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), interleucinas proinflamatorias, β -defensina, prostaglandinas, metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), la granulicina, bacteriosidos, leucotrienos, lipopolisacárido (proveniente de *Cutibacterium acnes*), el Factor Nuclear κ B (NF- κ B) y las antes mencionadas CRH, α -MSH, VIP, neuropéptido γ y β -endorfina (Dessinioti & Katsambas, 2022; Moradi et al., 2015).

El acné también puede clasificarse de acuerdo con su severidad. Se considera acné *leve* cuando se presenta un número menor a 20 lesiones no inflamatorias (comedones), o menos de 15 lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas) y el número total de lesiones es inferior a 30; acné *moderado* cuando se presentan entre 20 y 100 comedones o entre 15 y 50 lesiones inflamatorias y se tiene un número total de lesiones de entre 30 y 125; y acné *severo* cuando se observan más de 5 nódulos inflamatorios, más de 50

lesiones inflamatorias o cuando el número total de lesiones es mayor a 125 (Williams et al., 2012).

Entre los factores que dan origen a la obstrucción de la unidad pilosebácea, se encuentra el hecho de que se induce el crecimiento de la glándula sebácea, también existe un aumento en la secreción de sebo, así como queratinización y descamación de las células epiteliales que recubren el interior de la unidad pilosebácea (todo este proceso generalmente es estimulado por los andrógenos). La unidad pilosebácea estimulada se dilata; el sebo y las células queratinizadas que se descaman forman un “tapón” que terminan por obstruir la unidad. Esta obstrucción y el ambiente rico en lípidos generado por la secreción de sebo favorecen la colonización bacteriana por parte de *Cutibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis* principalmente (Williams et al., 2012).

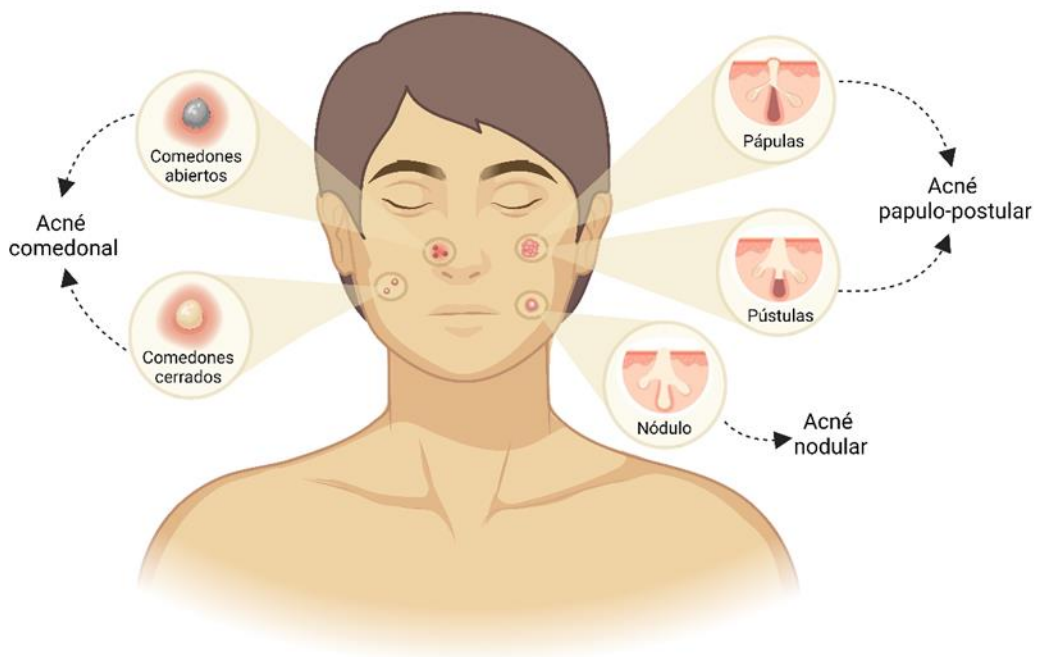


Figura 2: Tipos de acné clasificado con base al tipo de lesiones generadas

La microbiota normal de la piel saludable varía dependiendo de la localización anatómica. En las zonas con mayor cantidad de glándulas sebáceas predominan especies lipofílicas del género *Propionibacterium* mientras que en las zonas donde predominan más las glándulas sudoríparas (como los pies y las axilas) se encuentran principalmente especies de *Staphylococcus* y *Corynebacterium* (Dessinioti & Katsambas, 2010).

La disbiosis (cambios en la composición y diversidad de la microbiota de la piel) se ha relacionado con numerosos padecimientos cutáneos como el acné, eccema y en heridas crónicas. En los pacientes con acné se ha encontrado que existe mayor proliferación de ciertos filotipos de *Cutibacterium acnes* que se consideran promotores de la enfermedad, así como una pérdida en la diversidad de filotipos de *C. acnes* presentes. Las cepas de *Cutibacterium acnes* que son promotoras de la enfermedad modulan la diferenciación de los queratinocitos e incrementan la inflamación local, lo que conlleva al desarrollo de lesiones inflamatorias y a la formación inicial de los comedones en las etapas tempranas del acné, además de estar implicadas con la lipogénesis y la producción de sebo por parte de los sebocitos. Además *C. acnes* tiene efecto sobre los fibroblastos de la dermis, a través de la adipogénesis reactiva, un proceso en el cual los fibroblastos experimentan una proliferación localizada y una diferenciación en un linaje de preadipocitos en respuesta a un estímulo bacteriano. Por su parte los adipocitos en turno montan una respuesta inmune innata que contribuyen a la fisiopatología del acné (Katsambas & Dessinioti, 2008; Isard et al., 2011; Kistowska et al., 2014; Kistowska et al., 2015).

