



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

POTENCIAL TERAPÉUTICO DEL CANNABIDIOL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Autor: Daniel Carretero Moraleda

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

Modalidad: Revisión Bibliográfica

Junio 2023

ÍNDICE

RESUMEN	- 3 -
INTRODUCCIÓN	- 4 -
Enfermedad de Parkinson	- 4 -
Epidemiología de la enfermedad	- 4 -
Tratamiento farmacológico actual	- 5 -
Sistema endocannabinoide	- 7 -
El sistema endocannabinoide y el Parkinson	- 8 -
Farmacodinámica del CBD	- 10 -
Neuroprotección y neuroinflamación.....	- 11 -
Potencial sobre síntomas no motores	- 12 -
Potencial sobre síntomas motores.....	- 13 -
OBJETIVOS	- 14 -
MATERIALES Y MÉTODOS	- 15 -
RESULTADOS	- 18 -
4.1. Evidencia preclínica sobre el papel neuroprotector del CBD en la Enfermedad de Parkinson.	- 18 -
4.1.1. Evidencia en líneas celulares	- 18 -
4.1.2. Evidencia en nematodos.....	- 22 -
4.1.3. Evidencia en ratones.....	- 25 -
4.2. Evidencia clínica sobre el potencial terapéutico del CBD en enfermos de Parkinson.	- 30 -
4.2.1. Calidad de vida	- 30 -
4.2.2. Ansiedad	- 30 -
4.2.3. Trastornos del sueño	- 31 -
4.2.4. Psicosis	- 32 -
DISCUSIÓN	- 36 -
CONCLUSIONES	- 39 -
BIBLIOGRAFÍA	- 40 -

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es una patología neurodegenerativa que cursa con síntomas característicos tanto de tipo motor (temblor, rigidez, bradicinesia, discinesias) como no motor (dolor, insomnio, ansiedad, depresión, psicosis). Hoy en día, los avances en la medicina han conseguido aumentar de forma significativa la esperanza de vida, lo que también se traduce en una mayor incidencia de la enfermedad de Parkinson. Es una enfermedad que no solo afecta al paciente, sino también a todo su entorno social y familiar. Los tratamientos de los que disponemos son tratamientos sintomáticos, dirigidos principalmente a mejorar la función motora, siendo la L-DOPA el fármaco más empleado. Además, a largo plazo la medicación es cada vez menos efectiva, causando con mayor frecuencia fluctuaciones entre períodos on (no hay síntomas) y períodos off (síntomas motores). En los últimos años la investigación está teniendo un gran interés sobre el cannabidiol (CBD), ya que se ha aceptado para indicaciones como epilepsia o esclerosis múltiple. Se está investigando su papel como molécula neuroprotectora, pudiendo mostrar potencial para detener la muerte neuronal que se sufre en el Parkinson o, al menos, enlentecer la muerte neuronal, lo que se podría traducir en una mayor calidad de vida. El principal objetivo del presente trabajo es recopilar la evidencia que existe hoy en día sobre su papel neuroprotector, así como de los efectos sobre síntomas no motores y síntomas motores. Se ha realizado una revisión bibliográfica en Embase, Scopus y MedLine para recopilar la evidencia original preclínica y clínica, centrada en evaluar el potencial terapéutico del CBD en el Parkinson. En la búsqueda se ha obtenido evidencia acerca del papel neuroprotector del CBD en modelos animales, desde líneas celulares hasta ratones. Además, se han descritos efectos antiinflamatorios y de regulación de la autofagia. Desde el punto de vista clínico, se ha evidenciado que su administración mejora los niveles de ansiedad, calidad de vida y psicosis, encontrando resultados contradictorios en relación con su beneficio en el insomnio. El panorama futuro de su investigación es prometedor ya que muestra una eficacia preclínica notable, pero se necesitan ampliar los estudios clínicos para evaluar su eficacia en pacientes de Parkinson.

INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD DE PARKINSON

James Parkinson fue la primera persona en describir la enfermedad, en su ensayo sobre la parálisis agitante, en 1817. La enfermedad de Parkinson es el trastorno del movimiento más común en la población. Es una enfermedad neurodegenerativa más prevalente en edades avanzadas, aunque las personas jóvenes también pueden padecerla. Su incidencia y prevalencia están aumentando debido a la mayor esperanza de vida de la población. Se caracteriza por la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y la proyección nigroestriada. Los síntomas de la enfermedad no aparecen hasta que la pérdida neuronal no alcanza un 80%. Aunque la pérdida dopaminérgica sea la más marcada, también hay pérdida de neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus y de neuronas colinérgicas a nivel de la sustancia innominada que proyectan hacia la corteza cerebral. Estas alteraciones pueden explicar los síntomas no motores de la enfermedad, como insomnio y demencia que se desarrollan en fases más avanzadas. Los síntomas motores se explican por la pérdida progresiva de la vía nigroestriatal, la cual está relacionada con la coordinación del movimiento^{1 2}.

La hipótesis de que el estrés oxidativo juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad también es relevante mencionarla. El estrés oxidativo, causado por las especies reactivas de oxígeno, daña proteínas celulares. Interacciona con la α -sinucleína haciendo que esta adopte una disposición protofibrilar, la cual es incapaz de degradarse por el sistema de ubiquitinación-proteosoma, provocando una acumulación de esta y creando inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas o cuerpos de Lewy, encontrados en la enfermedad de Parkinson^{3 4}.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

La situación epidemiológica de la Enfermedad de Parkinson está empeorando, y la discapacidad y las defunciones debido a esta están aumentando más rápidamente que las de cualquier otro trastorno neurológico. Respecto a los cuidadores de los pacientes de Parkinson, estos tienen una gran

presión física, emocional y económica, pudiendo llegar a causar un gran estrés a la familia del paciente. Por lo que la necesidad de que el sistema de salud preste una gran atención a esta patología es crucial para el desarrollo de nuevos medicamentos para el diagnóstico precoz, tratamiento y modificación del curso de la enfermedad ⁵.

La gran prevalencia de la enfermedad de Parkinson está alimentada por el envejecimiento de la población, el aumento de la esperanza de vida por la aparición de mejores tratamientos para enfermedades como el cáncer está haciendo que la población llegue a edades avanzadas donde las enfermedades neurodegenerativas comienzan a aparecer con mayor prevalencia. Por ello, cada año que pasa aumenta la esperanza de vida, debido a los nuevos descubrimientos en tratamientos para la salud, en la figura 1 podemos observar una previsión del futuro para 2040, comparado con años anteriores. ⁶

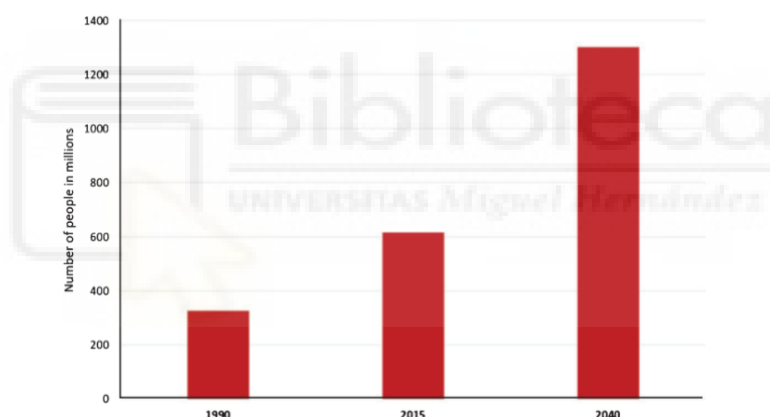


Figura 1: Representación gráfica de la evolución de la prevalencia de la Enfermedad de Parkinson. Imagen extraída del artículo: Dorsey y cols., 2018 ⁷.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL

El abanico actual en cuanto a los tratamientos farmacológicos se basa en cuatro grupos generales: inhibidores de la hiperactividad colinérgica central, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoaminoxidasa B y L-DOPA. En la figura 2 podemos observar un breve resumen de los tratamientos farmacológicos actuales. Por otro lado, se debe resaltar que la enfermedad de Parkinson no sólo causa problemas motores, sino que también aparecen síntomas no motores como insomnio, ansiedad, depresión, psicosis y deterioro

cognitivo, que pueden llegar a ser incluso más incapacitantes que los síntomas motores. Por ello, también se recoge como tratamiento para la enfermedad de Parkinson los fármacos ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos e hipnóticos.

