

Cannabinoides y enfermedad de Parkinson

Cannabinoids and Parkinson's disease



Trabajo de Fin de Grado

Raúl González Díaz

Tutorizado por Moisés García Arencibia.

Grado en Biología. Septiembre 2019

Índice:

Resumen.....	1
Abstract	2
1. Introducción	3
1.1 El párkinson	3
1.2 Sistema Endocannabinoide	5
1.3 Cannabis	6
2.4. Control motor.....	10
2.4.1 Sistema piramidal.....	11
2.4.2. Sistema extrapiramidal	11
2.4.3. Vías dopaminérgicas.....	11
3. Objetivos	13
4. Material y Métodos.....	13
5. Resultados	13
5.1 Estudios preclínicos	13
5.2 Estudios clínicos	19
6. Conclusión	23
6. Conclusion	23
7. Bibliografía	24

Resumen

El párkinson es la segunda enfermedad neurológica más frecuente en el mundo, resultado de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y la consecuente pérdida de la dopamina. Sus síntomas van apareciendo gradualmente durante el desarrollo de la enfermedad, provocando importantes problemas motores y no motores en el paciente. Actualmente, no se ha descubierto una cura para esta enfermedad que logre detener su neurodegeneración, y es por ello que su tratamiento es paliativo. Además, su tratamiento farmacológico no es del todo efectivo ya que no siempre actúa sobre todos los síntomas, va disminuyendo su efectividad y produce efectos secundarios leves a medida que avanza el tiempo. Por este motivo es necesario la investigación de otro tipo de terapias más eficaces y tolerables que consigan disminuir los síntomas de la enfermedad y mejoren la calidad de vida de los enfermos. Es aquí donde cobra importancia el sistema endocannabinoide, ya que posee un gran potencial terapéutico en numerosas enfermedades neurodegenerativas debido a su papel neuroprotector. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica para determinar si el sistema endocannabinoide podría ser una diana terapéutica en la enfermedad de Parkinson.

Los resultados obtenidos en animales y humanos son controvertidos y no concluyentes. Se necesitan más estudios clínicos con muestras más grandes de pacientes, dianas moleculares apropiadas u otras formulaciones para poder aclarar la eficacia de las terapias con cannabinoides, las cuales parecen tener un futuro muy prometedor en la lucha contra las enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Parkinson, sistema endocannabinoide, Cannabis, neuroprotección, cannabinoides, neurodegeneración.

Abstract

Parkinson is the second most frequent neurological disease in the world, result of the degeneration of dopaminergic neurons and the consequent loss of dopamine. Its symptoms appear gradually throughout the development of the disease, causing important motor and non-motor problems in the patient. Nowadays, a cure for this disease that can stop the neurodegeneration has not been discovered, and that is why its treatment is only palliative. Furthermore, the pharmacological treatment is not completely effective because it does not always work on all symptoms, it decreases its efficacy and it produces mild side effects as time draws on. For this reason, it is required the investigation of more effective and tolerant therapies which get to lessen symptoms and improve the patients' life quality. Here is where the endocannabinoid system gains importance, given that it has a great therapeutic potential in many different neurodegenerative diseases due to its neuroprotective function. A bibliographic search has been performed to determine if the endocannabinoid system could be a therapeutic target in Parkinson`s disease.

The results obtained in animals and humans are controversial and not conclusive. They are needed more clinical studies with larger patient samples, appropriate molecular targets or other formulations to clear up the efficacy of cannabinoid therapies, which seem to have a promising future in the battle against neurodegenerative diseases.

Keywords: Parkinson, endocannabinoid system, Cannabis, neuroprotection, cannabinoid, neurodegeneration.

1. Introducción

1.1 El párkinson

Gracias a la figura de James Parkinson empezamos a descubrir una de las enfermedades neurodegenerativas con mayor índice de prevalencia, el párkinson.

La enfermedad de Parkinson fue descubierta en 1817 por James Parkinson, pionero de la neurología clínica y médico británico. Su trabajo médico más conocido fue “An Essay on the Shaking Palsy”, artículo donde describió por primera vez la enfermedad que hoy en día lleva su nombre y a la que denominó como “La parálisis agitante”. Es un desorden neurológico crónico y progresivo que afecta a la función motora y que sobreviene con bastante frecuencia en la vejez, resultado de la pérdida o degeneración del 80% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Se produce cuando las neuronas de la sustancia negra del mesencéfalo (área cerebral que controla el movimiento) mueren o sufren algún deterioro, es decir no producen la cantidad suficiente de dopamina. (Ríos Blanco, J.J. 2018; Parkinson, 1817).

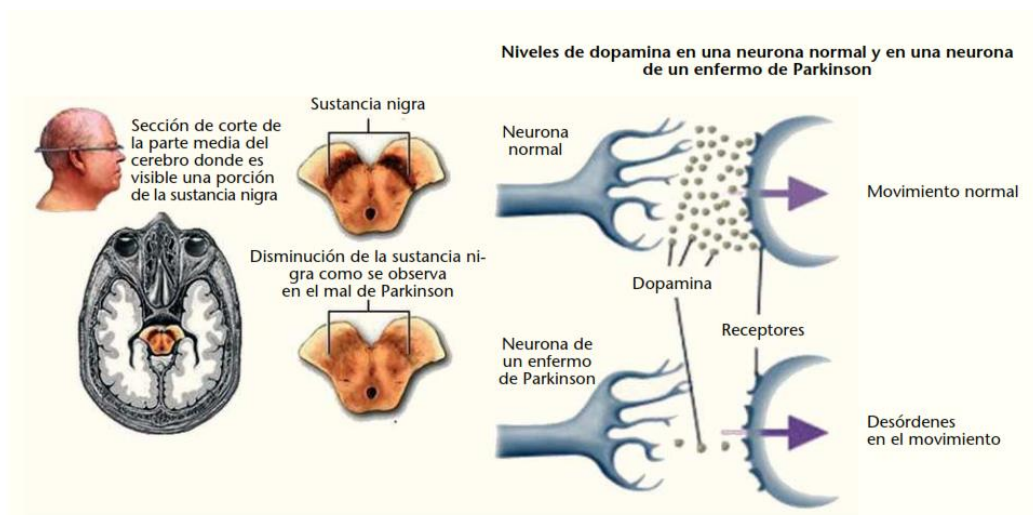


Ilustración 1: Sustancia nigra y niveles de dopamina antes y después de la enfermedad. **Tomado de:** (Gómez Ayala, A.E. 2007).

La dopamina es el mensajero químico (neurotransmisor) más importante del sistema nervioso central de los mamíferos, ya que las neuronas la utilizan para comunicarse entre ellas, además participa en la regulación de funciones como la conducta motora, la emotividad y la afectividad. Es decir, cuando hay una deficiencia de dopamina, los movimientos resultan retardados y descoordinados. En cambio cuando existe un exceso de esta sustancia en el cerebro se realizan movimientos involuntarios como tics repetitivos. (Bahena-Trujillo, R., 2000; Ríos Blanco, J.J. 2018; Martine, R. 2008). Actualmente ocupa el segundo puesto en la enfermedad neurológica con más frecuencia después del alzhéimer, y una de las causas de incapacidad neurológica en la vida adulta. Afecta a unas 300 personas por cada 100.000 habitantes, aunque este dato puede variar según la zona geográfica y la edad. En España, por ejemplo, afecta a unas 120.000-150.000 habitantes. Mundialmente afecta a más de 4 millones de personas. (Chaná, P. 2010; Catalán, M.J., Rodríguez del Álamo, A. 2016; Ríos Blanco, J.J., 2018).

Suele afectar con más frecuencia a la población de la tercera edad, con una edad media comprendida entre los 70 y 75 años, y con una mayor prevalencia en hombres que en mujeres. Aun así, también puede darse la posibilidad de que aparezca párkinson juvenil (5-10%), o con mayor incidencia a personas de 40 años de edad. (Chaná, P. 2010; Ríos Blanco, J.J., 2018; Catalán, M.J., Rodríguez del Álamo, A. 2016).

Los principales síntomas de esta enfermedad son:

- Temblor en reposo: extremidades, manos, mandíbula y en la cara.
- Rigidez muscular.
- Bradicinesia (lentitud).
- Dificultad para caminar.
- Demencias y pérdidas de memoria.
- Depresión y trastornos del sueño.
- Percepción: Alucinaciones, delirios.
- Disfunción sexual.
- Disfunción de esfínteres.
- Sudoración excesiva.
- Acatisia, dolor muscular y neuropático, y piernas inquietas.

Acorde la enfermedad va desarrollándose, estos síntomas van progresando durante 10-20 años hasta que las personas van perdiendo la capacidad para coordinar movimientos,

teniendo mayor dificultad para caminar, masticar o incluso hablar, es decir, para realizar labores simples, pudiendo concluir en una inmovilidad total. (Ríos Blanco, J.J., 2018; Martine, R. 2008).