Por la presencia del *C. acnes* en el desarrollo del acné, como parte de la farmacoterapia del padecimiento se suelen utilizar antibióticos tanto por vía tópica (clindamicina y eritromicina) como oral (trimetoprima-sulfametoxazol, macrólidos, tetraciclinas, amoxicilina y cefalexina) debido a que su uso conduce a una disminución en la inflamación local y a la consecuente mejora clínica de las lesiones causadas por el acné (Nast et al., 2016). Sin embargo, el uso excesivo de antibióticos y la larga duración que suelen tener los tratamientos para el acné, han contribuido al surgimiento de cepas resistentes a antibióticos (Dessinioti & Katsambas, 2022).

La relevancia clínica de la resistencia de *C. acnes* a los antibióticos fue documentada por primera vez en Estados Unidos de América en 1983, en pacientes con acné que no respondieron al tratamiento con antibióticos orales (Asai et al., 2016). A pesar de que actualmente la mayoría de guías clínicas internacionales (US guidelines 2016, Canadian guidelines 2015, UK NICE guidelines 2021 y European guidelines 2016) para el tratamiento del acné recomiendan limitar la administración de antibióticos orales a un máximo de 3 meses, en la práctica médica es común que se lleven a cabo tratamientos más prolongados (Xu et al., 2021; Coates et al., 2002). Entre los años de 1990 y 2022 se han recabado numerosos estudios epidemiológicos principalmente en Europa y el Reino Unido respecto a la prevalencia de cepas de *Cutibacterium acnes* resistentes a distintos antibióticos (Stasiulewicz et al., 2020; Alkhawaja et al., 2020; Reddy et al., 2020; Tóth et al., 2019; Zákány et al., 2018; Oláh et al., 2016; Luk et al., 2013; Mendoza et al., 2013; Moon et al., 2012; Dumont-Wallon et al., 2010; Biró et al., 2009).

El más extenso de estos fue realizado por Coates y colaboradores (2002) en el Reino Unido en donde se monitoreó a 4 274 pacientes con acné durante 10 años aproximadamente (desde 1991 hasta 2000) observándose que la frecuencia de *Cutibacterium acnes* resistente a cualquier antibiótico aumentó del 34.50 % en 1991 al 55.00 % en el año 2000 (Tan et al., 2007). En otros países como Hungría se han realizado estudios sobre la prevalencia de *Cutibacterium acnes* resistente a antibióticos en pacientes con acné, observándose una frecuencia de *C. acnes* resistente a cualquier antibiótico del 50.80 % (Alkhawaja et al., 2020); mientras que en España se ha mostrado una frecuencia del 93.60 % (Alkhawaja et al., 2020), del 36.70 % en Corea (Biró et al., 2009), 40.00 % en Colombia (Stasiulewicz et al., 2020), 55.00 % en Jordania (Reddy et al., 2020), 47.00 % en Hong Kong (Oláh et al., 2016) y 14.90 % en Singapur (Tóth et al., 2019; Zákány et al., 2018). La resistencia más prevalente es a la eritromicina, seguida por la clindamicina; siendo la resistencia a tetraciclinas la menos frecuente.

Costo económico del acné

El precio promedio para el tratamiento del acné en México es de \$2,382.00 pesos (119.27 dólares estadounidense-fecha de cambio: 21/10/2024), estando sujeto al tratamiento específico que se aplique para cada paciente. En este precio se suele incluir el costo de las consultas dermatológicas (costo que depende de la institución o del especialista con el que se acuda), procedimientos como exfoliaciones, productos de higiene personal especializados (jabones, cremas, ungüentos, etc.), además de tratamientos farmacológicos. Cabe destacar que este procedimiento puede tener diversas vertientes y tratamientos a seguir dependiendo del especialista al que se consulte y el tipo de acné que se padezca. El costo al 2023 de las consultas de valoración con un dermatólogo especialista en México (principalmente en la Zona Metropolitana de Guadalajara, Jalisco) puede rondar entre los \$500.00 y los \$1,000.00 pesos (25.03 - 50.07 dólares fecha de cambio: 28/10/2024); además los tratamientos establecidos suelen consistir en exfoliaciones de la piel, jabones y cremas de aplicación tópica, así como la administración de antibióticos e incluso tratamientos hormonales en ciertos casos; durando estos tratamientos periodos de entre cuatro y seis meses aproximadamente. La duración y el tipo de tratamiento pueden variar mucho de un caso a otro, por lo que los precios en conjunto pueden ir desde los \$3,000.00 hasta los \$10,000.00 pesos (150.22-500.75 dólares-fecha de cambio: 21/10/2024).

