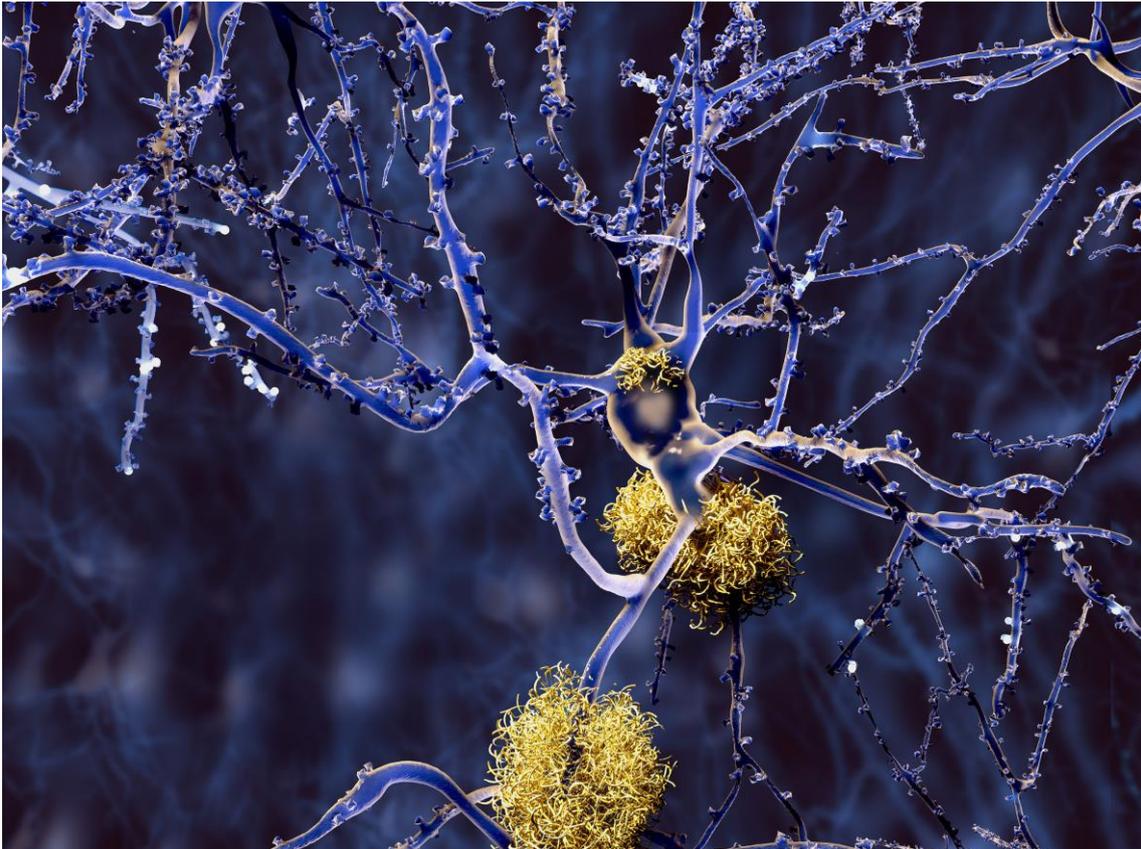


## **Cannabinoides y la Enfermedad de Alzheimer.**

### **Cannabinoids and Alzheimer's Disease.**



Trabajo de Fin de Grado

**Melissa Hernández Alonso.**

Tutorizado por Moisés García Arencibia. Grado en  
Biología. Junio 2019.

## **Contenido**

<b>Resumen</b> .....	3
<b>Abstract.</b> .....	3
<b>Introducción</b> .....	4
<b>Objetivos.</b> .....	9
<b>Material y métodos</b> .....	9
<b>Sistema endocannabinoide</b> .....	10
Receptores específicos de cannabinoides. ....	10
Acciones fisiológicas del sistema endocannabinoide. ....	11
Potencial terapéutico. ....	13
<b>La enfermedad de Alzheimer</b> .....	14
<b>Aplicaciones terapéuticas del sistema cannabinoide en la enfermedad de Alzheimer</b> .....	18
Neuroinflamación. ....	18
Efectos en la memoria y cognición. ....	20
Síntomas neuropsiquiátricos, dolor y pérdida de peso en la demencia. ....	21
Cannabinoides y depósitos de A $\beta$ . ....	22
Efecto de los cannabinoides en el estrés oxidativo. ....	23
<b>Conclusión</b> .....	24
<b>Conclusion</b> .....	25
<b>Bibliografía</b> .....	26

## **Resumen**

En el presente trabajo, se va a realizar una revisión bibliográfica de cómo pueden modular los cannabinoides los síntomas y fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. En primer lugar, se introducirá el uso de los cannabinoides a lo largo de la historia de los humanos, con sus respectivas evidencias de esto y explicando las normativas actuales de legalidad de la marihuana. A continuación, se hablará del sistema endocannabinoide ampliamente extendido en el reino animal, haciendo hincapié en los diferentes componentes, biosíntesis, receptores, etc. Además, se desarrollará el potencial terapéutico en diversas enfermedades, en concreto, de la enfermedad de Alzheimer. Por último, se finalizará con una conclusión sobre los apartados tratados

## **Abstract.**

In the present work, a bibliographic review of how cannabinoids can modulate the symptoms and pathophysiology of Alzheimer's disease will be carried out. In the first place, the use of cannabinoids will be introduced throughout the history of humans, with their respective evidences of this and explaining the current norms of legality of marijuana. Next, we will talk about the endocannabinoid system widely spread in the animal kingdom, emphasizing the different components, biosynthesis, receptors, etc. In addition, the therapeutic potential in various diseases, in particular, in Alzheimer's Disease will be shown. Finally, it will conclude with a conclusion about the pros and cons of administering these substances as drugs.

## Introducción

*Cannabis sativa* (Figura 1) es una planta herbácea anual, dioica perteneciente a la familia de las Cannabaceae; originaria de la zona este y central de Asia. A los preparados psicótrópos obtenidos de esta planta se les conoce como marihuana o hachís, dependiendo de las partes de la planta y los procesos utilizados para su preparación. El término marihuana hace referencia a las flores desecadas y tallos de la planta que habitualmente se fuman; mientras que hachís describe a la resina concentrada que se obtiene a partir de las flores y que se puede ingerir [1].



Figura 1. *Cannabis sativa*

Es difícil precisar con exactitud el momento en que el hombre empezó a utilizar los preparados procedentes de la *Cannabis sativa*. A lo largo de la historia, los cannabinoides han pasado por etapas de uso generalizado o por otras de un uso más restringido o incluso de prohibición en los países que podríamos considerar como sus consumidores tradicionales. Actualmente, su consumo, que está ampliamente extendido por todo el mundo, no parece tener ninguna relación importante con los aspectos religiosos con los que convivió en el pasado. Su principal aplicación es la recreacional, aunque a veces se trata de relacionar su uso con sus posibles propiedades terapéuticas [2].

En la edad antigua, la *Cannabis sativa* fue utilizada en China hace unos cinco mil años. Su cultivo en este país estuvo generalmente relacionado con la obtención de fibra, así como del aceite de sus semillas [3]. Existen diversos libros, procedentes de aquella época. El emperador Huang Ti (2.600 a.C.) (Figura 2), es considerado como el autor de un libro de medicina titulado “Nei Ching”, algunas de cuyas recetas se han conservado hasta la actualidad, en el que aparece la primera referencia médica sobre el cannabis. Otro texto fue escrito por Shen Nung (emperador), en el que se describen unas trescientas medicinas entre las que se encuentran el cannabis. En este libro, se recomendaba el uso del cannabis para tratar la malaria, el beriberi, el estreñimiento o las alteraciones menstruales. Sin embargo, también había contraindicaciones y es que expresaba que la ingestión en exceso de los frutos del cáñamo podía producir “visiones diabólicas” [4].



Figura 2. Emperador Huang Ti.

Durante la dinastía Ming se escribió el “PenTsao Kang Mu” (1578 a.C.) que era una farmacopea que recogía todos los conocimientos de la medicina china, entre los que aparecen los anteriormente descritos [5].

En cuanto a su presencia en la India, se sabe que el cannabis formaba parte del acervo religioso de los arios, tribu nómada que invadió ese país hacia el año 2000 a.C. Su nombre es mencionado en los Vedas sagrados y aparece relacionado con el dios Shiva, del que se dice “que trajo la planta para el uso y la alegría de su pueblo”. El bhang, (Figura 3) que es una bebida fabricada con semillas del cannabis y de otras especias, es mencionado como una bebida ansiolítica. No es de extrañar el que se extendiera por toda la India su uso en ceremonias religiosas y sociales [6].