Hoy en día sigue sin conocerse su origen, aun así se ha observado que en la mayoría de los casos (75%) se debe a una enfermedad idiopática que va desarrollándose y que posee un carácter irreversible (degenerativa). (Ríos Blanco, J.J., 2018; Martine, R. 2008).

Además, se postula la posibilidad de que sea una mezcla de múltiples factores tanto endógenos como exógenos que puedan favorecer al desarrollo de la misma, como pueden ser:

- Genéticos (párkinson ambiental)
- Edad (contribuye uno de los factores más importantes).
- Ambientales (contacto con tóxicos).
- Dietéticos (peso elevado y consumo de Fe y Mn).
- Reacciones de oxidación → radicales libres.

Los factores genéticos no desempeñan un papel determinante en la etiología de la enfermedad, aunque pueden ejercer cierta influencia en la susceptibilidad a la enfermedad. (Ríos Blanco, J.J., 2018; Martine, R. 2008).

1.2 Sistema Endocannabinoide

En el organismo de los mamíferos encontramos un sistema propio (sistema cannabinoide endógeno) que participa en diferentes sistemas y vías, realizando diferentes funciones relacionadas con la señalización, el aprendizaje, el dolor, el comportamiento, así como un papel modulador en procesos inmunológicos, etc. Este sistema esta englobado por diferentes estructuras, como son los receptores de los cannabinoides, sus ligandos endógenos, las enzimas encargadas de su síntesis o inactivación, sus vías de señalización y sus sistemas de transporte. (Netzahualcoyotzi Piedra, C., et al. 2009; Serra Rojas, S.V., et al. 2015).

Fue en 1992 cuando se descubrió el primer endocannabinoide gracias a los estudios realizados por Devane y colaboradores en cerebro de cerdo, al que se denominó anandamida. (Bobes García, J., Calafat Far, A. 2000)

Los endocannabinoides son lípidos de señalización que no solo se unen a receptores CB₁ (receptor cannabinoide 1) y CB₂ (receptor cannabinoide 2), también son capaces de unirse a otros receptores como TRPV1 (receptor de potencial transitorio V1), o PPARs (receptores activados por proliferadores peroxisomales), entre otros. (Morales Coria, S. 2015). Son ligandos endógenos de los receptores para cannabinoides. Se producen fundamentalmente en el hipocampo, tálamo, el cuerpo estriado, la corteza cerebral, el puente, el cerebelo y la médula espinal. Aunque también pueden ser producidos por algunas plantas. (Rodríguez, U., et al. 2005).

Los endocannabinoides se sintetizan en la membrana celular a partir de N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina, y luego degradados a ácidos grasos mediante la acción de hidrolasas. Esta síntesis es regulada por concentraciones intracelulares de Ca²⁺, sintetizándose en función de la demanda, ya que no se almacenan. Una vez sintetizados son liberados a la membrana celular directamente mediante la activación de los receptores unidos a proteínas G o mediante una despolarización celular. (Rodríguez, U., et al. 2005).

1.3 Cannabis

El uso de esta planta, *Cannabis sativa*, originaria de Asia central, se remonta al año 2737 a.C. momento en el que el emperador de China Sheng-Nung la introduce en su farmacopea debido a sus propiedades beneficiosas para la salud (Casadiego Mesa, A. F., Lastra Bello, S.M. 2015). A partir de ahí y hasta la actualidad, la planta ha ido adquiriendo mayor importancia en el mundo de la medicina debido a sus efectos psicológicos, capacidad vasodilatadora, efectos endocrinos, etc. Además, es una planta fácil de cultivar que junto a su capacidad de generar una gran biomasa la convierte en una planta con gran interés en el uso industrial. Aunque sigue siendo una planta muy restringida en muchos países, por lo que los estudios, cultivo, consumo y comercialización con ella se ven muy limitados. (García de Palau, M., et al. 2005; Rodríguez, U., et al. 2005).

Sus efectos biológicos residen en un conjunto de compuestos localizados en la resina secretada por las hojas y brotes florecidos de la planta en concentraciones que oscilan entre el 0.5% y el 5%. (Balcells Oliveró, M. 2000). Encontrando solo cien compuestos dentro del grupo cannabinoides de los cerca de cuatrocientos compuestos químicos que produce la planta. Estos compuestos varían en el número y en la cantidad en función de factores como el clima, el tipo de suelo en el que crece, la variedad de la planta y cómo se cultiva. Se desconoce la función de los cannabinoides en las plantas pero se ha propuesto que tiene un efecto protector contra insectos. (Bobes García, J., Calafat Far, A. 2000; Crippa, J.A.S., et al. 2019).

En animales, los cannabinoides pueden ejercer diferentes funciones. En el sistema cardiovascular producen una disminución de la presión arterial debido a una vasodilatación, aumento de la frecuencia cardiaca e hipotensión ortostática. Son capaces de suprimir el sistema inmune y a nivel del SNC reducen la movilidad y la temperatura y causan analgesia, encontrando también efectos cognitivos. Además, posee efectos endocrinos en los hombres produciendo una depresión moderada en la espermatogénesis y en la movilidad de los espermatozoides; en cambio, en las mujeres produce una disminución en los niveles de hormonas como son la prolactina, FSH, LH y GH. Por último, podemos observar sus efectos psicológicos, ya que un consumo diario ralentiza el funcionamiento psicológico del individuo dificultando sus funciones superiores relacionadas con el aprendizaje, la concentración y la memoria. (Bobes García, J., Calafat Far, A. 2000; Balcells Oliveró, M. 2000).

En cuanto a su estructura carboxílica presentan veintiún carbonos formados por tres anillos (ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno), alguno de ellos responsables del poder psicoactivo. Los principales cannabinoides son el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), el Δ^8 -tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), el cannabidiol (CBD), el cannabinol (CBN), el ácido cannabidólico, el cannabicidol y el cannabigerol (CBG). (Rodríguez, U., et al. 2005; Bobes García, J., Calafat Far, A. 2000). Siendo Δ^9 -THC el principal compuesto psicoactivo de la planta y el de mayor potencia.

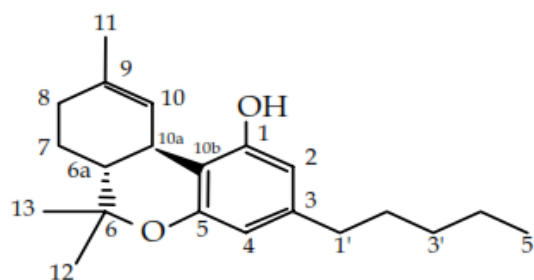


Ilustración 2: Estructura Química Δ^9 -THC.
Tomado de: (Grotenhermen, F. 2006).

En cuanto a su toxicocinética, varía según su vía de administración. El “fumado” facilita que los valores intracerebrales en principios activos se alcancen rápidamente. En cambio por vía oral (menos frecuente), los picos intracerebrales se alcanzan aproximadamente a las dos horas de su consumo y no son tan altos como en la inhalación. (Balcells Oliveró, M. 2000).

Inicialmente se pensó que muchos de sus efectos sobre el SNC se debían a perturbaciones de membrana pero actualmente se sabe que los cannabinoides ejercen su efecto a través de receptores específicos de membrana, el CB_1 y el CB_2 (Grotenhermen, F. 2006). Estos receptores pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, que se caracterizan por tener siete dominios transmembrana. Encontrando una homología del 48% entre ambos. (Rodríguez, U., et al. 2005).

El CB_1 se encuentra principalmente en el SNC, expresándose en diferentes zonas como en la corteza cerebral, hipocampo, núcleo caudado-putamen, globo pálido, cerebelo y sustancia nigra pars reticulata. En los centros respiratorios del tallo cerebral se ha encontrado en bajas concentraciones, expresándose en las células gliales. Además, también se ha detectado en el bazo y en los testículos. Son los receptores acoplados a proteínas G más abundantes en el cerebro de los mamíferos, lo cual demuestra su importancia en numerosos circuitos y sistemas neuronales. (Suero García, C., et al. 2015; Rodríguez, U., et al. 2005). Es el responsable de los efectos psicoactivos del consumo de cannabis.

En cuanto al receptor CB₂, se localiza mayormente en células del sistema inmunológico y hematopoyéticas, y en menor grado en nódulos linfáticos y el bazo. En el SNC se expresa en las células gliales y a diferencia del CB₁ no ejerce un papel importante en la modulación de las respuestas inmunológicas debido a que su expresión en las neuronas es mínima. (García de Palau, M., Bouso, J.C. 2017; Rodríguez, U., et al. 2005; Suero García, C., et al. 2015).

Una vez los compuestos cannabinoides se hayan unidos a los receptores se produce una cascada de segundos mensajeros:

1. Se activa la proteína G, la cual mediante su subunidad α altera la actividad de la adenilato ciclasa.
2. La adenilato ciclasa regula la concentración de adenosín monofosfato cíclico (AMPC).
3. AMPC regula la actividad de la proteína cinasa A (PKA).
4. PKA produce la fosforilación de diversas proteínas, enzimas, así como canales iónicos.