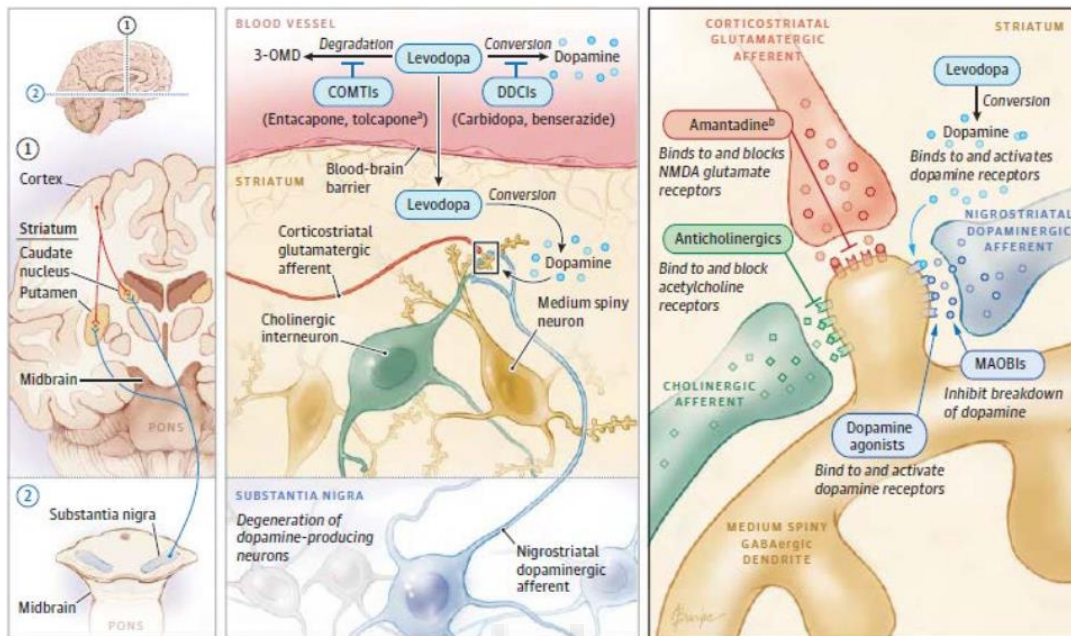


Figura 2: Representación gráfica de los principales sitios de acción de los tratamientos farmacológicos actuales. Imagen extraída del artículo: Connolly y cols., 2014 ⁹

Hoy en día el tratamiento de elección es la restauración de los niveles de dopamina en el estriado mediante la administración de L-DOPA junto con un inhibidor de su metabolismo. La L-DOPA es bien tolerada y puede controlar los síntomas motores, teniendo efectos adversos como náuseas, vómitos o hipotensión postural. A largo plazo provoca complicaciones como la discinesia tardía, por lo que se precisa encontrar nuevas moléculas para el tratamiento de la enfermedad. Además, el tratamiento actual tiene una gran limitación y es que sólo trata los síntomas provocados por la enfermedad, pero no detiene o modifica el curso de esta, ni es capaz de revertir la muerte neuronal que sigue avanzando a pesar de restaurar los niveles de dopamina. Por ello, es muy importante encontrar moléculas que puedan llegar a tener un papel neuroprotector para poder frenar la muerte neuronal o incluso revertirla ⁸.

En los últimos años está aumentando el interés en encontrar nuevas dianas farmacológicas que puedan modificar el curso de la enfermedad. Una de las dianas que se han planteado ha sido el sistema endocannabinoide ya que juega

un importante papel neuromodulador en el sistema nervioso central. Por esta razón, sería de interés estudiar moléculas que permitan modificar o modular las funciones que tiene este sistema sobre otros, como el sistema dopaminérgico. Por ello, ha habido un aumento en la investigación de compuestos derivados de la planta del cannabis, siendo el CBD el fitocannabinoide más estudiado.