No existen muchos datos recientes respecto a los costos anuales en México, debido a que como ya se mencionó, la duración y los productos que involucra el tratamiento son muy variables y también debido a que en muchos casos el padecimiento no es atendido por un profesional de la salud,

recurriendo a la automedicación y al uso de diferentes productos y remedios sin supervisión profesional.

El Sistema Endocannabinoide y el acné

Como una alternativa para el desarrollo de los tratamientos contra el acné, resulta interesante la exploración del Sistema Endocannabinoide (ECS), el cual es un sistema regulatorio endógeno presente en la piel (Figura 3).

El descubrimiento de componentes de este sistema tales como sus ligandos derivados del araquidonato (lípidos conformados por 20 carbonos), teniendo a los más representativos el 2-Araquidonilglicerol (2-AG) y la araquidonil etanolamina (AEA). Estos ligandos endógenos se sintetizan a demanda a partir del ácido araquidónico. Los receptores a cannabinoides se clasifican en tipo 1 (CB1R) y tipo 2 (CB2R), acoplados a proteínas G (GPCRs).

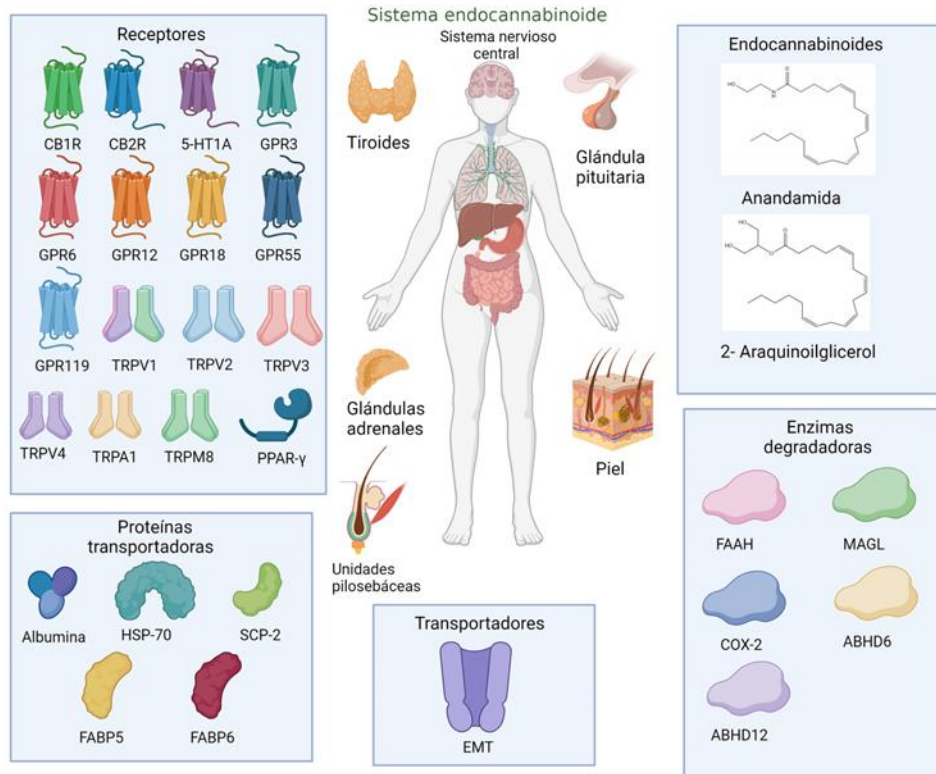


Figura 3: Principales componentes del sistema endocannabinoide y su distribución en el organismo humano. **Abreviaturas:** **2-AG:** 2-araquidonilglicerol; **5-HT1A:** receptor de serotonina; **AEA:** Anandamida; **ABHD6:** Hidrolasa 6 de los dominios α/β ; **ABHD12:** Hidrolasa 12 de los dominios α/β ; **CB1R:** Receptores de cannabinoides tipo 1; **CB2R:** Receptores de cannabinoides tipo 2; **CBR:** Receptores de cannabinoides; **COX-2:** Ciclooxygenasa-2; **DAG:** Diacilglicerol; **DAGL:** Diacilglicerol lipasa; **ECS:** Sistema endocannabinoide; **EMT:** transportador membranaral de endocannabinoides; **FAAH:** Amida hidrolasa de ácidos grasos; **FABP5:** Proteína 5 unidora a ácidos grasos; **FABP7:** Proteína 7 unidora a ácidos grasos; **GPR3:** Receptor 3 acoplado a proteínas G; **GPR6:** Receptor 6 acoplado a proteínas G; **GPR12:** Receptor 12 acoplado a proteínas G; **GPR18:** Receptor 18 acoplado a proteínas G; **GPR55:** Receptor 55 acoplado a proteínas G; **HSP70:** Proteína de choque térmico 70; **MAGL:** Monoacilglicerol lipasa; **NAPE:** *N*-acil fosfatidil etanolamina; **NAPE-PLD:** *N*-acil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D; **SCP-2:** Proteína transportadora de esteroides 2; **PGE2:** Prostaglandina E2; **PLC- β :** Fosfolipasa C- β ; **PPAR- γ :** Receptor gamma activado por proliferador del peroxisoma; **TRPV1:** Receptor de potencial transitorio V1; **TRPV2:** Receptor de potencial transitorio V2; **TRPV3:** Receptor de potencial transitorio V3; **TRPV4:** Receptor de potencial transitorio V4; **TRPA1:** Receptor de potencial transitorio A1; **TRPM8:** Receptor de potencial transitorio M8.