También inhiben canales de calcio dependientes de voltaje o acoplados a proteínas G que pueden activar o inhibir corrientes de potasio. Es esta combinación de dos tipos de canales donde reside el papel inhibitorio de los cannabinoides en la liberación de los neurotransmisores. (Rodríguez, U., et al. 2005; Suero García, C., et al. 2015).

2.4. Control motor

La actividad motora voluntaria es un proceso que se inicia en la corteza cerebral, la cual envía impulsos nerviosos a la médula y concluye en el músculo con una respuesta, provocando así una serie de movimientos que están perfectamente sincronizados. Para poder efectuar una buena respuesta es necesaria la actuación de 2 vías que transmitan las señales nerviosas.

- Sistema Piramidal.
- Sistema Extrapiramidal.

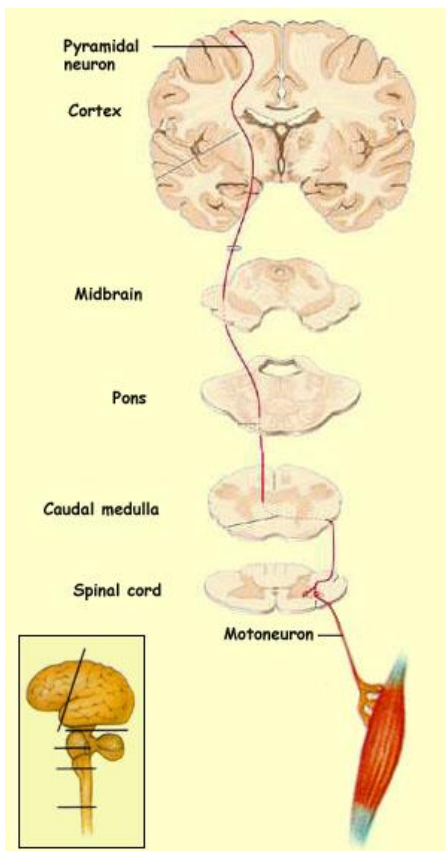


Ilustración 3: Sistema Piramidal

Tomado de: facmed

extrapyramidal system

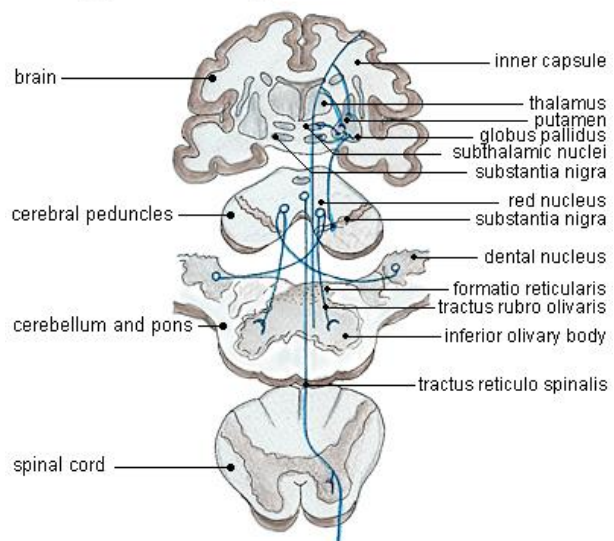


Ilustración 4: Sistema Extrapiramidal.

Tomado de: facmed

2.4.1 Sistema piramidal

Este sistema está constituido por los axones procedentes de neuronas localizadas en la corteza motora. Estas células nerviosas sirven de puente entre la corteza y la sustancia gris de la médula, permitiendo así que los impulsos lleguen hasta las segundas neuronas motoras. Finalmente, estas segundas neuronas serán las responsables de enviar la información directamente a los músculos, los cuales producirán un movimiento torpe y brusco. Para un movimiento más controlado es necesaria la acción simultánea de la vía extrapiramidal, sin embargo, estudios han demostrado que un sistema piramidal intacto se refleja en una mayor velocidad, agilidad y precisión motora. (Canedo, A. 2003; González Velasco, A. 2012).

2.4.2. Sistema extrapiramidal

Gracias a la existencia de este sistema secundario, la corteza cerebral puede enviar simultáneamente impulsos a los ganglios basales. Estos impulsos son regulados y equilibrados, y cuando vuelven a la corteza cerebral después de haber pasado por los ganglios basales modulan los impulsos originados en la corteza. Esto provoca que la información que llegue a la médula sea la más perfecta provocando así que el movimiento en el músculo esquelético también lo sea. (Pérez Licea, A., et al. 2004).

2.4.3. Vías dopaminérgicas

Los ganglios basales son acumulaciones de neuronas que poseen un efecto regulador en el flujo de información que va desde la corteza cerebral hacia las neuronas motoras localizadas en la médula espinal a través del sistema piramidal, controlando los movimientos corporales. Los ganglios están formados por la sustancia negra, el cuerpo estriado o nigroestriado (importante papel integrador), globus pallidus y el núcleo subtalámico. (Gómez Chavarín, M., et al. 2014; Ospina García, N., et al. 2017).

Para regular la respuesta motora es necesaria la inervación dopaminérgica en el cuerpo estriado por parte de los cuerpos neuronales de la sustancia negra, los cuales mediante la realización de la sinapsis liberan dopamina. Esta inervación dopaminérgica regula la acción de dos vías que se inician en el cuerpo estriado, las cuales son la vía directa y la vía indirecta.

- **Vía directa o excitadora:** en esta vía se facilita el movimiento mediante la liberación de dopamina, la cual provoca una estimulación en los receptores D₁, que a su vez estimulan la síntesis de AMPc. Esto se produce gracias a la comunicación de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra con el cuerpo estriado.
- **Vía indirecta o inhibitoria:** en esta vía se produce una inhibición del movimiento a través de la activación de los receptores D₂, mediante la liberación de dopamina por parte de las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado. Estos receptores inhiben la síntesis de AMPc.

Cuando se padece de párkinson se produce la pérdida de las neuronas dopaminérgicas. Esta deficiencia de neuronas en la sustancia negra provoca una alteración en el equilibrio de estas vías, alterando su buen funcionamiento, la cual provoca una disminución en la actividad de la vía directa y un sobreactividad en la vía indirecta. Lo que se refleja en una dificultad para moverse, ya que la vía directa no podrá facilitar los movimientos iniciados en la corteza cerebral. (Vargas Barahona, L.M. 2007; Gómez Chavarín, M., et al. 2014; Ospina García, N., et al. 2017).

En el cuerpo estriado, una pequeña parte de las neuronas corresponde a neuronas colinérgicas y GABAérgicas, las cuales son interneuronas, es decir, que no se proyectan, pero poseen una gran ramificación lo que les permite ejercer un gran control en la actividad estriatal y controlar la actividad en otras áreas más alejadas. Un porcentaje de ellas están localizadas entre la vía aferente dopaminérgica nigroestriada y la vía eferente GABAérgica del estriado. Cuando se está en equilibrio poseen una actividad contrapuesta, es decir, cuando disminuye la actividad de una de estas vías se produce la hiperactividad de la otra. En el caso del párkinson, provoca un descenso en la vía aferente dopaminérgica, lo que provoca una hiperactividad en la vía colinérgica. (Gómez Chavarín, M., et al. 2014).

3. Objetivos

El objetivo de este trabajo será abordar la situación en las investigaciones del cannabis relacionadas con este campo de la medicina, las enfermedades neurodegenerativas, en especial el párkinson. Para ello, se realizará una revisión bibliográfica para poder determinar el potencial terapéutico del sistema endocannabinoide en el párkinson para el tratamiento tanto de sus síntomas como de la muerte neuronal que provoca.

4. Material y Métodos

Para la realización de este trabajo bibliográfico se han consultado manuales de medicina y cirugía así como bases de datos como son los motores de búsqueda Pubmed, SciELO, Dialnet, entre otros. Para obtener la información acorde al tema del trabajo se buscó teniendo en cuenta sobre todo las palabras clave tanto en español como en inglés de nuestro trabajo (cannabinoides, neuroprotección, neurodegeneración, cannabis o endocannabinoide combinado con párkinson) apareciesen en el título o en el resumen. Dando como válidos aquellos artículos que tras una lectura aportaran información al propósito general de este trabajo de final de grado.

5. Resultados

5.1 Estudios preclínicos

En estos experimentos, encontramos dos modelos de estudios principales que han ayudado al avance de este tratamiento para el párkinson, el primero de ellos necesita de la presencia de agentes neurotóxicos y afectan a las mitocondrias, y son los ensayos con MPTP (1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridinio) o con 6-OHDA (6-hidroxidopamina). Por el contrario, en el segundo modelo se utilizan ratones modificados genéticamente. (Cuenca Alcañiz, J., González Sánchez, M.J. 2016; Schober, A. 2004; Ferreira Junior, N.C. 2019).