*Figura 3. Elaboración del Bhang.*

La planta no solo fue utilizada en la realización de rituales religiosos, sino que también se apreciaron sus propiedades medicinales, cuyo poder curativo se extendía a muy diversos tipos de enfermedades. Campbell, que en 1883 participó en la elaboración de un informe para la Corona Británica sobre las drogas procedentes del cáñamo, destacó una serie de propiedades curativas. Las drogas derivadas del cannabis fueron utilizadas por los hindúes para el tratamiento de calambres, convulsiones infantiles, dolores de cabeza, entre los que se incluye la migraña, histeria, neuralgia, ciática y tétanos. Como será indicado más adelante, a comienzos del siglo XIX, O'Shaugnessy demostró experimentalmente el fundamento fisiológico de alguna de estas aplicaciones [7].

El uso del cannabis se extendió de la India a Persia y Asiria, hay evidencias de que su utilización religiosa fue considerable y de la importante contribución de la intoxicación cannábica al éxtasis chamánico. No parece que el uso terapéutico del cannabis en la antigua Persia fuera muy amplio, aunque es mencionado varias veces en la “Historia de la Farmacia” de Schulenz [2].

En Asiria el cannabis fue utilizado con fines médicos formando parte de diversos tipos de ungüentos o siendo añadido al agua en aquellos tratamientos en los que se utilizaba el baño con fines terapéuticos. Disuelto en la bebida o mezclado con los alimentos fue prescrito para la “depresión del espíritu”, para la impotencia o para las piedras renales, entre otros. [2]

Heródoto (485-425 a.C.), describió como el cáñamo crecía en Escitia en forma salvaje y cultivada y era utilizado por los escitas, tribu guerrera que vivía en las proximidades de los mares Caspio y Aral en los ritos funerarios. [2].

En relación con el antiguo Egipto, algunos autores consideran que el cannabis no fue conocido por los egipcios, otros han indicado que se utilizó en el incienso y como medicina oral. También se utilizó en enemas donde aparecería mezclado con otras hierbas y con miel, en la medicación de los ojos, en ungüentos y vendajes. La planta habría sido también utilizada como fibra. Esto se refuerza con un jeroglífico representado como “smsm.t” que se correspondería con el término de cannabis. Además, aparece mencionado en el papiro Ebers (Figura 4) y se han encontrado momias con restos de THC. [8]



*Figura 4. Papiro Ebers*

Tanto los griegos como los romanos cultivaron el cáñamo por su fibra, que era utilizada para la fabricación de cuerdas y de velas. Los médicos griegos conocían algunas propiedades medicinales del cáñamo entre las que se encontraba la producida por una mezcla del cannabis, cenizas y miel para el tratamiento de algunas ulceraciones [9].

En la Edad Media destaca Hildegard de Bingen (nacida en 1099) que menciona en su “Phisica” que la semilla del cáñamo puede aliviar el dolor por Peter Schofer en su herbario “Der Gart der Gesundheit” publicado en Mainz en 1485 indicaba varias aplicaciones médicas de la planta. En Inglaterra, John Parkinson, que era un herbalista real, describió en 1640 diversas propiedades terapéuticas del cáñamo. Esta planta empezó a ser cultivada en Inglaterra para la obtención de fibra hacia el año 500 d.C. [2].

En el siglo XIX es cuando aparecen los primeros datos contrastados sobre el cannabis. Su uso se popularizó en Gran Bretaña en relación con sus propiedades curativas. El divulgador de su aplicación terapéutica fue O'Shaugnessy, que había residido en la India como médico del ejército colonial inglés. Allí, había observado la utilización que se hacía de esta droga para el tratamiento de la rabia, el reumatismo, la epilepsia y el tétanos. A su vuelta este doctor administró extractos de resina disueltos en etanol, a pacientes con tétanos, reumatismo, rabia, convulsiones infantiles, etc. Tras la disminución de la dosis se obtuvieron resultados positivos [10].

A principios del siglo XX hubo numerosos intentos de aislar y elucidar estructuralmente los compuestos activos de esta planta. En 1930 se aisló el primer cannabinoide, el CBD, pero su estructura no fue elucidada hasta 1963. En cuanto al  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol (THC), no fue aislado y elucidado hasta 1964. Actualmente se han aislado más de 100 cannabinoideos, destacando además de los citados anteriormente el Cannabicromeno (CBC), Canabigerol (CBG) o Cannabinol (CBN), entre otros [1]. (Figura 5).

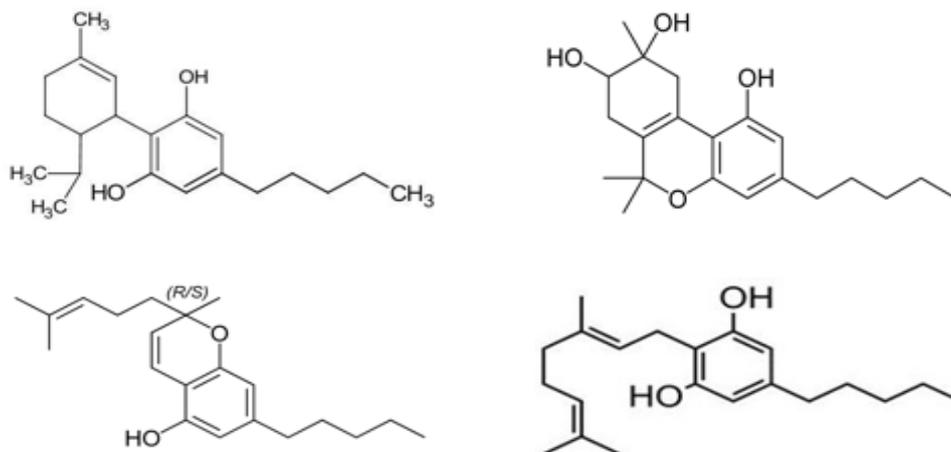


Figura 5. Fórmulas moleculares desde la izquierda a la derecha, cannabidiol, tetrahidrocannabinol, cannabicromeno y canabigerol.

Desde 1971, el uso del cannabis fue controlado por la denominada “Acta de drogas de abuso” que prohibía la utilización médica tanto de la hierba como de sus constituyentes activos, los cannabinoideos. Durante las primeras décadas del presente siglo, aunque comenzó a declinar su uso médico, siguieron apareciendo artículos de investigación sobre las propiedades curativas de los cannabinoideos. Además, en muchos países el cannabis ha sido asociado desde un punto de vista legal a los opiáceos, por lo que su uso se ha controlado. Todo ello llevó a la paulatina desaparición terapéutica de los cannabinoideos.

En 1972, el Congreso de los Estados Unidos creó el “National Institute on Drug Abuse” para la prevención y el tratamiento de las drogas de abuso. Uno de sus objetivos fue el desarrollo de un programa de investigación sobre las propiedades médicas y biológicas de la marihuana. Con ello, se abrió una nueva etapa en el conocimiento de los cannabinoides [2].

El descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno, del que se hablará a continuación, y su participación reguladora en múltiples funciones fisiológicas básicas del organismo suscitaron de nuevo a finales del siglo pasado el interés de los investigadores como posibles herramientas terapéuticas en diversas patologías [1].

## **Objetivos.**

El objetivo del presente trabajo es ver el estudio del potencial terapéutico de los cannabinoides frente a la enfermedad de Alzheimer.

## **Material y métodos**

Para realizar este trabajo se han hecho búsquedas en PubMed con las siguientes palabras claves: Alzheimer, canna, story, cannabis, cannabinoides, neuroinflamación, depresión, ansiedad, microglía, pérdida de peso y otros relacionados con el trabajo.