Estos receptores pueden inhibir la adenilciclase y activar proteínas quinasas activadas por mitógeno. Las proteínas encargadas de la recaptura de los ligandos como los Transportadores transmembranarales de endocannabinoides; y las enzimas de síntesis o degradación como NAPE-

PLD (N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D) y la FAAH (amida hidrolasa 1 de ácidos grasos) en distintos tipos celulares de la piel indican la existencia de una relación homeostática en este órgano y el sistema de señalización lipídica (Reddy et al., 2020; Biró et al., 2009).

El CB1R se encuentra expresado principalmente en el Sistema Nervioso Central, siendo más abundante en la neurona presináptica de regiones como los ganglios basales, el córtex, cerebelo y el hipocampo, encontrándose también expresado en órganos como la glándula pituitaria, la glándula tiroidea, las gónadas, glándula adrenal, vías respiratorias superiores, hígado y útero (Reddy et al., 2020). El CB2R se encuentra expresado en mayor proporción en células inmunes, queratinocitos, retina, corazón, páncreas, tracto digestivo, huesos y en el sistema nervioso central, encontrándose expresado en neuronas postsinápticas, astrocitos y en células gliales (Stasiulewicz et al., 2020).

Como parte del sistema endocannabinoide es importante tomar en cuenta que existen proteínas encargadas del transporte de estos ligandos endógenos. Las proteínas involucradas son la albúmina, la proteína de choque térmico 70 (HSP-70), la proteína transportadora de esteroides 2 (SCP-2) y dos proteínas miembros de la familia de proteínas unidoras a ácidos grasos denominadas Proteínas 5 unidora a ácidos grasos (FABP5) y Proteína 7 unidora a ácidos grasos (FABP7) (Reddy et al., 2020; Stasiulewicz et al., 2020; Biró et al., 2009).

Una vez que los endocannabinoides cumplen su función, son recapturados hacia el interior de las células para poder ser metabolizados. El ingreso de los endocannabinoides al espacio intracelular para su biotransformación se da principalmente por medio de una difusión facilitada por transportadores en la cual se involucra una proteína transportadora (que aún no ha sido adecuadamente caracterizada) denominada transportador membranal de endocannabinoides (EMT) (Reddy et al., 2020; Stasiulewicz et al., 2020; Biró et al., 2009). La AEA puede ser degradada tanto por la FAAH como por la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en cuyo caso da origen a prostamidas, las cuales están relacionadas con procesos inflamatorios.

El 2-AG es degradado principalmente por tres enzimas hidrolíticas: la Monoacilglicerol Lipasa (MAGL) y por hidrolasas de los dominios α/β (α/β -hidrolasas) que son la ABHD6 y la ABHD12; también puede ser degradado por la FAAH y la COX-2 (en este último caso se produce prostaglandina E2 o PGE2, el cual es un metabolito excitatorio oxidativo) (Reddy et al., 2020; Stasiulewicz et al., 2020; Biró et al., 2009). Además de esto, entre los tipos celulares en los que se ha encontrado la presencia de estos componentes del ECS se encuentran células estrechamente relacionadas con la fisiopatología del acné tales como los sebocitos de las glándulas sebáceas, los

queratinocitos cutáneos, los mastocitos y las células de los folículos pilosos (Biró et al., 2009).

El sistema de recaptura de endocannabinoides se ha planteado como una diana farmacológica de interés para el tratamiento de numerosos padecimientos, esto debido a que al poder interferir con este sistema se permite prolongar la disponibilidad de los endocannabinoides sobre sus dianas moleculares (los CBR) de este modo prolongar y potenciar sus efectos (Reddy et al., 2020; Stasiulewicz et al., 2020; Biró et al., 2009). El ECS ejerce efectos antiinflamatorios que son capaces de regular funciones clave en la fisiopatología del acné como lo son el crecimiento, la proliferación y la diferenciación de distintos tipos celulares, entre los que se encuentran los sebocitos (Oláh et al., 2016). Los sebocitos también desempeñan un papel importante en los sistemas endocrino e inmune de la piel además de actuar como reservorios de células madre. En adición a esto, se piensa que la composición única del sebo producido por los sebocitos tiene un importante rol en la regulación de la microbiota de la piel, restringiendo a los posibles patógenos y promoviendo el crecimiento de los microorganismos benéficos, además de tener un papel importante en la función del sistema endocannabinoide de la piel (Tóth et al., 2019; Zákány et al., 2018).