En el estudio con agentes neurotóxicos, el MPTP es el más estudiado debido en gran medida a su alta afinidad por los recaptadores de la dopamina. Este, una vez dentro se convierte en MPP⁺ en los astrocitos o en las neuronas dopaminérgicas. El uso de MPTP como de su forma metabolizada MPP⁺ se debe a que inducen en el organismo la liberación de dopamina y la autooxidación de la misma, lo que genera una gran cantidad de radicales libres. (Aguilar Adriana, A. 2010; Ferreira Junior, N.C. 2019; Cuenca Alcañiz, J., González Sánchez, M.J. 2016; Schober, A. 2004). Por otro lado, 6-OHDA se caracteriza por tener gran afinidad por los transportadores de noradrenalina y dopamina y por su alto potencial inhibitorio de la cadena respiratoria mitocondrial. No obstante, su uso se debe a la formación de H₂O₂ y radicales libres que se producen durante su metabolización. Su administración directa en la sustancia negra provoca una degeneración rápida en las neuronas (2-3 días), convirtiéndola en una sustancia eficaz y de rápido uso. (Cuenca Alcañiz, J., González Sánchez, M.J. 2016; Schober, A. 2004).

Por último, encontramos el modelo experimental con modelos genéticos. El descubrimiento de los más de doce genes cuya alteración producen el párkinson genético en el ser humano ha permitido un gran avance en la lucha contra la enfermedad. Encontramos tres modelos diferentes para la inducción del párkinson:

1. Deleción de genes encargados del desarrollo y mantenimiento de las neuronas dopaminérgicas.
2. Inhibición en la expresión de genes que producen formas similares al párkinson.
3. Sobreexpresión de proteínas mutadas fundamentalmente en la SN.

Los estudios actuales en animales han demostrado cómo el uso de cannabis puede ser beneficioso no solo para solventar los síntomas motores y no motores de la enfermedad, sino que también para reducir las deficiencias inducidas por el fármaco Levodopa.

Una de las mutaciones más importantes es la de la α -sinucleína, que es la proteína responsable de la degeneración del párkinson, ya que se integra a los cuerpos de Lewy formando fibrillas insolubles. Además, esta proteína se ha asociado con la regulación en la liberación de dopamina desde las vesículas dopaminérgicas y en la neurotransmisión dopaminérgica. (Cuenca Alcañiz, J., González Sánchez, M.J. 2016; Castañeda Achutiguí, F., et al. 2015). En un estudio en ratones donde sobreexpresaban la α -sinucleína mutada se observó cómo los niveles de transcripción de los genes inducibles por dopamina como Atf2, Cb1, Freq, Homer1 y Pde7b se fueron reduciendo progresiva

y dependientemente en función de la dopamina postsináptica. Además de los niveles de transcripción de estos receptores. Esto provocó una consecuencia funcional en los ratones transgénicos viejos, ya que en sus cortes corticostriatales la depresión a largo plazo estuvo ausente.

Tanto el CB₁, EFNB2 y HOMER1 además de jugar un papel en la señalización sináptica retrógrada, vemos como también CB₁ y HOMER1 están implicados en la plasticidad sináptica mediada por endocannabinoides inducida por mGluR. Por lo tanto, los datos del transcriptoma sugieren que la sobreexpresión de α -sinucleína conduce a una respuesta DA postsináptica progresivamente disminuida y una plasticidad sináptica alterada en el cuerpo estriado. (Kurz, A., et al. 2010).

En otro estudio realizado en distintos tipos de ratones mutantes (ratones en fase temprana y ratones en edades avanzadas) a los cuales se les había eliminado genes específicos asociados al párkinson como la α -sinucleína, la parkina o Pink1 para observar los cambios que sufría el receptor CB₁. En los resultados obtenidos en los ratones en fase temprana se observó cómo se redujeron los niveles de ARNm de este receptor. Además, se produjo una reducción en la unión del receptor en la sustancia negra y el globo pálido. En cambio, en ratones adultos se observaron datos completamente diferentes, es decir, un aumento tanto en los niveles de ARNm y en la unión al receptor CB₁. (García Arencibia, M. 2009).

Los estudios más prometedores se centran en los receptores CB₂. En un estudio con ratas donde se utilizaba 6-OHDA se observó una mejora en los niveles de dopamina después de administrar agonistas de este receptor como el HU-308. (García Arencibia, M., et al. 2007). También se ha observado que usando agonistas sintéticos no selectivos como el WIN 55,212-2 antes de una inyección de MPTP se ha conseguido proteger de la degeneración a las neuronas dopaminérgicas de forma dependiente al receptor CB₂ mediante una inhibición microglial. (Price, D.A., et al. 2009). Incluso se consiguieron resultados parecidos reduciendo la dosis de este agonista. (Chung, Y.C., et al. 2016; Shi, J., et al. 2017). Además, en un modelo de ratas lesionadas con rotenona (toxina ambiental), las cuales fueron tratadas previamente con un fitocannabinoide y agonista del receptor CB₂, β -cariofileno (BCP), se evitó la neurodegeneración además de reflejar un papel antiinflamatorio y antioxidante. (Javed, H., et al. 2016). Los receptores CB₂ ejercen un papel importante en la neuroinflamación, la cual produce la pérdida de las neuronas dopaminérgicas. La activación de estos receptores reduce la inflamación y la

progresiva pérdida de las neuronas, ya que su activación modula la activación de la microglía (García, C., et al. 2011; Orr, C.F., et al. 2002). El CBD puede inhibir parcialmente la migración de las células inmunes, ya que activa los receptores CB₂. Esto se visto en ensayos con agonistas, como el BCP que ha demostrado en ratones con párkinson inducido por rotenona su capacidad para atenuar la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y reducir la regulación de citocinas inflamatorias. (Sacerdote, P., et al. 2005; Gertsch, J., et al. 2008).

Aun así, los efectos antiinflamatorios no solo se pueden asociar a los receptores CB₂ en las células inmunes del cerebro, ya que estudios en animales han demostrado el papel del receptor CB₁ en las respuestas inmunes. En un estudio con dos tipos de ratones (ratones con CB₁ inactivado y ratones salvajes) que fueron expuestos al estrés después de administrarles un agonista del CB₁ demostraron como los ratones salvajes redujeron las moléculas proinflamatorias. (Zoppi, S., et al. 2011; Maresz, K., et al. 2007; Cabral, G.A., Griffin Thomas, L. 2009).

El bloqueo de los receptores CB₁ facilita el movimiento debido a una mejora en la transmisión dopaminérgica mediada por el receptor de dopamina de tipo 2. Esto ha sido corroborado en estudios con ratas tratadas con 6-OHDA, las cuales iban mejorando su comportamiento motor gracias a la acción de antagonistas del receptor CB₁. En cambio en otros estudios donde se emplearon agonistas para este receptor se reflejó en un aumento en el deterioro motor. (Giuffrida, A., et al. 1999; Fride, E., et al. 2006; García, C., et al. 2011; Fernández Espejo, E., et al. 2005).

Existe una correlación directa entre los CB₁ y las funciones mitocondriales en el cerebro. (Hebert Chatelain, E., et al. 2014). Estudios en ratones con THC han demostrado como activan los receptores CB₁ en las membranas mitocondriales, provocando una disminución en la concentración de AMPc y la actividad PKA. Además, este proceso participa en la reparación de las mitocondrias neuronales, lo que sería de gran importancia en los procesos neurodegenerativos (Benard, G., et al. 2012; Di Marzo, V., et al. 2015).

Además, la discinesia inducida por Levodopa puede verse reducida por la estimulación de los receptores CB₁ mediante mecanismos que reducen la liberación del glutamato estriatal. Además, inhiben los efectos mediados por el receptor D₁ y mejoran los niveles de GABA. (Brotchie, J.M. 2003). Un estudio donde se administraba CBD con el

antagonista TRPV1 consiguió reducir los movimientos inducidos por el tratamiento. Esto sugiere que los efectos neuroprotectores del CBD están mediados por las propiedades antiinflamatorias mediadas por los receptores CB₁ y PPAR γ . (Crippa, J.A.S., et al. 2019). Además, antagonistas de glutamato/NMDA podrían ser efectivos para contrarrestar también los problemas producidos por el fármaco mediante una reducción de la actividad de las proyecciones glutamatérgicas, teniendo una acción parecida a los agonistas CB₁. (Ahmed, I., et al. 2011). También se ha visto una reducción de estas deficiencias en estudios con títies tratados con MPTP cuando se les administraba rimonabant como antagonista selectivo de los receptores CB₁ (Van der Stelt, M., 2005).

Los resultados de los antagonistas de CB₁ aún no son definitivos por lo que el bloqueo de los receptores CB₁ podría ser efectivo en situaciones específicas:

- Usando dosis bajas de antagonistas de los receptores CB₁ cuando se padece de párkinson moderado.
- Pacientes insensibles al tratamiento con dopamina.
- Últimas etapas de la enfermedad.