## Sistema endocannabinoide

Debido a varios estudios que afirman la elevada liposolubilidad que caracteriza a los cannabinoides, se pensó que ejercían su acción sobre la estructura fosfolipídica de las membranas plasmáticas celulares. Sin embargo, hace unos años, se han descubierto receptores en dichas membranas, lo que llevó a buscar sus ligandos endógenos, ya que estos receptores están ampliamente distribuidos en los seres vivos incluso aquellos que viven alejados de las zonas donde crece esta planta. Estos ligandos endógenos junto con los receptores específicos y enzimas encargadas de su síntesis y degradación constituyen el Sistema Cannabinoide Endógeno. [11]

El sistema endocannabinoide se compone de (a) al menos dos subtipos de receptores cannabinoides  $G_{i2}$ ,  $CB_1$  y  $CB_2$  [12], (b) ciertos ligandos endógenos, principalmente araquidonoiletanolamida o anandamida (AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG) derivados de los fosfolípidos de membrana [13], (c) varias enzimas responsables de la biosíntesis y el metabolismo de endocannabinoides [14], y (d) moléculas relacionadas con la captación celular y el transporte de ciertos endocannabinoides [15].

### Receptores específicos de cannabinoides.

Por el momento, se han descubiertos dos tipos de receptores de cannabinoides identificados:  $CB_1$  y  $CB_2$ . Ambos pertenecen a la familia de los receptores dependientes de proteína G (GPCRs) presentando 7 dominios transmembrana. [16, 17].

El receptor  $CB_1$  fue caracterizado en 1990, se trata de una proteína de 473 aminoácidos [17] insertada en la membrana plasmática. Son los receptores de cannabinoides más abundantes, se encuentran sobre todo en las neuronas a nivel presináptico en terminaciones nerviosas sinápticas teniendo una señalización retrógrada, células gliales y otras zonas del cerebro, encontrándose en mayor cantidad en los ganglios basales [18]. Además, también los encontramos en regiones periféricas como la próstata, amígdalas, ovarios y útero [27, 28]. La actividad de este receptor regula funciones importantes, como la cognición y la memoria, la emoción, el control motor, la alimentación y la percepción del dolor, mediante la modulación de la neurotransmisión excitadora e inhibitoria [19, 20]. Además, median los efectos psicoactivos de los derivados del cannabis [21].

El receptor CB<sub>2</sub> se aisló en 1993, es un polipéptido de 360 aminoácidos. La activación de los receptores CB<sub>2</sub> no está acompañada de efectos psicoactivos, como pasa con los receptores CB<sub>1</sub> [22]. Se consideró en su época un receptor periférico, ya que los primeros estudios comprobaron altos niveles en el bazo y bajos niveles en el cerebro. Además, se demostró que regulan la migración de las células inmunitarias y la liberación de citoquinas en éstas [23]. Los estudios recientes, corroboran que los receptores CB<sub>2</sub> están presentes en otros tejidos, incluido el sistema nervioso central [24], son altamente inducibles y se expresan bajo ciertas condiciones en el cerebro, modulando la activación de la migración microglial y su infiltración en determinadas áreas del cerebro promoviendo la neuroinflamación y degeneración [25, 26]. Dejando de lado esta función, también cumplen otras funciones como: la nocicepción, función gastrointestinal, proliferación de células progenitoras neurales y guía de axones y transmisión sináptica, entre otras.

La activación de estos receptores tiene implicaciones sobre varias vías metabólicas. La adenilato ciclasa se inhibe y se reducen los niveles de AMPc [16], se produce la modificación de diversas proteínas celulares como factores de transcripción génica y canales iónicos, se produce también la activación de las MAP quinasas (MAPK), alterando diversos procesos de proliferación y diferenciación celular. Además, los receptores CB<sub>1</sub> pueden influir sobre los canales de potasio y calcio aumentando la conductancia y disminuyendo la entrada de estos iones, esto origina una disminución de la despolarización bloqueando la liberación de determinados neurotransmisores [29].

### Acciones fisiológicas del sistema endocannabinoide.

Cuando se activan los receptores cannabinoides van a ocurrir los siguientes efectos fisiológicos (Figura 6):

- Cuando se activa CB<sub>1</sub> se produce una inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorio e inhibitorios como GABA, glutámico, serotonina, entre otros. Por este mecanismo el sistema endocannabinoide controla la plasticidad neuronal, a la vez que produce efectos fisiológicos en la memoria, aprendizaje, funciones motoras, etc. [30].
- El efecto que ejercen los cannabinoides sobre el sistema endocrino es de tipo inhibitorio. Actuando sobre el sistema hipotálamo-hipofisario-gonadal,

disminuyendo la secreción de la hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) [31, 32]. A consecuencia de esto, disminuye la secreción de hormonas sexuales y de prolactina. Se ejerce una regulación inhibitoria del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, una carencia en hormonas tiroideas y de hormona del crecimiento [31].

- También tiene un papel en el apetito y en el metabolismo energético por su acción sobre la quinasa activada por adenosina 5'-monofosfato [33, 35]. Su activación pone en marcha reacciones catabólicas mientras que inhibe vías anabólicas. Los cannabinoides estimulan AMPK en el hipotálamo, induciendo un aumento del apetito, mientras que inhiben la AMPK del hígado y tejido adiposo produciendo efectos lipogénicos y diabetogénicos.
- La activación de los receptores CB<sub>2</sub> conduce a un efecto inmunomodulador, estimulando la producción de linfocitos B, linfocitos T y la liberación de citoquinas [34].
- También tienen efecto antiemético, el mecanismo por el que ejercen este efecto no está del todo claro. La activación de los receptores CB<sub>1</sub> en el tracto solitario parece ser la responsable, aunque los receptores TRPV<sub>1</sub> también están implicados. [36].
- Actúan como antioxidantes y neuroprotectores, convirtiéndolos en potenciales candidatos terapéuticos de enfermedades neurológicas. [37].
- Son capaces de disminuir la reactividad al dolor y presentan una importante actividad analgésica frente al dolor crónico, neuropático y antiinflamatorio. [38].
- Los receptores CB<sub>2</sub> actúan como atenuadores de las complicaciones diabéticas disminuyendo los efectos perjudiciales de situaciones de inflamación y estrés oxidativo que intervienen en el desarrollo de la diabetes. [39]
- Algunos cannabinoides han demostrado tener efecto broncodilatador. [40]
- Por último, el cannabis presenta efectos beneficiosos en determinados trastornos psiquiátricos, aunque no se sabe bien los mecanismos moleculares implicados. [40]

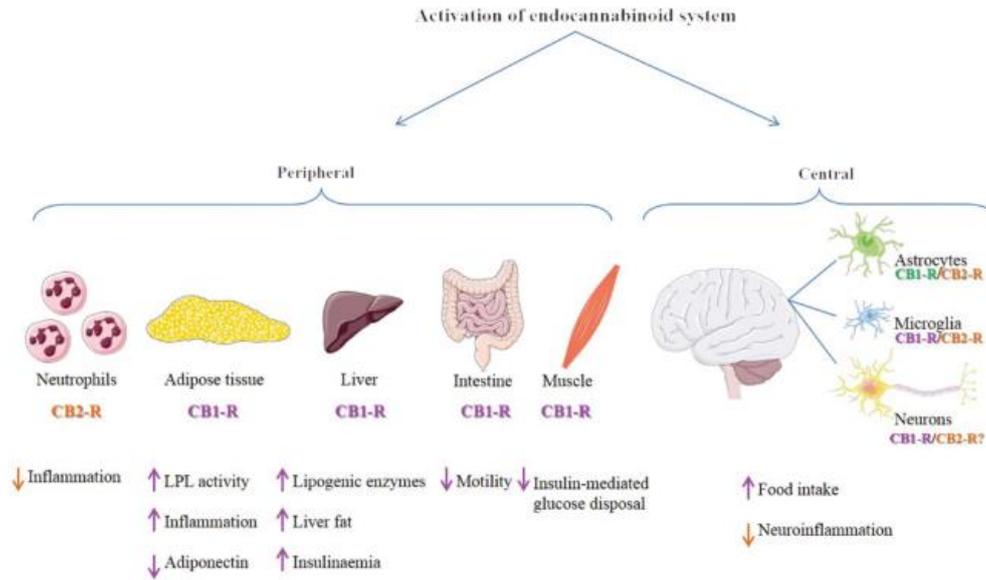


Figura 6. Algunas funciones del sistema endocannabinoide. [87]

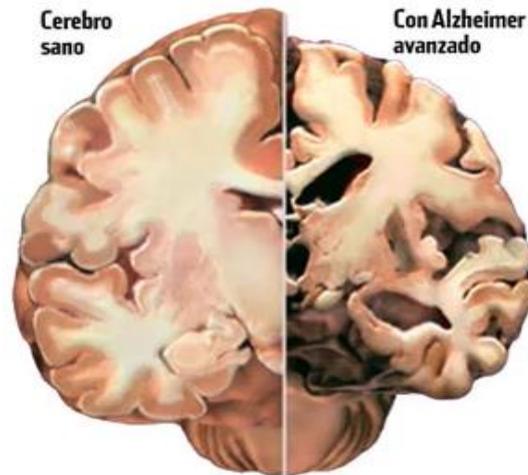
### Potencial terapéutico.