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El sistema endocannabinoide es un sistema compuesto por dos receptores cannabinoides el CB1 y el CB2, acoplados a proteínas G, los ligandos propios de estos receptores, la anandamida y el 2-araquidonilglicerol, y las enzimas encargadas de la síntesis y degradación de los endocannabinoides. Las enzimas encargadas de la síntesis son: DAGL- α y NAPE-PLD, y las encargadas de su degradación: FAAH y MAGL. En la figura 3 observamos una representación de los principales componentes del sistema.

El sistema endocannabinoide es un sistema difuso, ampliamente distribuido por todo el organismo, con una importante función neuromoduladora, participando en la regulación de la liberación de otros neurotransmisores. A parte de la localización en la membrana plasmática de las células también se ha demostrado la presencia de receptores cannabinoides a niveles intracelulares como lisosomas, endosomas, retículo endoplasmático, núcleo y mitocondrias.

Se ha evidenciado su implicación en procesos como el desarrollo cerebral durante el embarazo, o en el sistema cardiovascular donde se ha relacionado la determinadas alteraciones del sistema endocannabinoide con la aparición de enfermedad cardiometabólica. A nivel gastrointestinal, se localizan en el epitelio intestinal y nervios entéricos. Se expresa ampliamente en células inmunitarias como monocitos, macrófagos, basófilos, linfocitos y células dendríticas. También se ha relacionado en el control energético en el metabolismo del músculo esquelético y la formación de nuevas fibras musculares. Además, cabe destacar especialmente que juega un rol importante en la modulación de la función motora, debido a su presencia en los ganglios basales. Es decir, juega un papel neuromodulador en la liberación de otros neurotransmisores ¹⁰

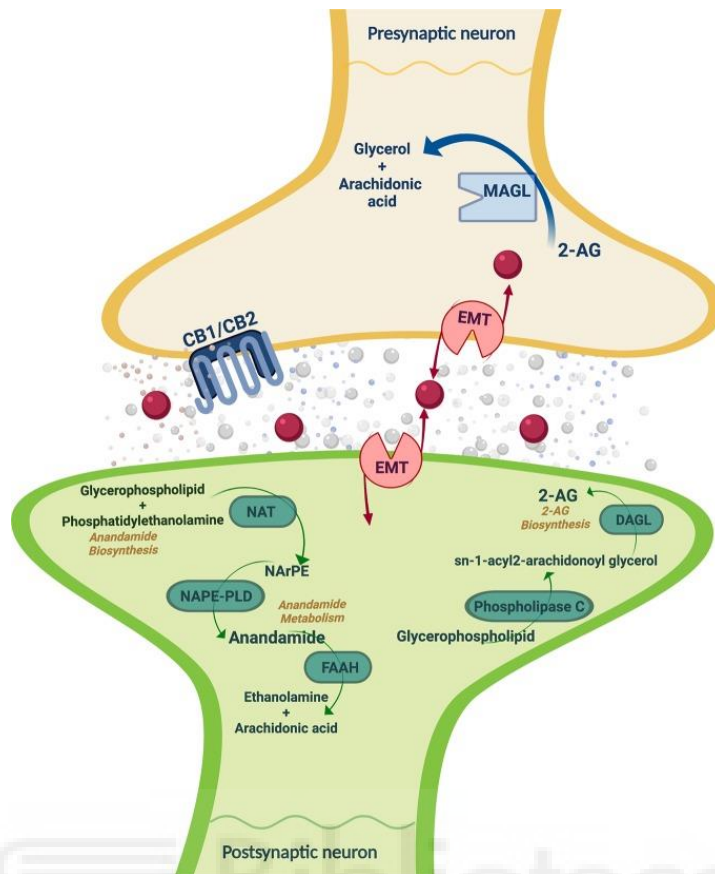


Figura 3: Representación esquemática de los principales componentes del sistema endocannabinoide. Imagen extraída del artículo: Navarrete y cols., 2020 ¹¹.

EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y EL PARKINSON

En los últimos años está aumentando el interés en el sistema endocannabinoide como diana terapéutica del Parkinson fundamentado en la existencia de cambios en los diferentes componentes del sistema endocannabinoide, principalmente en regiones cerebrales íntimamente implicadas en la neuropatología de la Enfermedad de Parkinson, tanto en modelos animales como en tejidos *post mortem* de pacientes con enfermedad de Parkinson. El interés e implicación del sistema endocannabinoide en la enfermedad de Parkinson se basa tanto en alteraciones de sus componentes descritas en la patología, como en la capacidad de regulación de las alteraciones características en modelos animales de la enfermedad mediante su manipulación farmacológica. A continuación, se detallan algunos de estos hallazgos:

- Se observa una **regulación al alza del receptor CB1 en neuronas estriatales** controladas por neuronas dopaminérgicas, las cuales degeneran en la enfermedad. ¹²
- **Elevación de receptores CB2 en la glía reclutada** en los sitios de lesión de los ratones con daño neuronal causado por MPTP o LPS. ¹²
- La **activación del receptor CB1 amortigua la hiperlocomoción** inducida por anfetaminas, así como el aumento de la liberación de dopamina y glutamato en el estriado.
- **Pérdida de los receptores CB2 en los tejidos postmortem** de los pacientes con Parkinson debido a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales. ¹²
- **Inhibición de la muerte celular** por la Anandamida en un modelo de muerte celular inducida por la toxina 6-Hidroxidopamina en células PC12 (células que modelizan la diferenciación neuronal). ¹²
- **Niveles aumentados del endocannabinoide 2-Araquinoglicerol** tienen **efecto protector** en un modelo de Parkinson con neurotoxina MPTP en ratones. ¹²
- **Antagonistas del receptor CB1 como Rimonabant** tienen **efecto neuroprotector** en modelos animales de Parkinson. ¹²
- **Aumento de los niveles de Anandamida** en el líquido cefalorraquídeo en pacientes de Parkinson, que se restaura a niveles normales después del tratamiento con L-DOPA, por lo que parece un **mecanismo compensatorio a la depleción de dopamina**. ¹²

Debido a las evidencias encontradas que relacionan el sistema endocannabinoide y el Parkinson se justifican su propuesta como potencial diana terapéutica, basándose su modulación farmacológica en el empleo de compuestos cannabinoides de origen sintético o derivados de la planta del cannabis (fitocannabinoides). En este sentido, el fitocannabinoide con mayor evidencia e interés es el CBD, y presentando propiedades prometedoras que se pasan a detallar a continuación.

FARMACODINÁMICA DEL CBD

El CBD tiene la particularidad de que actúa en más de 65 dianas, entre estas se pueden destacar: receptor de serotonina 1A (5-HT_{1A}), receptor acoplado a proteínas G 55 (GPR55), receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1), transportador de nucleósidos equilibrado tipo 1 (ETN1), proteína de unión a ácidos grasos (FABP), factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (NRF2), canales de calcio tipo T activado por voltaje, receptores de adenosina y glicina, receptores opioides mu y delta, entre otros ¹³.

A continuación, en la figura 4 podemos observar un resumen de los diferentes mecanismos de acción descritos para el CBD y su posible aplicación beneficiosa en diferentes patologías neuropsiquiátricas ¹⁴.