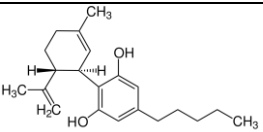
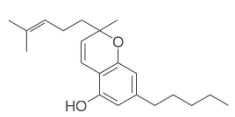
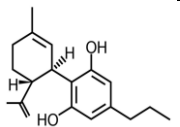
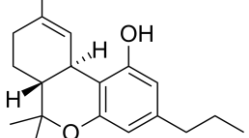
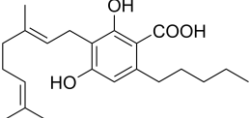
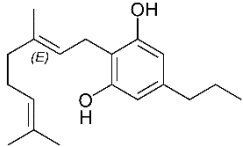
Se ha observado que las glándulas sebáceas humanas son capaces de producir endocannabinoides (AEA y 2-AG) además de que los sebocitos expresan CB1R (esto principalmente en células diferenciadas) y CB2R (presentes en las células proliferativas, los sebocitos de la capa basal) (Zákány et al., 2018). Zákány y colaboradores en 2018, demostraron que los endocannabinoides producidos localmente que actúan a través de la vía de señalización acoplada a CB2R son clave en la homeostasis de las glándulas sebáceas, esto se evidenció cuando se llevó a cabo el silenciamiento selectivo de los genes responsables de la expresión de CB2R reduciendo significativamente la producción basal de sebo lipídico en sebocitos de la línea celular SZ95 y un tratamiento con endocannabinoides incrementó la lipogénesis de las mismas (Zákány et al., 2018).

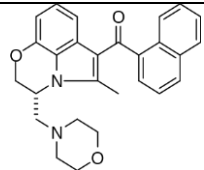
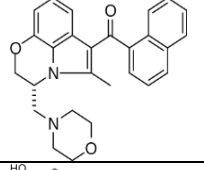
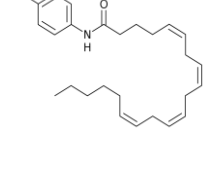
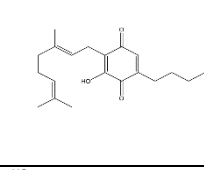
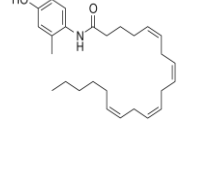
Moléculas con efecto sobre el sistema endocannabinoide de la piel

En 2016, Oláh y colaboradores estudiaron la influencia de distintos fitocannabinoides como el cannabidiol (CBD), cannabicromeno (CBC), cannabidivarina (CBDV), tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabigerol (CBG) y cannabigerovarina (CBGV) sobre una línea celular de sebocitos (SZ95), reportando efectos sobre la lipogénesis en estas células (Figura 4), agrupándose de la siguiente manera (Oláh et al., 2016): el CBG y el CBGV fueron considerados como “pro-lipogénicos”, el CBDV como “neutrales” ya que no causaba una diferencia significativa en la producción de lípidos con respecto al grupo control. Por su parte el cannabicromeno (CBC) y la

tetrahidrocannabivarina (THCV) mostraron efectos “lipostáticos” (ver Tabla 1) (Nast et al., 2016; Oláh et al., 2016): Otro estudio realizado por Oláh y colaboradores en 2014, mostró que la administración de CBD en sebocitos SZ95 presentó un efecto sebostático, antiinflamatorio y antiproliferativo sobre este tipo celular (Oláh et al., 2014).

Tabla 1. Moléculas de origen natural y sintético que han mostrado tener efectos con potencial terapéutico sobre la fisiopatología del acné

Molécula	Estructura	Diana molecular	Efecto en la fisiopatología del acné
CBD		Antagonista del CB1R, agonista inverso del CB2R y agonista débil de TRPV1.	Regula la excesiva lipogénesis de los sebocitos (lipostático). Ejerce efectos antiinflamatorios y antiproliferativos en las glándulas sebáceas. También ha mostrado inhibir la proliferación y diferenciación en queratinocitos y tener efectos antimicrobianos, efectos que se podrían aprovechar en el tratamiento del acné (Oláh et al., 2016).
CBC		Activador del receptor TRPA1 a bajas concentraciones y desensibilizador de éste a altas concentraciones. Inhibidor de la recaptura de AEA e inhibidor de la degradación enzimática del 2-AG.	Efectos complejos sobre la fisiopatología del padecimiento similares a los mencionados para el CBD. Reduce la lipogénesis estimulada por el ácido araquidónico (Oláh et al., 2016).
CBDV		Activador y desensibilizador de los receptores TRPV1, TRPV2 y TRPA1.	Efectos complejos sobre la fisiopatología del padecimiento similares a los mencionados para el CBD. Reduce la lipogénesis estimulada por el ácido araquidónico (Oláh et al., 2016).
THCV		Activador de CB2 y bloqueador de CB1.	Efectos complejos sobre la fisiopatología del padecimiento similares a los mencionados para el CBD. Suprime la proliferación de sebocitos. Reduce la lipogénesis estimulada por el ácido araquidónico (Oláh et al., 2016).
CBG		Agonista del receptor adrenérgico α_2 . Agonista de los receptores TRPA1, TRPV1 y TRPV2. Activador, pero rápidamente desensibiliza los receptores TRPV3 y TRPV4. Antagonista de CB1. Antagonista de los receptores TRPM8 y 5-HT1A. Inhibidor de la recaptura de endocannabinoides.	Efectos similares a los endocannabinoides: promoción de la lipogénesis de los sebocitos y potente actividad antiinflamatoria (Oláh et al., 2016).
CBGV		Desensibilizador de TRPV3.	Efectos similares a los de los endocannabinoides: promoción de la lipogénesis de los sebocitos y potente actividad antiinflamatoria (Oláh et al., 2016).