Ya que los cannabinoides juegan un papel en muchas funciones fisiológicas, tienen también un potencial terapéutico para tratar numerosas patologías. Su aplicación terapéutica implica tanto enfermedades neurológicas como cáncer o diabetes, entre otros.

En este trabajo bibliográfico, me voy a centrar en su potencial terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, ya que hay estudios que defienden que algunos cannabinoides pueden presentar una utilidad frente a esta enfermedad.

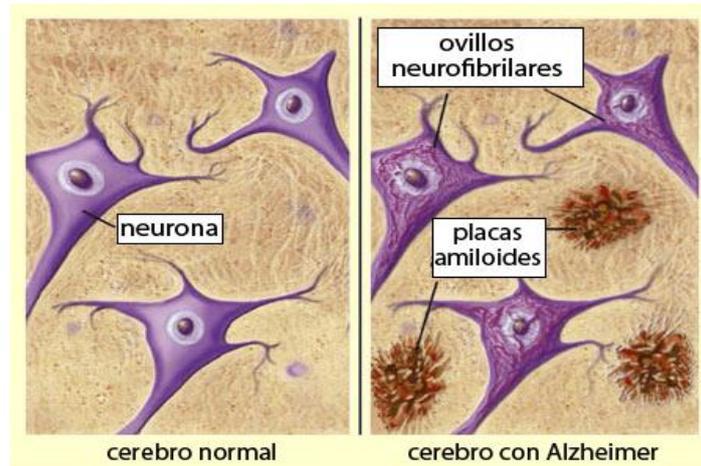
## La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (o alzhéimer) es la forma más común de demencia [42], cursando como un trastorno neurodegenerativo caracterizado por un deterioro cognitivo lentamente progresivo con un desenlace fatal [43] (Figura 7). Se estima que afecta a más de 40 millones de personas en todo el mundo [42], presentándose en una de cada nueve personas de 65 años y en aproximadamente una de cada cuatro a la edad de 85 años [44].



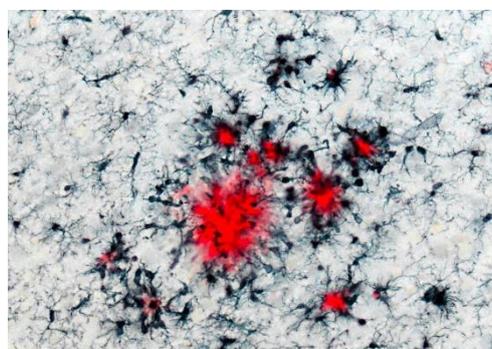
*Figura 7. Comparación cerebro sano y cerebro con Alzheimer avanzado.*

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia en el cerebro de placas seniles, compuestas por diferentes especies de  $\beta$ -amiloide fibrilar ( $A\beta$ ), producida por la escisión de la proteína precursora  $\beta$ - amiloide (APP), y también se caracteriza por ovillos neurofibrilares compuestos de varias isoformas de la proteína tau hiperfosforilada y truncada (Figura 8). Los nudos neurofibrilares aparecen primero en núcleos seleccionados del tronco del encéfalo, la corteza entorrinal y la corteza transentorrinal, y luego progresan al hipotálamo, sistema límbico y finalmente la mayor parte del telencéfalo. Las proteínas mal plegadas de  $A\beta$  y tau comprometen la actividad neuronal debido al aumento de la actividad tóxica y/o pérdida de su función normal, lo que contribuye a la disminución de la organización neuronal que se manifiesta como disfunción sináptica y muerte neuronal [45, 46]. La inflamación, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la función alterada de las vías de degradación son los eventos patológicos concomitantes más destacados [47].



*Figura 8. Ovillos neurofibrilares y placas amiloides en comparación con el cerebro sano*

Una comprensión completa de las células cerebrales responsables de la eliminación de la agregación de proteínas debido a una disfunción es fundamental para dilucidar por completo la etiología del alzhéimer [48]. Una característica sorprendente del comportamiento de la microglía en el cerebro de alzhéimer es su marcado agrupamiento alrededor de los depósitos fibrilares de A $\beta$  (Figura 9), adoptando una morfología polarizada con procesos hipertróficos que se extienden hacia las placas [49]. Esto ayuda como un mecanismo de barrera física protectora a través del cual las fibrillas de A $\beta$  no pueden extenderse, promoviendo la formación de micro regiones de placa altamente compactas que tienen una afinidad mínima por A $\beta$  soluble [50]. A la inversa, las áreas que no están cubiertas por los procesos de microglía muestran “puntos calientes” con una afinidad muy alta de A $\beta$  soluble, lo que lleva a regiones de placa A $\beta$  protofibrilares marcadamente concentradas. Estos puntos calientes son neurotóxicos dado que los axones adyacentes desarrollan una mayor cantidad de distrofia en comparación con los que están cubiertos por la microglía [42].



*Figura 9. Microglía en negro alrededor de las placas amiloides en rojo.*

Aunque algunos casos de la enfermedad de Alzheimer familiar son causados por mutaciones definidas en los genes APP en el cromosoma 21, y los genes de las presenilinas PS1 cromosoma 14 y PS2 cromosoma 1 (Figura 10), que juegan un papel importante en el catabolismo de APP, estos representan menos del 10% de todos los casos y ocurren antes de los 65 años. La mayoría de los casos son esporádicos y no tienen una etiología definida ocurriendo en o después de una edad promedio de 65 años. La comprensión de este tipo de enfermedad ha progresado a través de la evidencia obtenida de grandes estudios que identifican variantes genéticas que están asociadas y potencialmente dan como resultado a la forma de aparición tardía de alzhéimer que se ha mostrado que es una enfermedad multifactorial con muchos genes diferentes y polimorfismos de un solo nucleótido que contribuyen a la aparición de la enfermedad. El gen más fuertemente asociado es la apolipoproteína E (ApoE) que codifica una glicoproteína polimórfica que participa en el transporte de colesterol y otros lípidos junto con la reparación de tejidos y el crecimiento neuronal [42].

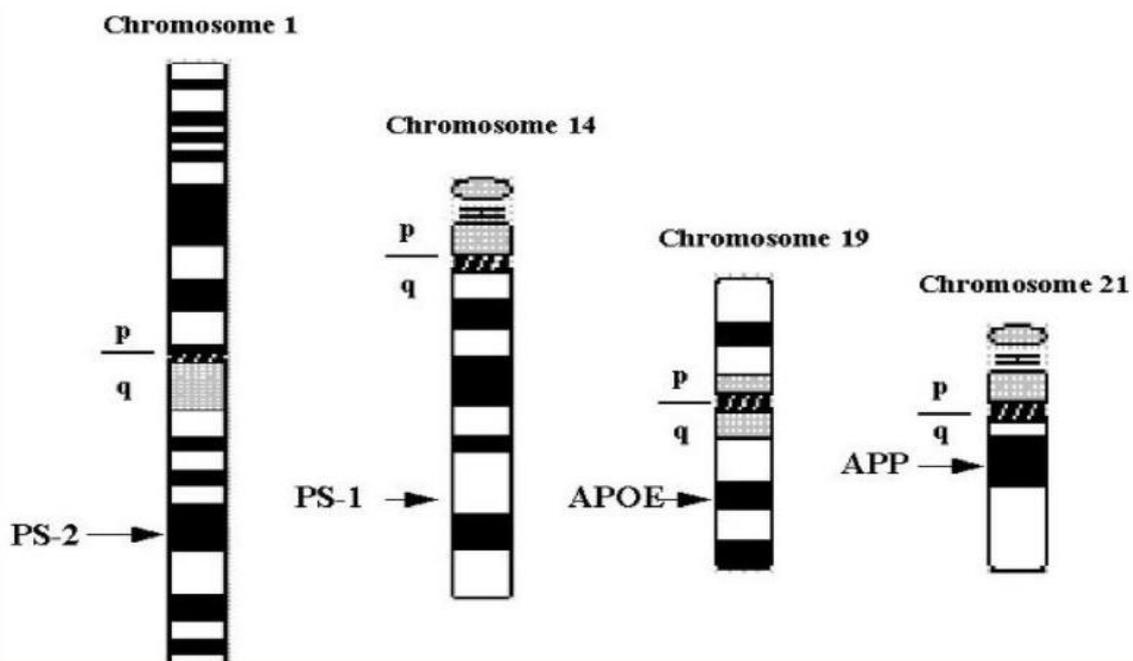


Figura 10. Cromosomas en los que se encuentran los diferentes genes relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

La mayoría de los casos esporádicos no muestran una mayor expresión de APP por el envejecimiento. Más bien, hay una reducción en la cantidad de A $\beta$  en el líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que sugiere su absorción en placas amiloides, en lugar de exportar a la periferia. Los investigadores han argumentado que la EA esporádica es más

probablemente causada por una reducción en el aclaramiento de  $A\beta$  que por su sobreproducción [48].