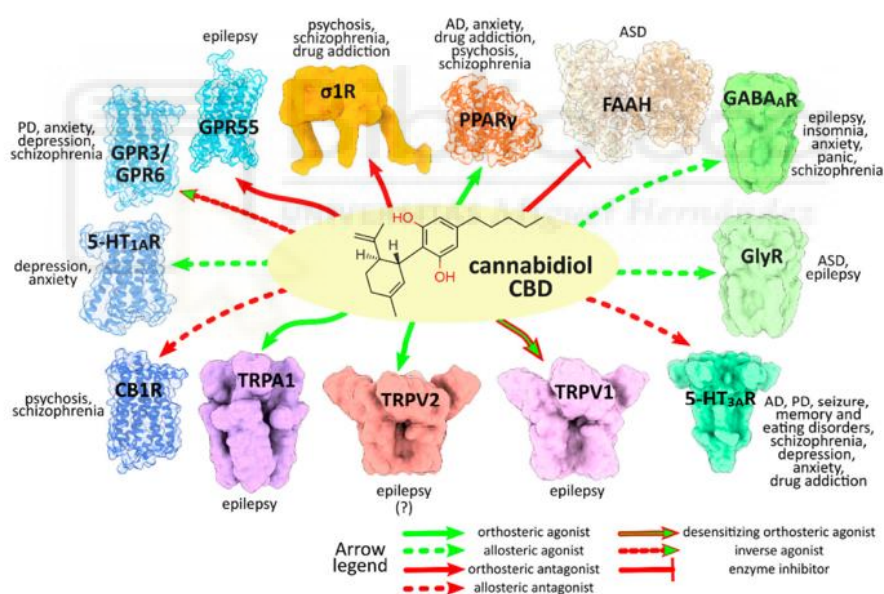


Figura 4: Patrones de actividad farmacológica del CBD en los diferentes receptores del SNC y su implicación en las diferentes enfermedades y trastornos. Imagen extraída del artículo: Vitale y cols., 2021 ¹⁵.

Actualmente, es una de las moléculas más estudiadas para la modulación del sistema endocannabinoide por su posible potencial terapéutico. Algunas de las evidencias que encontramos son las siguientes: actividad ansiolítica ¹⁶, neuroprotección ¹⁸ y antiinflamatorio ¹⁹, entre otras.

Debido a todas las evidencias expuestas, podemos sugerir que el CBD podría tener un papel muy interesante en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson ya que podría mejorar síntomas no motores como la ansiedad o la depresión, entre otros, pero además existe evidencia en cuanto a su efecto neuroprotector, pudiendo ser muy útil desde el punto de vista de la modificación del curso de la enfermedad.

NEUROPROTECCIÓN Y NEUROINFLAMACIÓN

La neuroprotección es el efecto de cualquier sustancia que conlleva el retraso, la prevención o el tratamiento de la muerte celular, en este caso, de las neuronas. Esta muerte neuronal es característica en la enfermedad de Parkinson, en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta, por ello encontrar moléculas con este potencial puede ser muy interesante para prevenir o tratar la enfermedad, incluso pueden ayudar a encontrar tratamientos no solo para el Parkinson, si no para otras patologías donde la muerte neuronal juegue un papel crucial, como en la enfermedad de Alzheimer. Ya que, hoy en día disponemos de un tratamiento totalmente sintomático y no modificador de la enfermedad.

Existe evidencia acerca de que las neuronas de la sustancia nigra pars compacta son vulnerables al estrés oxidativo, presentan bajos niveles de enzimas antioxidantes como la glutatión peroxidasa y niveles altos de sustancias oxidantes, como el hierro libre o la neuromelanina. Esto promueve niveles altos de especies reactivas de oxígeno, inhibición del transporte de electrones mitocondrial, aumento del glutamato y de la estimulación de receptores de NMDA. Esto deriva en un proceso de excitotoxicidad que provoca muerte neuronal. El papel de la microglía es crucial en el desarrollo del Parkinson. Se ha asociado a las células gliales con los procesos de neuroinflamación y neurodegeneración, ya que se ha encontrado presencia de astrocitos en zonas de daño neuronal dopaminérgico. Estudios recientes han categorizado a la microglía según caracteres fenotípicos, en dos grupos. Por un lado, la microglía proinflamatoria (M1) y la antiinflamatoria (M2). En estado M2 mejoran la supervivencia neuronal liberando GDNF (factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales) y están relacionadas con la regulación al alza de genes

regeneradores y reparación de tejidos. El estado M1 promueve la degeneración de la ruta nigroestriatal en el Parkinson. Producen niveles aumentados de especies reactivas de oxígeno y un ambiente proinflamatorio con la liberación de citocinas como IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, NO e iones superóxido. Se promueve el reclutamiento de más células gliales y la muerte neuronal.

EL CBD ha mostrado un papel neuroprotector, y sobre la mesa existen varias teorías a cerca de esta acción:

- Reducción de la excitotoxicidad glutamatérgica y el estrés oxidativo.
- Disminución de la neuroinflamación.
- Acción anti-apoptótica.
- Modulación de las células gliales.

Como vemos hay diversas hipótesis. Hoy en día, casi toda la investigación acerca del potencial neuroprotector de la molécula es preclínica, arrojando nuevos datos sobre su farmacodinamia. Por lo que se debe continuar avanzando en investigación tanto clínica como preclínica, en especies de mayor tamaño. De esta forma conseguiremos una mayor evidencia sobre el posible efecto neuroprotector en humanos con enfermedad de Parkinson ²⁰.