(Fernández Espejo, E., et al. 2005; García Arencibia, M., et al. 2008; González, S., et al. 2006).

Se ha observado cómo los fitocannabinoides poseen características antiparkinsonianas independientes de los receptores cannabinoides, por ejemplo, en un estudio en ratas tratadas con 6-OHDA, la Δ^9 -tetrahidrocannabivarina (Δ^9 -THCV) y el CBD restablecieron los niveles de dopamina de forma independiente al receptor CB₁. La Δ^9 -THCV presenta características farmacológicas muy interesantes para esta enfermedad debido a su capacidad antioxidante, y su capacidad para bloquear CB₁ y activar CB₂. (García, C., et al. 2011).

En un estudio en el que se administraba una cantidad de 5 mg/kg de CBD durante 5 semanas no se observó ninguna mejora, ya que, ni consiguió la reducción en el grado de deficiencia motora ni en la pérdida neuronal dopaminérgica. En cambio, en un segundo estudio en el que se administraba una cantidad de 3 mg/kg de CBD durante 2 semanas sí se consiguió una reducción en la pérdida de dopamina y un aumento en la expresión de tirosina hidroxilasa del cuerpo estriado de las ratas. (Ferreira Junior, N.C. 2019). Estas diferencias pueden deberse a numerosos factores como la edad, la dosis, la vía

metabólica, o el número y las frecuencias de las inyecciones. Se ha demostrado como las inyecciones de MPTP en ratones de edad adulta resultan más dañinas que en ratones juveniles debido a una acumulación de MPP⁺ en el cerebro de los ratones a medida que van creciendo, lo que se refleja en una mayor sensibilidad. (Castañeda Achutiguí, F., et al. 2015).

En otro estudio en ratas donde se les suministraba diferentes dosis de CBD (3 o 5 mg/kg) durante 2 semanas después de 16 horas de una inyección de 6-OHDA o después de 1 semana de dicha inyección obtuvo los resultados previstos. El CBD fue capaz de detener y recuperar la pérdida de dopamina cuando se le suministraba 16 horas después de la inyección, pero no lo consiguió cuando se le suministraba 1 semana después. (García Arencibia, M., et al. 2006).

El CBD no es intoxicante y posee numerosos efectos ansiolíticos, antipsicóticos, hipnóticos y neuroprotectores, pero no presenta una gran afinidad por los receptores CB₁ y CB₂ como la presenta THC. (Babayeva, M., et al. 2016; Suryadevara, U., et al. 2017). Aun así, ejerce un efecto potenciador, ya que mejora los beneficios terapéuticos de THC. (Karniol, I., Carlini, E. 1973). Ambos reducen los niveles de glutamato (neurotransmisor) en ratas sin activar los receptores cannabinoides (Hampson, A.J., et al. 1998). Por otro lado, en estudios con 6-OHDA han demostrado su papel neuroprotector en el agotamiento de dopamina. Este efecto se relaciona con la elevación en los niveles de ARNm de la enzima antioxidante Cu, Zn-superóxido dismutasa, la cual es clave en las defensas endógenas contra el estrés oxidativo. (García Arencibia, et al. 2007).

Recientemente se ha demostrado cómo alteraciones en la neurogénesis contribuyen a la aparición de los síntomas no motores en el párkinson, tales como la depresión o la ansiedad. (O'Sullivan, S.S., et al. 2008), observando cómo los cannabinoides desempeñan un papel clave en la regulación de este proceso. (Maccarrone, M., et al. 2014). Gracias a la eliminación genética de los receptores cannabinoides o del uso de antagonistas del receptor CB₁ y de los antagonistas del receptor CB₂ se ha observado una inhibición en la proliferación de las células madres neuronales. En cambio, cuando se aumenta la concentración de endocannabinoides con agonistas o se inhibe FAAH (hidrolasa de amidas de ácidos grasos) para activar los receptores de los cannabinoides, se produce una estimulación de la proliferación de estas células. (Jiang, W., et al. 2005; Palazuelos, J., et al. 2006; Aguado, T., et al. 2006; Desplats, P., et al. 2012). El CB₁

jugaría un papel clave en estos efectos debido a su asociación con la neurogénesis del hipocampo, la cual depende del aumento de los niveles de anandamida. Aunque podemos destacar otros procesos relacionados con estos efectos como acciones antiinflamatorias y antioxidantes mediadas por TRPV1. (Leweke, F.M., et al. 2012; Blessing. E.M., et al. 2015; Bergamaschi, M.M., et al. 2011). Aun así, el número de neuronas generadas seguiría siendo muy bajo para el gran proceso degenerativo de las neuronas en el párkinson. No obstante, el gran papel de estos receptores podría ser clave en la reparación de las funciones neuronales. (Palazuelos, J., et al. 2006; Aguado, T., Romero, E., et al. 2007).

Además, el tiempo de sueño puede verse mejorado con la toma de CBD. Un estudio en roedores a los que se les administraba CBD, reflejó un aumento en el tiempo total de sueño por lo que se pensó en la idea de que el CBD pudiera aumentar los niveles de anandamida, la cual posee un efecto regulador sobre el ciclo de sueño-vigilia a través de los receptores CB₁. (Chagas, M.H., et al. 2013). El receptor CB₁ se expresa en áreas del cerebro relacionadas con la regulación de este ciclo por lo que su activación gracias a la anandamida y otros agonistas provocaría un aumento en la duración del sueño REM y una reducción en la vigilia, mientras que la administración de antagonistas reduciría la duración del sueño REM y aumentaría la vigilia. (Crippa, J.A., et al. 2011; Babson, K.A., et al. 2017). Los últimos estudios en roedores han demostrado que la administración de CBD provoca la inducción y el aumento en el efecto sedante durante el estado de vigilia en función de cómo se administre, la vía y su duración. Por ejemplo, en ratas se observó un aumento en el porcentaje total de sueño así como en el sueño REM después de una dosis moderada y alta de CBD. (Crippa, J.A., et al. 2011; Murillo Rodríguez, E., et al. 2014).

5.2 Estudios clínicos

Actualmente son pocos los ensayos clínicos controlados respecto a los estudios en humanos, pero podemos ver cómo el uso de cannabis puede mejorar mucho de los síntomas motores y no motores asociados a esta enfermedad. Además hay que tener en cuenta que el tratamiento tradicional puede llegar a producir efectos secundarios, por lo que es necesario la búsqueda de nuevas terapias. Los ensayos clínicos donde se han

usado los cannabinoides han demostrado mejorar la calidad de vida del paciente sin llegar a producir los efectos secundarios.

En una encuesta realizada en República Checa a 339 personas se observó de que el 25% de los encuestados habían consumido cannabis mediante vía oral o inhalado, obteniendo los siguientes resultados:

- 46% sintieron un alivio en los síntomas de la enfermedad.
- 31% noto mejoría en el temblor en reposo.
- 45% sintieron un alivio de bradicinesia.
- 14% mejoró las deficiencias inducidas por Levodopa. (Venderova, K., et al. 2004).

Sin embargo en un estudio aleatorizado cruzado y controlado con placebo en 19 personas con párkinson a los que se les suministraba cannabis por vía oral no obtuvo en ninguno de sus pacientes un resultado de mejoría en las deficiencias inducidas por el tratamiento (Carroll, C.B., et al. 2004).

En un estudio cruzado con doble ciego aleatorizado se observaron los efectos antidisquinéticos del cannabis en la enfermedad del párkinson. En este estudio participaron 59 pacientes con párkinson idiopático a los cuales se les suministró cápsulas de cannador. Los resultados fueron contradictorios, no se observó ningún efecto pro o antiparkinsonianos salvo en dos de los pacientes con una mejora del 62% y 42% en la discinesia total. En cambio, en otro estudio observacional abierto en el que el cannabis se fumaba mejoró tanto los síntomas motores como no motores de la enfermedad. (Carroll, C.B., et al. 2004; Lotan, I., et al. 2014). Por otro lado, en un estudio diferente se demostró que el principal efecto beneficioso de la toma de cannabis era en el sueño y en los síntomas no motores. (Finseth, T.A., et al. 2015).

En un estudio doble ciego aleatorizado y controlado con placebo se administró nabilona (0,03 mg/kg mediante vía oral) a un total de 15 enfermeros con distonía primaria generalizada y segmentaria. La nabilona es un análogo del THC y puede actuar como un agonista parcial de los receptores CB₁ y CB₂ en humanos. En sus resultados no se obtuvieron mejorías significativas en la distonía según la Escala de distonía de Burke, Fahn, Marsden. No obstante, 4 de esos pacientes sintieron mejoría en la severidad de la distonía un par de días después de la toma de la nabilona. Este cannabinoide sintético fue bien tolerado por la muestra total salvo en dos pacientes que fueron retirados del

estudio. (Fernández Ruiz, J., Romero, J., Ramos, J. 2015). En otro estudio, de iguales características que el anterior (doble ciego y aleatorizado) se estudiaron los beneficios que tiene el uso de cannabis en la reducción de la discinesia producida por la medicación con Levodopa. El objetivo consistió en comprobar si la nabilona era capaz de reducir la recaptación de GABA y reducir así los efectos producidos por el medicamento.