Es importante señalar que la patología relacionada con la enfermedad de Alzheimer comienza más de 20 años antes del inicio de la demencia. La lenta progresión del proceso neurodegenerativo visualiza una ventana temporal putativa para la intervención terapéutica. Sin embargo, la mayoría de las intervenciones terapéuticas dirigidas a modificar un solo factor patológico han fallado debido a su beneficio limitado o por razones de seguridad [51].

Durante los últimos años, la focalización en el sistema cannabinoide endógeno se ha convertido en un posible enfoque terapéutico para tratar el Alzheimer en las primeras etapas [52].

## Aplicaciones terapéuticas del sistema cannabinoide en la enfermedad de Alzheimer

Como se ha comentado anteriormente hay una posibilidad terapéutica del alzhéimer por medio del sistema endocannabinoide. A continuación, se va a describir detalladamente en qué factores de la enfermedad podría actuar este sistema.

### Neuroinflamación.

La neuroinflamación es un proceso fisiológico complejo que normalmente se inicia en el cerebro cuando hay una respuesta de defensa con un papel de protección, sin embargo, puede generar una activación crónica del sistema inmunitario, dando a un estadio patológico [53]. La neuroinflamación involucra diferentes tipos de células como la microglía, que juega un papel importante en el sistema inmune del cerebro, capaz de reconocer daños y estimular la producción de citoquinas y quimiocinas que tienen roles fundamentales en patologías severas [54]. La neuroinflamación crónica puede llevar a la pérdida de sinapsis, deteriorar la cognición y la muerte celular masiva [55].

En particular, el cerebro de los pacientes con la enfermedad de alzhéimer se caracteriza por la presencia de una gliosis debida a la activación inicial de las células gliales en el área que rodea las placas con el fin de fagocitar y eliminar los agregados de proteínas y subsecuentemente comienza un proceso de síntesis excesiva de factores proinflamatorios [55]. La hipótesis de la cascada inflamatoria en los estadios del Alzheimer apoya que la deposición de  $A\beta$  da lugar a una inflamación crónica, ya que activa a microglía y astrocitos, y esto a su vez incrementa la síntesis de APP, entrando en un peligroso círculo vicioso [57].

Los cannabinoides tienen un papel importante en la inflamación e inmunomodulación [58, 59]. Se ha podido observar que agentes farmacológicos actúan sobre diferentes componentes del sistema endocannabinoide con efectos antiinflamatorios mediante el bloqueo de la producción de citoquinas y quimiocinas, inhibiendo la producción de las células B y T e induciendo la apoptosis de células T y dendríticas; todo ello produce una inmunosupresión [60]. También se ha demostrado que el sistema endocannabinoide induce el fenotipo alternativo M2 en la microglía que tiene efectos antiinflamatorios [61] (Figura 11).

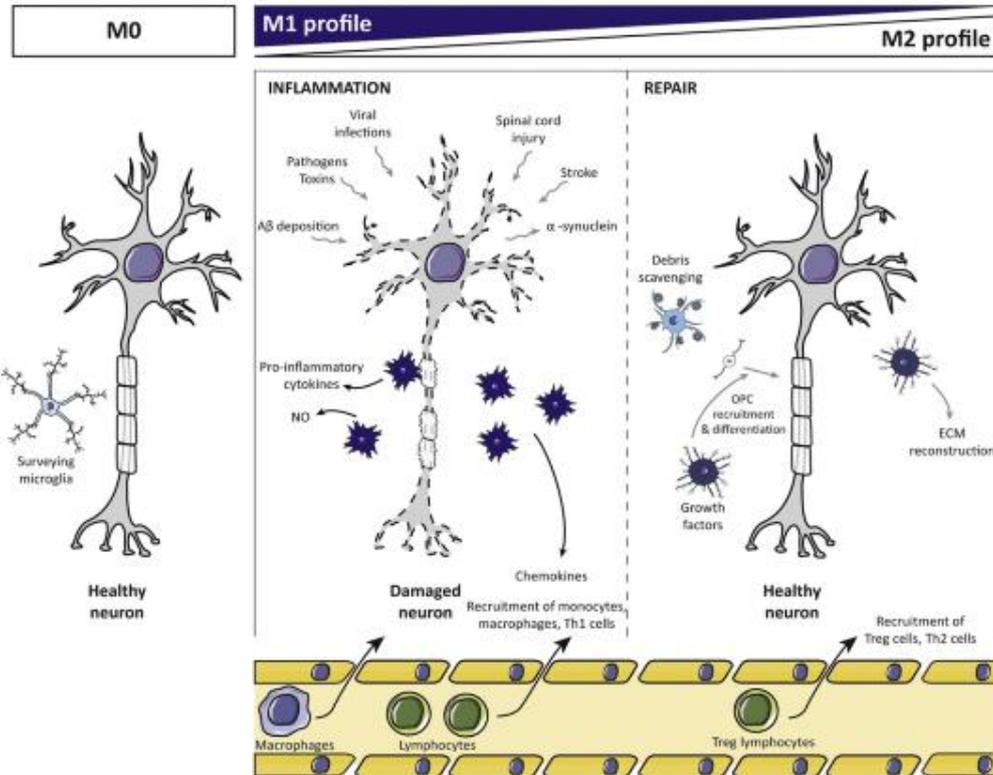


Figura 11. M0 es la microglía en estado de homeostasis cuando las neuronas no tienen daños. M1 es cuando hay un daño y la microglía reacciona produciendo sustancias proinflamatorias y NO. Cuando actúan los cannabinoides se favorece el estado M2 con efectos antiinflamatorios generando factores de crecimiento y de reconstrucción haciendo que las neuronas vuelvan a estar sanas. [88]

Los receptores CB<sub>1</sub> se expresan constitutivamente en la microglía, sin embargo, los receptores CB<sub>2</sub> solo se expresan en las células activas [62]. Durante la inflamación, el sistema endocannabinoide está altamente regulado con el fin de proteger las células del daño, contrarrestar las citoquinas tóxicas y los mediadores inflamatorios liberados en la microglía [63]. Esto también se puede regular por la activación de células inmunitarias o mediadores antiinflamatorios como la interleuquina-10 [64].

Se ha informado que la activación de CB<sub>2</sub> con compuestos selectivos como JWH133, AM1241 o SR144528 potencia la migración y proliferación de células microgliales, al tiempo que reduce la liberación de mediadores proinflamatorios como TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6 y especies reactivas. Además, en un modelo viral, el agonista cannabinoide no selectivo WIN55,121-2 redujo la activación microglial [65]. Más recientemente, el uso del agonista de CB<sub>2</sub> más potente y selectivo, GP1a, reveló que la activación del receptor conduce a una infiltración reducida de las células microgliales en la médula espinal, un efecto que fue paralelo a la disminución de varias citoquinas proinflamatorias y quimiocinas de

células T [66]. Otro estudio informó que tanto el THC psicoactivo como el CBD no psicoactivo, producían el mismo efecto [67].

Hasta la fecha, la presencia de CB<sub>2</sub> en los astrocitos sigue siendo bastante controvertida y su expresión parece ser mayor en los sitios lesionados o en los astrocitomas. WIN55,212-2 suprime la producción desencadenada de IL-1 $\beta$  de la quimiocina neuroprotectora CX3CL1 de una manera dependiente de CB<sub>2</sub>, causando la fosforilación de MAPKp38. [65]

En conjunto, estos hallazgos apoyan el concepto de que los cannabinoides tienen propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras relevantes en ambos tipos de células gliales y que estos compuestos pueden tener un verdadero potencial terapéutico para el tratamiento o manejo de trastornos neuroinflamatorios como la enfermedad de Alzheimer [65].