WIN-55,212-2		Agonista de los receptores cannabinoides.	Inhibe la producción de sebo en las glándulas sebáceas y reduce la inflamación en las zonas afectadas por el acné (Oláh et al., 2016; Giuffrida et al., 2001).
Ácido ajulémico		Agonista del receptor PPAR- γ .	Inhibe la producción de sebo en las glándulas sebáceas y reduce la inflamación en las zonas afectadas por el acné (Oláh et al., 2016; Giuffrida et al., 2001).
AM404 <i>N</i> -(4-hidroxifenil)- araquinoilamida)		Es un inhibidor de la recaptura de endocannabinoides. No actúa directamente sobre los receptores cannabinoides y no muestra actividad cannabimimética. Esta incrementa la concentración circulante de anandamida en modelos <i>in vivo</i> . Muestra un IC ₅₀ de 1 μ M. Se plantea que inhibe al transportador membranal de endocannabinoides (EMT) y que a su vez eleva su concentración al interior de las células e inhibe la hidrólisis intracelular de la anandamida, además de activar los receptores vanilloides (TRPV1).	Promueve la lipogénesis de las glándulas sebáceas e incrementa la secreción de sebo por parte de las mismas, lo que contribuye a regular la microbiota de la piel (Giuffrida et al., 2001).
VCE-003		Activador del receptor PPAR- γ y de CB2.	Regulación de la lipogénesis en los sebocitos (Oláh et al., 2016).
VDM-11		Inhibidor de la recaptura de endocannabinoides.	Promueve la lipogénesis de los sebocitos además de que eleva el tono de endocannabinoides, inhibiendo el efecto proinflamatorio del receptor TLR4 (activado por lipopolisacárido). Debido a la naturaleza inflamatoria del padecimiento, el efecto antiinflamatorio y la segregación regulada de sebo pueden contribuir a conseguir efectos benéficos sobre la enfermedad (Tóth et al., 2019).

CBD: Cannabidiol; CB1R: receptor a cannabinoide tipo1; CB2R: receptor a cannabinoide tipo 2; TRPV1, TRPV2 y TRPV3: Receptor de potencial transitorio vanilloide 1, 2 y 3 respectivamente; CBC: cannabicromeno; TRPA1: Receptor de potencial transitorio A1; AEA: araquidonoil etanolamina; 2-AG: 2-Araquidonilglicerol; CBDV: Cannabidivarina; THCv: tetrahidrocannabidivarina; CB1 y CB2: cannabinoide tipo 1 y tipo 2 respectivamente; CBGV: cannabigerovarina; PPAR- γ : receptor γ activado por el proliferador del peroxisoma. "Elaboración propia".

Por otro lado, en un estudio clínico fase 1 de simple ciego se probó una crema tópica que contenía un 3% de extracto de semillas de *Cannabis sativa* durante 12 semanas, observándose una reducción en la producción de sebo cutáneo y en el eritema (Ali & Akhtar 2015). Los cannabinoides

sintéticos como el ácido ajulémico y el WIN-55,212-2 también han mostrado tener efectos de inhibición en la producción de las glándulas sebáceas además de presentar efectos antiinflamatorios sobre la piel. El AM404 ha mostrado tener una función sobre la promoción de la lipogénesis de las glándulas sebáceas, incrementando la secreción de sebo por parte de éstas, lo que contribuye a regular la microbiota de la piel. El VCE-003 funciona como activador del receptor PPAR- γ y de CB2R, tiene efectos en la regulación de la lipogénesis de los sebocitos inmortalizados (SZ95) (Díaz-Alonso et al., 2016; Hasanein, 2009; Giuffrida et al., 2001).

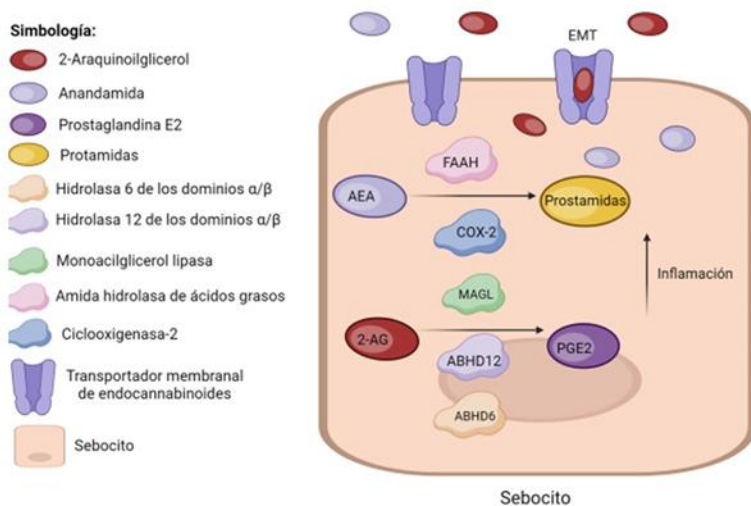


Figura 4: Sistema de recaptura y de degradación enzimática de los endocannabinoides. **Abreviaturas:** 2-AG: 2-araquidonilglicerol; AEA: Anandamida; ABHD6: Hidrolasa 6 de los dominios α/β ; ABHD12: Hidrolasa 12 de los dominios α/β ; EMT: Transportador membranaral de endocannabinoides; COX-2: Ciclooxigenasa-2; FAAH: Amida hidrolasa de ácidos grasos; MAGL: Monoacilglicerol lipasa; PGE2: Prostaglandina E2