El experimento duró dos semanas, con dos partes y con dos semanas de diferencia en 9 pacientes. En la primera parte el paciente recibía nabilona y en la segunda parte recibía placebo en una cantidad de 0,03 mg/kg y su toma se dividió en periodos de 12 horas y 1 hora antes de la toma del medicamento, Levodopa. Se observó cómo el uso de nabilona reducía la recaptación de GABA y reducía significativamente la discinesia inducida por el medicamento Levodopa. En cuanto a la escala Webster no se obtuvieron diferencias significativas. Por último, en 5 de los pacientes aparecieron efectos adversos como por ejemplo mareos e hiperacusia de manera transitoria. (Sieradzan, K.A., et al. 2001).

Los efectos de los cannabinoides en el ciclo de sueño-vigilia dependen del sistema endocannabinoide, el cual está implicado en la regulación del ciclo circadiano. (Crippa, J.A., et al. 2011; Babson, K.A., et al. 2017). En pacientes tratados con CBD se obtuvo una reducción rápida en los trastornos del sueño REM y sin la aparición de efectos secundarios. Además la toma simultánea de THC y CBD mejoró la función cognitiva, alivió el dolor y otros síntomas crónicos. (Nicholson, A.N., et al. 2004). Estudios han comprobado cómo su uso puede mejorar el sueño, los trastornos en el estado de ánimo y aliviar el dolor y poseer un perfil de seguridad favorable. (Peball, M., et al. 2019).

En humanos los efectos ansiolíticos de dosis únicas de CBD (300-600 mg) se han demostrado tanto en individuos sanos como en individuos tratados con ansiedad social (Zlebnik, N.E., Cheer, J.F. 2016; Crippa, J.A., et al. 2004). Además varios estudios han sugerido que el CBD puede ser un tratamiento efectivo, seguro y con un alto nivel de tolerancia para poder tratar los problemas psicóticos de los pacientes con párkinson. Por lo tanto, el uso moderado de cannabis puede conseguir un alivio en los síntomas depresivos y mejor así la calidad de vida de los pacientes (Chagas, M.H., et al. 2014; Zuardi, A.W., et al. 2009).

En un estudio doble ciego y aleatorizado con una muestra inicial de 24 pacientes con la enfermedad de párkinson que habían sufrido alteraciones debido al medicamento levodopa se agruparon en 4 grupos de forma totalmente aleatoria:

- Los que recibieron el medicamento:
 - SR 142801 (antagonistas al receptor de taquiquinina) (200 mg) → 4 pacientes.
 - SR 48692 (antagonista a la neurotensina) (180 mg) → 4 pacientes.
 - SR 141716 (antagonista al receptor de cannabinoides) (20 mg) → 4 pacientes.
- Los que recibieron el placebo:
 - 12 pacientes.

La cantidad de dosis de antagonista se calculó en función de resultados experimentales obtenidos anteriormente en roedores y la tolerancia al fármaco. Estas dosis eran tomadas 1 hora antes de la ingesta del fármaco durante 9 días en el caso de: SR 142801, SR 48692 y el placebo; o durante 16 días, en el caso de SR 141716.

Una vez tomada la dosis de antagonista se evaluaron la discapacidad motora y la discinesia inducidas por Levodopa. En el caso de la discinesia se llevó a cabo mediante una escala de 0 (no presenta movimientos anormales) a 4 (presencia de movimientos anormales) cada minuto durante 1 hora y media, teniendo en cuenta factores como: severidad, tipo, localización y el tiempo. Aunque en los análisis cualitativos no se recogió ninguna mejoría después de la toma de SR o del placebo.

Ahora bien, como hemos podido observar, no se ha reflejado ninguna mejora después de la administración de ambos, esto puede ser debido a varios factores, como que el modelo de prueba de Levodopa no fuera lo suficientemente sensible, el número de pacientes no fuera lo suficientemente grande o la cantidad en la dosis no hubiera sido la correcta. (Mesnage, V., et al. 2004).

6. Conclusión

En vista de los resultados obtenidos podemos definir varios puntos que engloben nuestra conclusión. El primero de ellos sería el papel de los cannabinoides, en especial de los cannabinoides con perfil antioxidante (Δ^9 -THC y CBD), y aquellos que activan el receptor CB₂, ya que son los principales candidatos para ser útiles terapéuticamente y para neuroproteger. Sin embargo, los antagonistas para el receptor CB₁ podrían ser útiles para la mejora de los síntomas cinéticos. Además, cabe destacar al CBD debido a su potencial terapéutico en los síntomas no motores de la enfermedad, como el sueño o la depresión.

Por último, en cuanto a los ensayos clínicos, se necesitan de un mayor número de ensayos y de muestras más grandes que confirmen el potencial terapéutico que se ha observado en animales. A su vez, se necesitan de ensayos mejor diseñados que prueben con diferentes dosis, formulaciones o síntomas diana, para encontrar la forma más eficaz de administración, pudiendo convertir al cannabis en una alternativa a la farmacoterapia del párkinson.

6. Conclusion

In view of the results obtained, we can define several points that encompass our conclusion. The first of these would be the role of cannabinoids, especially cannabinoids with antioxidant profiles (Δ^9 -THC and CBD), and those that activate the CB₂ receptor, since they are the main candidates for being useful therapeutically and for neuroproteger. However, CB₁ receptor antagonists may be useful for the improvement of kinetic symptoms. In addition, it is worth noting the CBD due to its therapeutic potential in the non-motor symptoms of the disease, such as sleep or depression

Finally, as for clinical trials, a larger number of trials and larger samples are needed to confirm the therapeutic potential that has been observed in animals. In turn, better designed trials are needed that test with different doses, formulations or target symptoms, to find the most effective form of administration, making cannabis an alternative to parkinson's pharmacotherapy.

7. Bibliografía

- Aguado, T., Palazuelos, J., Monory, K., Stella, N., Cravatt, B., Lutz, B., et al.** (2006). The endocannabinoid system promotes astroglial differentiation by acting on neural progenitor cells. *J. Neurosci.*, 26, 1551–1561.
- Aguado, T., Romero, E., Monory, K., Palazuelos, J., Sendtner, M., Marsicano, G., et al.** (2007). The CB1 cannabinoid receptor mediates excitotoxicity-induced neural progenitor proliferation and neurogenesis. *J. Biol. Chem.*, 282, 23892–23898.
- Aguilar Adriana, A., Santamaría del Ángel, A., Königsberg Fainstein, M.** (2010). Modelos neurotóxicos de la enfermedad de Parkinson y disfunción mitocondrial. *REB* 29, 3, 92-100.
- Ahmed, I., Bose, S.K., Pavese, N., Ramlackhansingh, A., Turkheimer, F., Hotton, G., et al.** (2011). Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson's disease with dyskinesias. *Brain*, 134, 979–986
- Babayeva, M., Assefa, H., Basu, P., Chumki, S., Loewy, Z.** (2016). Marijuana compounds: a nonconventional approach to Parkinson's disease therapy. *Parkinsons Dis.*, 2016, 1-19.
- Babson, K.A., Sottile, J., Morabito, D.** (2017). Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Curr Psychiatry Rep*, 19, 2
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G., Arias-Montaña, J.A.** (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el sistema nervioso central. *Rev Biomed*, 11, 39-60.
- Balcells Oliveró, M.** (2000). Toxicología del cannabis. *Adicciones*, 12(5), 169-174.
- Benard, G., Massa, F., Puente, N., Lourenco, J., Bellocchio, L., Soria Gómez, E., et al.** (2012). Mitochondrial CB (1) receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat. Neurosci.*, 15, 558–564
- Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Chagas, M.H., et al.** (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1219–1226
- Blesa, J., Trigo-Damas, I., Quiroga-Varela, A., Jackson-Lewis, V.R.** (2015). Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front. Neuroanat*, 9, 91.
- Blessing, E.M., Steenkamp, M.M., Manzanares, J., et al.** (2015). Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics*, 12, 825–836
- Bobes García, J., Calafat Far, A.** (2000). Monografía Cannabis. *Adicciones*, 12(2), 5-329.
- Bolaños, J.P., Almeida, A., Stewart, V., Peuchen, S., Land, J.M., Clark, J.B., et al.** (1997). Nitric oxide-mediated mitochondrial damage in the brain: mechanisms and implications for neurodegenerative diseases. *J. Neurochem*, 68, 2227–2240.
- Brotchie, J.M.** (2003). CB1 cannabinoid receptor signalling in Parkinson's disease. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 3, 54–61.
- Cabral, G.A., Griffin Thomas, L.** (2009). Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. *Expert Rev. Mol. Med.*, 11, e3.
- Canedo, A.** (2003). Heterogeneidad funcional del sistema piramidal: tractos corticobulbar y corticoespinal. *Revisiones en Neurociencia*, 36(5), 438-452.
- Carroll, C.B., Bain, P.G., Teare, L., Liu, X., Joint, C., Wroath, C., Parkin, S.G., Fox, P., Wright, D., Hobart, J., Zajicek, J.P.** (2004). Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: A randomized double-blind crossover study. *Neurology*, 63, 1245-2150.
- Carroll, C.B., Bain, P.G., Teare, L., Liu, X., Joint, C., Wroath, C., et al.** (2004). Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology*, 63, 1245–1250.