### Efectos en la memoria y cognición.

El hipocampo contiene una gran densidad de receptores CB<sub>1</sub>, por tanto, es un importante foco para los efectos de los cannabinoides en el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, un uso exagerado de los cannabinoides reduce la flexibilidad mental, incrementa la perseveración y disminuye la capacidad de prestar atención [68].

Se ha elaborado la hipótesis de que la memoria está relacionada con los niveles de acetilcolina liberada por las neuronas y se ha podido estudiar que el THC tiene un importante efecto en inhibir la transmisión colinérgica en el sistema límbico y el córtex. Estudios más modernos han afirmado que THC reduce la captación de colina en el hipocampo y esto restringe la capacidad de sintetizar acetilcolina. Esto contrasta con otros estudios, los cuales han demostrado que el THC puede mejorar las funciones neurológicas en animales viejos cuando es administrado en concentraciones muy bajas. Este efecto beneficioso puede estar relacionado con la capacidad de THC de inhibir la acetilcolinesterasa y, por tanto, incrementar los niveles de acetilcolina [68]. Además de este efecto, se ha observado que el CBD es capaz de bloquear algunos efectos negativos del THC. Por tanto, se coadministran conjuntamente o con un pretratamiento de CBD ya que reduce los síntomas psicóticos del THC. [69, 70, 71].

En conclusión, el THC tiene dos posibles funciones dependientes de la edad, en animales viejos a pequeñas concentraciones puede incrementar la memoria y la cognición, pero en

altas concentraciones reduce estas funciones; en animales jóvenes cualquier concentración es perjudicial. Por tanto, esta terapia solo sería efectiva en personas mayores con problemas neurológicos como el alzhéimer. [68].

### Síntomas neuropsiquiátricos, dolor y pérdida de peso en la demencia.

Los síntomas neuropsiquiátricos pueden presentarse como agitación, apatía, ansiedad, depresión o desórdenes del sueño, con una prevalencia de la agitación en un rango del 20-50% de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer [72]. La pérdida de peso es particularmente común en los pacientes de alzhéimer e incrementa el riesgo de un deterioro del comportamiento y morbilidad. La pérdida de peso parece estar causada por negarse a la toma de alimentos, problemas digestivos o dificultades al tragar. La presencia de síntomas como la agitación parece estar asociada con los cambios en los hábitos de alimentación y en la insuficiente ingesta de proteínas [73]. Además, en estos pacientes, una falta de comunicación puede resultar en síntomas de dolor que se deja sin tratar o se expresa en forma de agitación y agresión [74].

Hoy en día, las recomendaciones farmacológicas para tratar la agitación son los típicos antipsicóticos con un efecto modesto y con riesgos de reacciones adversas como mortalidad y eventos cerebrovasculares. Por el contrario, el uso de acetaminofeno puede no ser suficiente para mitigar los síntomas de dolor y el uso de antiinflamatorios no esteroideos y opioides ponen en riesgo a los pacientes frente a reacciones adversas [75, 76]. Los cannabinoides que actúan por medio del sistema endocannabinoide representan una clase terapéutica que posiblemente se podría usar para tratar los síntomas de la demencia. Los resultados de estudios preclínicos y clínicos sugieren que la administración de cannabinoides está asociada con la mejora en la enfermedad de Alzheimer, agitación, trastornos del sueño y otros síntomas neuropsiquiátricos. [75, 76]

El eje hipotalámico-pituitario está conectado con el sistema endocannabinoide e implicado en la expresión de comportamientos agresivos, ansiedad y depresión, los cuales tienen prevalencia en un nivel mayor o menor en la enfermedad de Alzheimer. Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que el sistema endocannabinoide interviene en la función serotoninérgica reduciendo la liberación de serotonina a través de la activación de CB<sub>1</sub>. El sistema endocannabinoide también parece modular el sistema dopaminérgico mesolímbico, cuyas neuronas están controladas por estímulos excitatorios o inhibitorios

modulado por CB<sub>1</sub> [77]. Este parece ser el mecanismo de la asociación entre el sistema endocannabinoide y los síntomas neuropsiquiátricos de la enfermedad de Alzheimer.

CB<sub>2</sub> está predominantemente localizado en las células del sistema inmune y parece aportar beneficios en el dolor, ya que están asociados con procesos inflamatorios y analgesia. El sistema endocannabinoide está asociado con la analgesia central inducida por estrés. Diversos estudios han demostrado que el THC tiene propiedades antiinflamatorias lo cual resulta en efectos analgésicos. Además, influye en receptores de opioides, glutaminérgicos y serotoninérgicos, que se ha visto que son esenciales en el desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático. Estos descubrimientos sugieren que los cannabinoides endógenos pueden ser esenciales en la homeostasis de la modulación de dolor y que cannabinoides exógenos, como el THC, podrían ser evaluados como terapia frente al dolor [78].

Aunque CB<sub>1</sub> esté principalmente localizado en el sistema nervioso central, también residen en el tejido adiposo, hígado y músculo esquelético y se ha demostrado que tiene actividad lipogénica. En estudios con ratones parece que promueven el almacenamiento de grasa en los adipocitos y la disminución del gasto de energía. Ambos procesos están asociados con la obesidad, viendo una relación clara entre la obesidad y un incremento de los niveles de endocannabinoides y la expresión de CB<sub>1</sub> [79]. Las anomalías en el sistema endocannabinoide parecen tener un rol en los desórdenes alimenticios como la anorexia, bulimia y atracones de comida, ya que los cambios en los cannabinoides endógenos se asocian con la leptina y la grelina que son los moduladores centrales y periféricos del apetito [80].

### Cannabinoides y depósitos de A $\beta$ .

En varios estudios se ha podido comprobar una sobreexpresión de FAAH en la astrogliá alrededor de las placas seniles, por lo tanto, esta enzima puede jugar un papel importante en respuesta frente a los depósitos de  $\beta$ A. En un estudio, se administró el péptido  $\beta$ A en la corteza cerebral de ratas y se pudo ver como aumento la concentración de 2-AG, lo que sugirió un intento de neuroprotección. Además, la anandamida y el éter de noladina redujeron la neurotoxicidad del  $\beta$ A *in vitro* mediante una activación del receptor CB<sub>1</sub>. [81].

Aunque la mayoría de los mecanismos neuroprotectores de los cannabinoides frente a la deposición de  $\beta$ A son indirectos, también, se han descrito efectos directos. La estimulación de receptores CB<sub>2</sub> permite la eliminación de  $\beta$ A por los macrófagos. Además, el delta-9-tetrahidrocannabinol incrementa la expresión de la neprilina una endopeptidasa para la degradación de  $\beta$ A. Así mismo se une al sitio aniónico periférico de la acetilcolinesterasa, región implicada en la agregación del  $\beta$ A. [82, 83]

#### Efecto de los cannabinoides en el estrés oxidativo.

El estrés oxidativo es uno de los eventos centrales en los pacientes enfermos de alzhéimer y está causado por la respuesta inmune. En concreto el NO promueve directamente la hiperfosforilación de tau y la formación de ovillos neurofibrilares [84]. La microglía es la mayor fuente de especies ROS actuando por medio de la NADPH oxidasa que es una enzima muy activa en el cerebro de enfermos de alzhéimer. [85].

Las propiedades antioxidantes de los compuestos del cannabis, sobre todo el CBD, se evidenciaron a partir de cultivos celulares expuestos a niveles tóxicos de glutamato. Demostró mayor protección que otras sustancias como el  $\alpha$ -tocoferol, indicando su fuerte potencial antioxidante. [86]. También, aumento la supervivencia neuronal, disminuyó la producción de ROS, peroxidación lipídica, niveles de caspasa 3, y fragmentación del ADN. Asimismo, demostró una inhibición concentración-dependiente tanto en la producción de NO como en la expresión de iNOS. [84].

A parte del CBD, otros cannabinoides han mostrado su efecto antioxidante como WIN55,212-2 y ACEA por activación de CB<sub>1</sub>. El agonista selectivo de CB<sub>2</sub> JWH-133 redujo la expresión de derivados de la peroxidación lipídica, e incrementó los niveles de las superóxidos dismutasas SOD1 y SOD2. [87].

## Conclusión

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cerebral multifuncional y hace falta seguir estudiando todas las fuentes de su etiología, para buscar un fármaco que actúe sobre todas. Los cannabinoides, como se ha ido comentando a lo largo del trabajo podrían paliar estas etiologías, pero hace falta profundizar más y hacer más ensayos clínicos.