Conclusión

Existen diversas evidencias que señalan la influencia e importancia del Sistema Endocannabinoide y sus componentes en la regulación o mantenimiento de la homeostasis de la piel, debido a la presencia de glándulas sebáceas, relacionadas directamente con este sistema. Por lo tanto, la búsqueda de moléculas con potencial terapéutico sobre enfermedades dérmicas como el acné, ha llevado a la investigación en torno a la influencia de fitocannabinoides como de cannabinoides sintéticos e inhibidores de la recaptura de endocannabinoides sintéticos sobre los sebocitos mostrando tener diferentes efectos sobre la producción de sebo por parte de los sebocitos (algunos promoviéndola y otros inhibiéndola) además de mostrar

actividad antiinflamatoria y antiproliferativa sobre estas células, efectos que pueden ser aprovechados en la búsqueda de nuevas terapias contra el acné.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Laboratorio de Investigación y Desarrollo Farmacéutico del Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías de la Universidad de Guadalajara.

Conflicto de intereses: Los autores no declararon ningún conflicto de intereses.

Disponibilidad de los datos: Todos los datos están incluidos en el contenido del artículo.

Declaración de financiación: Los autores no obtuvieron financiación para esta investigación.

References:

1. Addor, F. A., Schalka S. (2010). Acne in adult women: epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*, 85(6), 789-95.
2. Ali, A., Akhtar, N. (2015). The safety and efficacy of 3% cannabis seeds extract cream for reduction of human cheek skin sebum and erythema content. *Pak J Pharm Sci*. 28(4),1389–1395.
3. Alkhawaja, E., Hammadi, S., Abdelmalek, M., Mahasneh, N., Alkhawaja, B., Abdelmalek, S. M. (2020). Antibiotic resistant Cutibacterium acnes among acne patients in Jordan: a cross sectional study. *BMC Dermatol*. 20(1),17.
4. Asai, Y., Baibergenova, A., Dutil, M., Humphrey, S., Hull, P., Lynde, C., Poulin, Y., Shear, N., Tan, J., Toole, J., Zip C. (2016). Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ*. 188(2),118-126.
5. Bíró, T., Tóth, B. I., Haskó, G., Paus, R., Pacher, P. (2009). The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol Sci*. 30(8),411-20.
6. Coates, P., Vyakrnam, S., Eady, E. A., Jones, C. E., Cove, J. H., Cunliffe, W. J. (2002). Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol*. 146(5),840-8.
7. Dessinioti, C., Katsambas, A. (2022). Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Acne: Epidemiological Trends and Clinical Practice Considerations. *Yale J Biol Med*. 95(4), 429-443.

8. Dessinioti, C. & Katsambas, A. D. (2010). The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 28(1),2-7.
9. Díaz-Alonso, J., Paraíso-Luna, J., Navarrete, C., Del Río, C., Cantarero, I., Palomares, B., Agualeles, J., Fernández-Ruiz, J., Bellido, M. L, Pollastro, F., Appendino, G., Calzado, M. A., Galve-Roperh, I., Muñoz, E. (2016). VCE-003.2, a novel cannabigerol derivative, enhances neuronal progenitor cell survival and alleviates symptomatology in murine models of Huntington's disease. *Sci Rep.* 6,29789.
10. Dumont-Wallon, G., Moyse, D., Blouin, E., Dréno, B. (2010). Bacterial resistance in French acne patients. *Int J Dermatol.* 49(3),283-8.
11. Giuffrida, A., Beltramo, M., Piomelli, D. (2001). Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther.* 298(1),7-14.
12. Grice, E. A., Kong, H. H., Renaud, G., Young, A. C., NISC Comparative Sequencing Program., Bouffard, G. G., Blakesley, R. W., Wolfsberg, T. G., Turner, M. L., Segre, J.A. (2008). A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 18(7),1043-50.
13. Hasanein, P. (2009). The endocannabinoid transport inhibitor AM404 modulates nociception in cholestasis. *Neurosci Lett.* 462(3),230-4.
14. Isard, O., Knol, A.C., Ariès, M.F., Nguyen, J.M., Khammari, A., Castex-Rizzi, N., Dreno, B. (2011). *Propionibacterium acnes* activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol.* 131(1),59-66.
15. Katsambas, A., Dessinioti, C. (2008). New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther.* 21(2),86-95.
16. Kistowska, M., Meier, B., Proust, T., Feldmeyer, L., Cozzio, A., Kuendig, T., Contassot, E., French, L. E. (2015). *Propionibacterium acnes* promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 135(1),110-118.
17. Kistowska, M., Gehrke, S., Jankovic, D., Kerl, K., Fettelschoss, A., Feldmeyer, L., Fenini, G., Kolios, A., Navarini, A., Ganceviciene, R., Schaubert, J., Contassot, E., French, L. E. (2014). IL-1 β drives inflammatory responses to *propionibacterium acnes* in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol.* 134(3),677-685.
18. Litardo, J. (2018). Utilización de estrategias de apoyo para prevenir el acné en los jóvenes de la unidad educativa “17 de mayo” Cantón Quevedo 2017. Quevedo, Ecuador: Universidad Técnica de Babahoyo.