- Carroll, C.B., Bain, P.G., Teare, L., Liu, X., Joint, C., Wroath, C., Parkin, S.G., Fox, P., Wright, D., Hobart, J., Zajicek, J.P.** (2004). Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease a randomized double-blind crossover study. *Neurology*, 62, 1245-1250
- Casadiegos Mesa, A. F., Lastra Bello, S.M.** (2015). Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Revista de la facultad de medicina*, 63, 501-510.
- Castañeda Achutiguí, F., Tejeda Martínez, A., Escalante Castañeda A., Suces Bernes H. A., Monterrubio Ledezma, E., García-Lemus, Raúl.** (2015). Modelos clásicos de inducción de Parkinson. *Neurobiología*, 6(13), 1-21.
- Catalán, M.J., Rodríguez del Álamo, A.** (2016). Parkinson Madrid. Recuperado el 8 de septiembre de 2019 de <https://www.parkinsonmadrid.org/el-parkinson/el-parkinson-definicion/>
- Chagas, M.H., Crippa, J.A., Zuardi, A.W., Hallak, J.E., Machado-de-Sousa, J.P., Hirotsu, C., et al.** (2013). Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J. Psychopharmacol.*, 27, 312–316.
- Chagas, M.H., Zuardi, A.W., Tumas, V., Pena-Pereira, M.A., Sobreira, E.T., Bergamaschi, M.M., et al.** (2014). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J. Psychopharmacol.* 28, 1088–1098.
- Chaná, P.** (2010). *Enfermedad de Parkinson*. Santiago de Chile: Jorge Concha L.
- Chung, Y.C., Shin, W.H., Baek, J.Y., Cho, E.J., Baik, H.H., Kim, S.R., Won, S.Y., Jin, B.K.** (2016). CB2 receptor activation prevents glial-derived neurotoxic mediator production, BBB leakage and peripheral immune cell infiltration and rescues dopamine neurons in the MPTP model of Parkinson's disease. *Exp. Mol. Med.*, 48, e205.
- Crippa, J.A., Derenusson, G.N., Ferrari, T.B., et al.** (2011). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*, 25, 121–130
- Crippa, J.A., Zuardi, A.W., Garrido, G.E., et al.** (2004). Effects of cannabidiol (CBD) on regional Cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology*, 29, 417–426
- Crippa, J.A.S., Hallak, J.E.C., Zuardi, A.W., Guimarães, F.S., Tumas, V., dos Santos, R.G.** (2019). Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 269, 121–133.
- Crippa, J.A.S., J.A.Hallak, J.E.C, Zuardi, A.W., Guimarães, F.S., Tumas, V., dos Santos, R.G.** (2019). Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms?. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269, 121–133
- Cuenca Alcañiz, J., González Sánchez, M.J.** (2016). *Modelos animales de enfermedad de parkinson*. (Trabajo de fin de grado). Universidad Complutense: Madrid.
- Desplats, P., Spencer, B., Crews, L., Pathel, P., Morvinski-Friedmann, D., Kosberg, K., et al.** (2012). alpha-Synuclein induces alterations in adult neurogenesis in Parkinson disease models via p53-mediated repression of Notch1. *J. Biol. Chem.*, 287, 31691–31702.
- Di Marzo, V., Stella, N., Zimmer, A.** (2015). Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 16, 30–42.
- Fernandez Espejo, E., Caraballo, I., de Fonseca, F.R., El Banoua, F., Ferrer, B., Flores, J.A., Galan Rodríguez, B.** (2005). Cannabinoid CB1 antagonists possess antiparkinsonian efficacy only in rats with very severe nigral lesion in experimental parkinsonism. *Neurobiol Dis.*, 18, 591–601
- Fernández Ruiz, J., Romero, J., Ramos, J.** (2015). Endocannabinoids and neurodegenerative disorders: Parkinson's disease, Huntington's chorea, Alzheimer's disease, and others. *Handb Exp Pharmacol*, 231, 233–259
- Ferreira Junior, N.C.** (2019). Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 00, 00-00.

- Finseth, T.A., Hedeman, J.L., Brown, R.P., Johnson, K.I., Binder, M.S., Kluger, B.M.** (2015). Self-reported efficacy of cannabis and other complementary medicine modalities by Parkinson's disease patients in colorado, *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.*, 2015, 1-6
- Fride, E., Perchuk, A., Hall, F.S., Uhl, G.R., Onaivi, E.S.** (2006). Behavioral methods in cannabinoid reserach. *Methods Mol. Med.*, 123, 269-290.
- García Arencibia, M. García, C., Kurz, A., Rodríguez Navarro, J.A., Gispert Sánchez, S., Mena, M.A., Auburger, G., García de Yébenes, J., Fernández-Ruiz, J.** (2009). Cannabinoid CB1 Receptors are Early DownRegulated Followed by a Further UpRegulation in the Basal Ganglia of Mice with Deletion of Specific Park Genes. *J Neural Transm Suppl.*, 73, 269-275
- García Arencibia, M., Ferraro, L., Tanganelli, S., Fernandez-Ruiz, J.** (2008). Enhanced striatal glutamate release after the administration of rimonabant to 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neurosci. Lett.*, 438, 10–13.
- García Arencibia, M., González, S., de Lago, E., Ramos, J.A., Mechoulam, R., Fernandez-Ruiz, J.** (2007). Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties, *Brain Res.* 1134, 162–170
- García de Palau, M., Bouso, J.C.** (2017). Capítulo 15: Desarrollo de programas de cannabis medicinal. Riesgos asociados a los tratamientos con cannabis. En J.A. Ramos Atance. (Ed.). *Efectos terapéuticos de los cannabinoides*. (pp. 219-234). Madrid: Instituto universitario de Investigación en Neuroquímica de la Universidad Complutense de Madrid.
- García, C., Palomo Garo, C., García Arencibia, M., Ramos, J., Pertwee, R., Fernández, J.** (2011). Symptoms relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Delta (9)-THCV in animal models of Parkinson's disease. *Br. J. Pharmacol.*, 163, 1495–1506.
- Gertsch, J., Leonti, M., Raduner, S., Racz, I., Chen, J.Z., Xie, X.Q., et al.** (2008). Betacaryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 105, 9099–9104.
- Gil Gregorio, P.** (2011). *Manual del residente de geriatría*. Madrid: ENE Life Publicidad S.A.
- Giuffrida, A., Parsons, L.H., Kerr, T.M., Rodríguez de Fonseca, F., Navarro, M., Piomelli, D.** (1999). Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat Neurosci*, 2, 358–363.
- Gómez Ayala, A.E.** (2007). Enfermedad de Parkinson. Abordaje terapéutico y farmacológico. *Farmacoterapia*, 26(5), 70-78.
- Gómez Chavarín, M., Santos Echeverria, R., García García, M., Torner Aguilar, C., Báez Saldaña, A.** (2014). Desarrollo de la vía dopaminérgica nigroestriatal. *Arch Neurocién*, 19(2), 95-103.
- González Velasco, A.** (2012). El movimiento humano. *CT*, 4, 201-222.
- González, S., Scorticati, C., García Arencibia, M., de Miguel, R., Ramos, J.A., Fernandez Ruiz, J.** (2006). Effects of rimonabant, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res.*, 1073-1074, 209–219.
- Grotenhermen, F.** (2006). Cannabinoids and the Endocannabinoid System. *Cannabinoids*, 1(1), 10-14.
- Hampson, A.J., Grimaldi, M., Axelrod, J., Wink, D.** (1998). Cannabidiol and (-) Delta9tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 95, 8268–8273.
- Hebert Chatelain, E., Reguero, L., Puente, N., Lutz, B., Chaouloff, F., Rossignol, R., et al.** (2014). Cannabinoid control of brain bioenergetics: exploring the subcellular localization of the CB1 receptor. *Mol. Metabol*, 3, 495–504.
- Javed, H., Azimullah, S., Haque, M.E., Ojha, S.K.** (2016). Cannabinoid type 2 (CB2) receptors activation protects against oxidative stress and neuroinflammation associated dopaminergic neurodegeneration in rotenone model of Parkinson's disease. *Front. Neurosci.*, 10, 321
- Jenner, P.** (2003). Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 53.