- En cuanto a la neuroinflamación, los hallazgos apoyan que los cannabinoides tienen propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias en las células gliales.
- El THC en bajas concentraciones en animales viejos y con alguna enfermedad neurológica aumenta la capacidad de memoria y cognición.
- El uso de cannabinoides para tratar los síntomas neuropsiquiátricos en el alzhéimer parece mostrar algunos beneficios en la agitación, los ciclos del sueño, etc. Sin embargo, la eficacia de estos agentes no ha podido ser confirmada en ensayos clínicos. Por lo tanto, deberían demostrar el potencial beneficioso y seguro para que sea una opción de tratamiento.
- En cuanto a los depósitos de A $\beta$  se ha visto in vitro que sí pueden actuar sobre estos y se debería probar con ensayos in vivo.
- Por último, también pueden ser efectivos sobre los efectos oxidantes del sistema inmune.

Como podemos ver, los cannabinoides actuando a través del sistema endocannabinoide afectan a múltiples fisiopatologías de la enfermedad y podrían ser una potencial terapia para un futuro.

## Conclusion

Alzheimer's disease is a multifunctional brain disorder and it is necessary to continue studying all the sources of its etiology, to look for a drug that acts on all of them. The cannabinoids, as has been discussed throughout the work could alleviate these etiologies, but it is necessary to go deeper and make more clinical trials.

- Regarding neuroinflammation, the findings support that cannabinoids have neuroprotective and anti-inflammatory properties in glial cells.
- THC in low concentrations in old animals and with some neurological disease increases the capacity of memory and cognition.
- The use of cannabinoids to treat neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's seems to show some benefits in agitation, sleep cycles, etc. However, the efficacy of these agents has not been confirmed in clinical trials. Therefore, they should demonstrate the beneficial and safe potential to be a treatment option.
- Regarding A $\beta$  deposits, it has been seen in vitro that they can act on these and should be tested with in vivo assays.
- Finally, they can also be effective on the oxidative effects of the immune system.

As we can see, cannabinoids acting through the endocannabinoid system affect multiple pathophysiologies of the disease and could be a potential therapy for the future.

## Bibliografía

1. Fraguas-Sánchez, A. I., Fernandez-Carballids, A. M., & Torres-Suarez., A. I. (2014.). Cannabinoides una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias. *An, Real Acad. Farm.*, 555-557.
2. Ramos Atance, J., & Fernandez Ruíz, J. (s.f.) (2000). Uso de los cannabinoides a través de la historia.
3. Camp, W. (1936.). The antiquity of hemp as an economic plant. *J. NY. Bot. Gard.*, 37, 110-114.
4. Touw, M. (1981.). The religious and medicinal uses of cannabis in China, India and Tibet. *J. Phychoactive Drugs.*, 13, 23-34.
5. Chopra, I., & Chopra, R. (1957.). The use of cannabis drugs in India. *Bull. Narc.*, 9, 4-29.
6. Campbell, J. (1893.). Report of the Indian Hemp Drugs Comision 1893-1894. *Central Government Printing Office.*
7. O'Shaugnessy, W. (1842.). On preparation of Indian hemp or gunjah. *Trans. Med. Phys. Soc Bombay.*, 8, 421-461
8. H., V. D., & Grapow, H. (1959.). Grundis of Medicine of Ancient Egyptians.
9. Bruner, T. (1973.). Marijuana in ancient Grece and Rome. The literary evidence. *Bull. Hist. Med.* , 47, 344-348
10. O'Shaugnessy, W. (1842.). On preparation of Indian hemp or gunjah. *Trans. Med. Phys. Soc Bombay.*, 8, 421-461.
11. Hosking, R., & Zajicek, J. (2008.). Therapeutic potential of cannbis in pain medicine. *Br. J. Anaesth.*, 101, 59-68.
12. Pertwee, R., Howlet, A., Abood, M., Alexander, S., Di Marzo, V., & Elphick, M. (2010.). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>. *Pharmacol Rev.*, 62, 588-631.
13. Pertwee, R. (2015.). Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 231, 1-37.
14. Ligresti, A., Cascio, M., & y Di Marzo, V. (2005.). Endocannabinoid metabolic pathways and enzymes. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.*, 4, 615-623.
15. Fowler, C. (2013.). Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell. *FEBS. J.*, 280, 1895-1904.
16. Guzman, M., Sánchez, C., & Galve-Roperh, I. (2001.). Control of the cell survival death by cannabinoids. *J. Mol. Med.*, 78, 613-625.

17. Hirst, R., Lambert, D., & Notwt, W. (1998.). Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. *Br. Anaesth.*, 81, 77-84.
18. Hu, S., & y Mackie, K. (2015). Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. *Handb Exp Pharmacol.*, 231, 59-93.
19. Wilson, R., & y Nicoll, R. (2002.). Endocannabinoid signaling in the brain. *Science.*, 296, 263-270.
20. Howlett, A., Barth, F., Bonner, T., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W., . . . Pertwee, G. (2002). Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*, 54, 161-202.
21. Maldonado, R., Berrendero, F., Ozaita, A., & y Robledo, P. (2011.). Neurochemical basis of cannabis addiction. *Neuroscience.*, 181, 1-17.
22. Buckley, N., McCoy, K., Mezey, E., Bonner, T., Zimer, A., Felder, C., & otros, y. (2000.). Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB(2) receptor. *Eur J Pharmacol.*, 396, 141-149.
23. Cabral, G., & Griffin-Thomas, L. (2009.). Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. *Expert Rev Mol Med.*
24. Atwood, B., & Mackie, K. (2010). CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *Br. J. Pharmacol.*, 160, 467-479.
25. Watter, L., Franklin, A., Witting, A., Wade, C., Xie, Y., Kunos, G., & Col. (2003). Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *J. Neurosci.*, 23, 1398-1405.
26. Fernandez-Ruiz, J., Pazos, M., García-Arencibia, M., Sagredo, O., & Ramos, J. (2008). Role of CB2 receptors in neuroprotective effects of cannabinoids. *Mol. Cell. Endocrinol*, 286, 91-96.
27. Fine, P., & Rosenfield, M. (2013). The endocannabinoid system, cnnabinoids and pain. *Ramban Maimonides Med. I.*, 4,1-115.
28. Velasco, G., Galve-Roperh, I., Sanchez, C., Blazquez, C., Haro, A., & Guzman, M. (2005). Cannabinoids and ceramide two lipids acting hand-by-hand. *Life Sci.*, 77, 1723-1731.
29. Sylantye, S., Jensen, T., Ross, R., & Rusakov, D. (2013). Cannabinoid and lysiphosphatidylinositol sensitive receptor GPR55 boots neurotransmitter release at central synapses. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 110, 5193-5198.
30. Salinas, M., & Felder, C. (2008). The endocannabinoidsystem in brain rewaras processes. *Br. J. Pharmacol*, 154, 369-383.
31. Brown, T., & Dobs, A. (2008). Endocrine effects of marijuana. *J. Clin. Pharmacol*, 92, 90-96.
32. Battista, N., Rapiro, C., Di Tomaso, M., Bari, M., Pasquariello, N., & Macarrone, M. (s.f.). Regulation of male fertility by the endocannabinoid system. *Mol. Cell. Endocrinol*, 286, 17-23.