19. Luk, N. M., Hui, M., Lee, H. C, Fu, L. H., Liu, Z. H., Lam, L. Y., Eastel, M., Chan, Y. K., Tang, L. S., Cheng, T. S., Siu, F. Y., Ng, S. C., Lai, Y. K., Ho, K. M. (2013). Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 27(1),31-6.
20. Mendoza, N., Hernández, P. O., Tyring, S. K., Haitz, K. A, Motta, A. (2013). Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from acne patients in Colombia. *Int J Dermatol.* 52(6),688-92.
21. Moradi, T. S., Makrantonaki, E., Ganceviciene, R., Dessinioti, C., Feldman, S. R., Zouboulis, C. C. (2015). Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* 1, 15029.
22. Moon, S. H., Roh, H. S., Kim, Y. H., Kim, J. E., Ko, J. Y., Ro, Y. S. (2012). Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. *J Dermatol.* 39(10), 833-7.
23. Nast, A., Dréno, B., Bettoli, V., Bukvic, Mokos, Z., Degitz, K., Dressler, C., Finlay, A. Y., Haedersdal, M., Lambert, J., Layton, A., Lomholt, H. B., López-Estebarez, J. L., Ochsendorf, F., Oprica, C., Rosumeck, S., Simonart, T., Werner, R. N., Gollnick, H. (2016). European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 30(8),1261-8.
24. Oláh, A., Markovics, A., Szabó-Papp, J., Szabó, P. T., Stott, C., Zouboulis, C. C., Bíró t. (2016). Differential effectiveness of selected non-psychotropic phytocannabinoids on human sebocyte functions implicates their introduction in dry/seborrhoeic skin and acne treatment. *Exp Dermatol.* 25(9),701-7.
25. Oláh, A., Tóth, B. I., Borbíró, I., Sugawara, K., Szöllösi, A. G., Czifra, G., Pál, B., Ambrus, L., Kloepper, J., Camera, E., Ludovici, M., Picardo, M., Voets, T., Zouboulis, C. C., Paus, R., Bíró, T. (2014). Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest.* 124(9),3713-24.
26. Reddy, V., Grogan, D., Ahluwalia, M., Salles, É.L., Ahluwalia, P., Khodadadi, H., Alverson, K., Nguyen, A., Raju, S. P., Gaur, P., Braun, M., Vale, F. L., Costigliola, V., Dhandapani, K., Baban, B., Vaibhav, K. (2020). Targeting the endocannabinoid system: a predictive, preventive, and personalized medicine-directed approach to the management of brain pathologies. *EPMA J.* 11(2),217-250.
27. Stasiulewicz, A., Znajdek, K., Grudzień, M., Pawiński, T., Sulkowska, A. J.I. (2020). A Guide to Targeting the Endocannabinoid System in Drug Design. *Int J Mol Sci.* 21(8),2778.

28. Stewart, T. J., & Bazergy, C. (2018). Hormonal and dietary factors in acne vulgaris versus controls. *Dermatoendocrinol.* (1), e1442160.
29. Tan, H. H., Tan, A. W., Barkham, T., Yan, X. Y., Zhu, M. (2007). Community-based study of acne vulgaris in adolescents in Singapore. *Br J Dermatol.* 157(3),547-51.
30. Tóth, K. F., Ádám, D., Bíró, T., Oláh, A. (2019). Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the "C(ut)annabinoid" System. *Molecules.* 24(5),918.
31. Williams, H., Dellavalle, R., Garner, S. (2012). Acne Vulgaris. *The lancet.* 379.
32. Xu, J., Mavranzouli, I., Kuznetsov, L., Stephen Murphy, M., Healy, E. (2021). Guideline Committee. Management of acne vulgaris: summary of NICE guidance. *BMJ.* 20,374:n1800.
33. Zaenglein, A. L., Pathy, A. L., Schlosser, B. J., Alikhan, A., Baldwin, H. E., Berson, D. S., Bowe, W. P., Graber, E. M., Harper, J. C., Kang, S., Keri, J. E., Leyden, J. J., Reynolds, R. V., Silverberg, N. B., SteinGold, L. F., Tollefson, M. M., Weiss, J. S., Dolan, N. C., Sagan, A. A., Stern, M., Boyer, K. M., Bhushan, R. (2016). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 74(5), 945-73.
34. Zákány, N., Oláh, A., Markovics, A., Takács, E., Aranyász, A., Nicolussi, S., Piscitelli, F., Allarà, M., Pór, Á., Kovács, I., Zouboulis, C.C., Gertsch, J., Di Marzo, Vincenzo., Bíró, T., Szabó T. (2018). Endocannabinoid Tone Regulates Human Sebocyte Biology. *J Invest Dermatol.* 138(8),1699-1706.