- Jiang, W., Zhang, Y., Xiao, L., Van Cleemput, J., Ji, S.P., Bai, G., et al.** (2005). Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J. Clin. Invest.*, 115, 3104–3116.
- Karniol, I., Carlini, E.** (1973). Pharmacological interaction between cannabidiol and Δ^9 tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacologia*, 33, 53–70
- Kurz, A., Doble, K.L., Lastres Becker, I., Tozzi, A., Tantucci, M., Bockhart, V., Bonin, M., García Arencibia, M., Nuber, S., et al.** (2010). A53T-Alpha-Synuclein Overexpression Impairs Dopamine Signaling and Striatal Synaptic Plasticity in Old Mice. *Plos one*, 5(7), e11464
- Leweke, F.M., Piomelli, D., Pahlisch, F., et al.** (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2, e94
- Lotan, I., Treves, T.A., Roditi, Y., Djaldetti, R.** (2014). Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease an open-label observational study, *Clin. Neuropharmacol.*, 37, 41–44
- Maccarrone, M., Guzman, M., Mackie, K., Doherty, P., Harkany, T.** (2014). Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. *Nat. Rev. Neurosci.*, 15, 786–801
- Maresz, K., Pryce, G., Ponomarev, E.D., Marsicano, G., Croxford, J.L., Shriver, L.P., et al.** (2007). Direct suppression of CNS autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB1 on neurons and CB2 on autoreactive T cells. *Nat. Med.*, 13, 492–497
- Martín Sánchez, M.** (2003). *Estudio de los mecanismos neuronales implicados en las respuestas motivacionales de las drogas de abuso.* (Tesis de Doctorado). Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.
- Martine, R.** (2008). *La Enfermedad de Parkinson: Mente, Estado y Memoria de Ánimo.* Colombia
- Mesnager, V., Houeto, J.L., Bonnet, A.M., Clavier, I., Arnulf, I., Cattelin, F., Le Fur, G., Damier, P., Welter, M.L., Agid, Y.** (2004). Neurokinin B, Neurotensin, and Cannabinoid Receptor Antagonists and Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*, 27, 108–110.
- Morales Coria, S.** (2015). *Estudio del Sistema Cannabinoide Endógeno en Ratas Lewis y Fischer 344: Un Modelo Animal de Vulnerabilidad Genética al Consumo de Drogas.* (Tesis de Doctorado). UNED, Madrid.
- Murillo Rodríguez, E., Sánchez, D., Tejeda Padrón, A., et al.** (2014). Potential effects of cannabidiol as a wake-promoting agent. *Curr Neuropharmacol*, 12, 269–272
- Netzahualcoyotzi Piedra, C., Muñoz Arenas, G., Martínez García, I., Florán Garduño, B., Limón Pérez de León, I.D.** (2009). La marihuana y el sistema endocannabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Rev Biomed*, 20, 128–153.
- Nicholson, A.N., Turner, C., Stone, B.M., Robson, P.J.** (2004). Effect of Delta-9-tetra-hydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 24, 305–313.
- Orr, C.F., Rowe, D.B., Halliday, G.M.** (2002). An inflammatory review of Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol*, 68, 325–340.
- Ospina García, N., Pérez Lohman, C., Vargas Jaramillo, J.D., Cervantes Arriaga, A., Rodríguez Violante, M.** (2017). Ganglios Basales y Conducta. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 18(6), 74–86.
- O'Sullivan, S.S., Williams, D.R., Gallagher, D.A., Massey, L.A., Silveira Moriyama, L., Lees, A.J.** (2008). Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov. Disord.*, 23, 101–106.
- Palazuelos, J., Aguado, T., Egia, A., Mechoulam, R., Guzman, M., Galve-Roperh, I.** (2006). Non-psychoactive CB2 cannabinoid agonists stimulate neural progenitor proliferation. *FASEB J.*, 20, 2405–2407
- Parkinson, J.** (1817). *An essay on the shaking palsy.* Londres: Whittinghan y Rowland.

- Peball, M., Werkmann, M., Ellmerer, P., Stolz, R., Valent, D., Knaus, H.G., et al.** (2019). Nabilone for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled, double-blind, parallel-group, enriched enrolment randomized withdrawal study (the NMS-nab study). *J. Neural Transm.*, 126 (8), 1061–1072.
- Pérez Licea, A., Lora Quesada, C.A., Leyva Silva, J.R., Montero Casimiro, A.** (2004). Sistema Extrapiramidal. Consideraciones Anatómicas. *Correo Científico Médico de Holguín*, 8(2), 00-00.
- Price, D.A., Martínez, A.A., Seillier, A., Koek, W., Acosta, Y., Fernandez, E., Strong, R., Lutz, B., Marsicano, G., Roberts, J.L., Giuffrida, A.** (2009). WIN55, 212–2, a cannabinoid receptor agonist, protects against nigrostriatal cell loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.*, 29, 2177–2186.
- Puspita, L., Chung, S.Y., Shim, J.W.** (2017). Oxidative Stress and Cellular Pathologies in Parkinson's Disease. *Mol Brain.*, 10(1), 53
- Ramos Atance, J.A., Fernández Ruiz, J.** (2000). Sistema cannabinoide endógeno: ligandos y receptores acoplados a mecanismos de transducción de señales. *Rev sociodrogalcohol*, 12, 59-81.
- Ríos Blanco, J.J.** (2018). *Manual CTO de Medicina y Cirugía*. Madrid: CTO Editorial.
- Rodríguez, U., Carrillo, E., Soto, E.** (2005). Cannabinoides: neurobiología y usos médicos. *Elementos* 60, 00, 3-9.
- Sacerdote, P., Martucci, C., Vaccani, A., Bariselli, F., Panerai, A.E., Colombo, A., et al.** (2005). The nonpsychoactive component of marijuana cannabidiol modulates chemotaxis and IL-10 and IL-12 production of murine macrophages both in vivo and in vitro. *J. Neuroimmunol*, 159, 97–105.
- Schapira, A.H., Gegg, M.** (2011). Mitochondrial contribution to Parkinson's disease pathogenesis. *Parkinsons Dis.*, 2011, 1-7.
- Schober, A.** (2004). Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res*, 318, 215–224.
- Serra Rojas, S.V., Palomares Velázquez, P.R., Pinto Segura, M.E., Almeida Gutiérrez, E.** (2015). Cannabinoides: utilidad actual en la práctica clínica. *Medigraphic*, 13(4), 244-250.
- Shi, J., Cai, Q., Zhang, J., He, X., Liu, Y., Zhu, R., Jin, L.** (2017). AM1241 alleviates MPTP-induced Parkinson's disease and promotes the regeneration of DA neurons in PD mice. *Oncotarget.*, 8, 67837–67850
- Sieradzan, K.A., Fox, S.H., Hill, M., Dick, J.P.R., Crossman, A.R., Brotchie, J.M.** (2001). Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson pilot study. *Neurology*, 57, 2108–2111.
- Stampanoni Bassi, M., Sancesario, A., Morace R., Centonze, D., Iezzi, E.** (2017). Cannabinoids in Parkinson's Disease Parkinson's disease. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2.1, 21-29.
- Suero García, C., Lucia Martín Banderas, L., Holgado, M.A.** (2015). Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica*, 56(2), 77-87.
- Suryadevara, U., Bruijnzeel, D.M., Nuthi, M., Jagarine, D.A., Tandon, R., Bruijnzeel, A.W.** (2017). Pros and cons of medical cannabis use by people with chronic brain disorders. *Curr. Neuropharmacol.*, 15, 800–814.
- Van der Stelt, M., Fox, S.H., Hill, M., Crossman, A.R., Petrosino, S., Di Marzo, V., et al.** (2005). A role for endocannabinoids in the generation of parkinsonism and levodopa-induced dyskinesia in MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. *FASEB J.*, 19, 1140–1142.
- Vargas Barahona, L.M.** (2007). Enfermedad del Parkinson y la Dopamina. *BUN Synapsis*, 2, 12-16.
- Venderova, K., Ruzicka, E., Vorisek, V., Visnovsky, P.** (2004). Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. *Mov. Disord.*, 19, 1102–1106.
- Zlebnik, N.E., Cheer, J.F.** (2016). Beyond the CB receptor: is cannabidiol the answer for disorders of motivation? *Annu Rev Neurosci*, 39, 1–17

Zoppi, S., Perez Nievas, B.G., Madrigal, J.L., Manzanares, J., Leza, J.C., García Bueno, B. (2011). Regulatory role of cannabinoid receptor 1 in stress-induced excitotoxicity and neuroinflammation. *Neuropsychopharmacology*, 36, 805–818

Zuardi, A.W., Crippa, J.A., Hallak, J.E., Pinto, J.P., Chagas, M.H., Rodríguez, G.G., et al. (2009). Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J. Psychopharmacol.* 23, 979–983.