33. Sun, Y., Alexander, S., Garle, M., Kendal, D., & Burnett, A. (2007). Cannabinoid activation of PPAR alpha; a novel neuroprotective mechanism. *Br. J. Pharmacol*, 152, 734-743.
34. O'Sullivan, S. (2007). Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator- activated receptors. *Br. J. Pharmacol*, 152, 576-582.
35. Hawlet, A. (2005.). Cannabinoid receptor signaling. *Handb Exp Pharmacol.*, 198, 53-79.
36. A.A., I., & Sharkey, K. (2010.). Cannabinoids and the gut: New developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther.*, 126, 21-38.
37. Fernandez-Ruiz, J., Romero, J., Velasco, G., Tolón, R., Ramos, J., & Guzman, M. (2007.). Cannabinoid CB2 receptor: A new target for controlling neural cell survival? *Trends Pharmacol. Sci.*, 28, 39-45.
38. Fine, P., & Rosenfeld, M. (2013.). The endocannabinoid system cannabinoids and pain. *Rambam Maimonides Med. J.*, 4, 1-15.
39. Horváth, B., Mukhopadhyay, P., Haskó, G., & Parcher, P. (2012.). The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *Am. J. Pathol.*, 180, 432-442.
40. Kogan, N., & Mechoulam, R. (2007.). Cannabinoids in health and disease. . *Dialogues Clin. Neurosci.*, 9, 413-430
41. Pertwee, R. (2008). Ligands that target cannabinoid receptors in the brain from THC to anandamide and beyond. *Addict Biol.*, 13, 147-159.
42. Laura Thei, J. I. (2018.). Microglia in Alzheimer's Disease: A Role for Ion Channels. *frontiers in Neuroscience*.
43. Ferrer., E. A. (2016.). CB2 Cannabinoid Receptor As Potential Target against Alzheimer's Disease. *frontiers in Neuroscience*.
44. Hebert, L. E. (2013.). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology.*, 80, 1778-1783.
45. Duyckaerts, C. a. (2011.). Neuropathology of Alzheimer's disease and its variants, in Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders. *Dickson and R. Weller.*, 62-91.
46. Ferrer, I. (2012.). Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Prog. Neurobiol.*, 397, 38-51.
47. López-González, I. S.-E. (2017.). Neuroinflammatory signals in Alzheimer disease and APP/PS1 transgenic mice: correlations with plaques, tangles, and oligomeric species. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* , 74, 319-344.
48. Clayton KA, V. E. (2017.). Alzheimer's Disease: The Role of Microglia in Brain Homeostasis and Proteopathy. *Frontiers in neuroscience*.

49. Condello C., Y. P. (2015.). Microglia constitute a barrier that prevents neurotoxic protofibrillar Abeta42 hotspots around plaques. *Nat. Commun.*
50. Yuan P., C. C. (2016.). TREM2 haplodeficiency in mice and humans impairs the microglia barrier function leading to decreased amyloid compaction and severe axonal dystrophy. *Neuron.*, 92, 252–264. .
51. Scheltens, P. B. (2016.). Alzheimer's disease. *Lancet.*
52. Ferrer., E. A. (2014.). Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *frontiers in pharmacology.*
53. LC, F., & JP., T. (2016.). The pathogenic role of the inflammasome in neurodegenerative diseases. *J. Neurochem.*, 136, 29-38.
54. SD., S. (2016.). Mast cell-glia dialogue in chronic pain and neuropathic pain: blood-brain barrier implication. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 15, 1072-1078.
55. JS, R., M, K., HW, K., SI, R., & EA., R. (2012.). Neuroinflammation and synaptic loss. *Neurochem Res.*, 37, 903-910.
56. JD, C., JA, O., & MK., O. (2014.). Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad and the inflamed. *J. Neuroinflammation.*
57. E, K., M, M., & B., D. S. (2011.). The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease and appraisal for the development of therapeutics. *Nat. Rev. Drugs Discover.*, 10, 698-712.
58. S, T., MA, C., A, M., & P., L. (2014.). Evaluation of selective cannabinoid CB1 receptor agonist in a mouse model of lipopolysaccharide-induced interstitial cystitis. *Eur. J. Pharmacol.*, 729,67-74.
59. S, R., & Y., P. (2013.). Cannabinoid receptor 2: potential role in immunomodulation and neuroinflammation. *J. Neuroimmune.*, 8, 608-620.
60. P, N., R, P., SA, R., VL, H., & M., N. (2009.). Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Med. Chem.*, 1, 1333-1349.
61. M, M., A, F., FJ, C.-S., A, R.-Z., S, O.-G., RG, d. S., & al., e. (2015.). Endocannabinoids drive the acquisition of an alternative phenotype in microglia. *Brain Behav Immun.*, 49, 233-245.
62. GA, C., ES, R., L, G., J, D., & F., M.-C. (2008.). CB2 receptor in the brain: role in central immune function. *Pharmacol.*, 153, 240-251.
63. AJ, S., & A., G.-M. (2012.). Neuroprotective agents: cannabinoids. *Chin. Immunol.*, 142, 57-67.
64. TW., K. (2005.). Cannabinoid-based drugs as antiinflammatory therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.*, 5, 400-411.
65. Chiurchiú, V., Leuti, A., & Maccarone., M. (2015.). Cannabinoid signaling and neuroinflammatory diseases: A melting pot for the regulation of brain immune responses. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 10, 268-280.

66. W, K., H, L., RF, T., & D., G. (2014.). Selective CB2 receptor activation ameliorates EAE by reducing Th17 differentiation and immune cell accumulation in the CNS. *Cell immunol.*, 287,1-17.
67. E, K., M, P., A, J., N, R., R, L., & Z., V. (2010.). Cannabinoid delta (9) tetrahydrocannabinol and cannabidiol differentially inhibit the lipopolysaccharide-activated NF-KappaB and interferon-beta/STAT proinflammatory pathways in BV-2 microglial cell. *J. Bio. Chem.*, 285, 1616-1626.
68. Callabrese, E. J., & Rubio-Casillas., A. (2018.). Biphasic effects of THC in memory and cognition .
69. E, R., & GW., G. (2006.). A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med. Hypothesis.*, 66, 234-246.
70. R., M. (2012.). Cannabis a valuable drug that deserves better treatment. *Mayo Clin Proc.* , 87, 107-109.
71. S, B., PD, M., P, F.-P., & al., e. (2010.). Opposite effects of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology.*, 35, 764-774.
72. CG, L., MC, C., JM, R., & al., e. (2011.). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer´s Disease . *Alzheimers Dement.*, 7, 532-539.
73. AH, V. D.-K., MJ, P., MW, d. W., & al., e. (2015.). Association between pain, neuropsychiatric symptoms and physical function in dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.*, 15-49.
74. SS, B., & RD., B. (2017.). Shifting paradigms: advance care planning for pain management in older adult with dementia. *Gerontologist.*
75. F, G., C, S., N, M., & al., e. (2016.). Pain management in dementia so far, not so good. *J. Gerontol Geriatr.*, 64, 31-39.
76. RK, S., G, S., R, S., & al., e. (2014.). Impact of a stepwise protocol for treating pain on pain intensity in nursing home patients with dementia: a cluster randomized trial. *Eur. J. Pain.*, 18, 1490-1500.
77. EB, O., & JF., C. (2012.). A brain on cannabinoids: the role of dopamine release in reward seeking. *Cold Spring Harb Perspect Med.*
78. PG, F., & MJ., R. (2013.). The endocannabinoid system, cannabinoids and pain . *Rambam Maimonides Med. J.*
79. G, J., & RF., W. (2014.). The endocannabinoid system and appetite: relevance for food reward. *Nutr Res Rev.*, 27, 172-185.
80. P, M., & M., M. (2013.). Dysfunction of leptin ghrelin BDNF and endocannabinoids in eating disorders: beyond the homeostatic control of food intake. *Psychoneuroendocrinology.* , 38, 312-330.
81. van der Stelt, M., Mazzola, C., Esposito, G., Matias, I., Petrosino, S., Filippis, D., & al., e. (2006.). Endocannabinoids and B-amyloid-induced neurotoxicity in vivo:

- effect of pharmacological elevation of endocannabinoid levels. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS.*, 63, 1410-1424.
82. Wu, J., Bie, B., Yang, H., Xu, J., Brown, D., & Naguib, M. (2013.). Activation of the CB2 receptor system reverses amyloid-induced memory deficiency. *Neurobiology of Aging.*, 34, 791-804.
  83. Aso, E., & Ferrer, I. (2014.). Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Frontiers in Pharmacology.*
  84. Esposito, G., Filippis, D., Maiuri, M., De Stefano, D., Carnuccio, R., & Luvone, T. (2006.). Cannabidiol inhibits inducible nitric oxide production in B-amyloid stimulated PC12 neurons through p38 MAP kinase and NF-KB involvement. *Neuroscience Letters.*, 399, 91-95.
  85. Fagan, S., & Campbell, V. (2015.). Endocannabinoids and Alzheimer's disease. Cannabinoids in neurologic and mental disease. En L. Fattore. 1st ed. Cagliari.
  86. Booz, G. (2011.). Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine.*, 51, 1054-1061.
  87. Mastinú, A., Marika Premoli, G. F.-T., Tambaro, S., Maccarinelli, G., Memo, M., & Bonini., S. A. (2018.). Cannabinoids in health and disease: pharmacological potential in metabolic syndrome and neuroinflammation. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.*
  88. M. Mecha, F. C.-S. (2016.). Microglia activation states and cannabinoid system: Therapeutic implications. *Pharmacology & Therapeutics.*, 40-55.