POTENCIAL SOBRE SÍNTOMAS NO MOTORES

La degeneración de las neuronas que ocurre en el Parkinson conlleva una serie de síntomas no motores, como un aumento en la prevalencia de otros trastornos psiquiátricos como ansiedad, depresión, psicosis, insomnio, deterioro cognitivo o dolor crónico, entre otras. Estos síntomas no motores, aunque sean menos conocidos que los síntomas motores como temblores, discinesias, bradicinesias, etc., tienen mucha importancia ya que disminuyen considerablemente la calidad de vida tanto del paciente como de su entorno familiar. En esta revisión vamos a exponer las evidencias que existen acerca del papel del CBD para el tratamiento de los síntomas no motores. Se sabe que esta molécula tiene dichos potenciales, según estudios preclínicos y clínicos, pero en esta revisión vamos a observar si puede ser de utilidad en los pacientes con Parkinson ^{21 22}.

POTENCIAL SOBRE SÍNTOMAS MOTORES

A diferencia del potencial sobre diferentes síntomas no motores y la neuroprotección, se encuentra literatura contradictoria acerca del potencial a nivel de los síntomas motores. Sin embargo, sí que existen diferentes estudios que demuestran que hay cierta mejoría en los síntomas motores a nivel preclínico. Ya que el CBD podría modular la regulación que ejerce el sistema endocannabinoide sobre estructuras que controlan el movimiento, como los ganglios de la base. Pero la novedad que puede presentar el CBD como tratamiento es el papel neuroprotector, si se consigue demostrar que esta molécula puede ejercer una acción neuroprotectora, cambiaría por completo el panorama de la enfermedad. Mejoraría el curso, así como los síntomas asociados a su avance (motores y no motores) ²³.



OBJETIVOS

Objetivo General

Revisión de la literatura científica sobre el potencial terapéutico del CBD considerando toda la evidencia preclínica y clínica disponible.

Objetivos específicos

- Estudiar la evidencia acerca del papel neuroprotector del CBD en líneas celulares y animales.
- Analizar el potencial del CBD sobre síntomas motores del Parkinson en animales.
- Evaluar el potencial antipsicótico del CBD en enfermedad de Parkinson, a nivel clínico
- Evaluar el potencial ansiolítico del CBD en enfermedad de Parkinson, a nivel clínico.
- Evaluar la evidencia clínica del CBD en la mejora de la fase REM en enfermedad de Parkinson.
- Evaluar el potencial del CBD en cuanto a la mejora de la calidad de vida en enfermos de Parkinson.
- Analizar los posibles mecanismos moleculares que pueden estar implicados en las acciones terapéuticas del CBD en el contexto de la enfermedad de Parkinson.

MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología del presente trabajo consiste en la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos: **MedLine, Embase y Scopus**. Para realizar una revisión de los estudios existentes con evidencia original acerca del potencial terapéutico del CBD en la enfermedad de Parkinson.

Para su revisión se siguieron las recomendaciones de las guías PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Las palabras clave deben estar escritas como descriptores ya que estos serán los que actúen como lenguaje único de indización permitiendo centrar nuestra búsqueda en el concepto a estudio. Para ello empleamos la base de datos DeCs (descriptores en ciencias de la salud), en la pantalla principal elegiremos: "Consulta del DeCs". Buscamos el término en índice permutado. Comprobaremos la descripción del descriptor y obtendremos su equivalente en inglés, que es con el que trabajaremos en las distintas bases de datos. Los descriptores serán los siguientes:

Palabras Clave	DeCS	MeSH
Enfermedad de Parkinson	Enfermedad de Parkinson	Parkinson Disease
Cannabidiol	Cannabidiol	Cannabidiol

En este trabajo no se concreta el resultado. Se hace una búsqueda más amplia, para abarcar toda la información posible. Para más tarde separar los resultados según si tratan acerca de neuroprotección, síntomas motores o síntomas no motores. En cambio, sí que se concreta la intervención, el CBD. Ya que nos interesan los estudios que incluyan a este fitocannabinoide y no a otros derivados.

La fórmula de búsqueda se construirá con el operador booleano AND, con la finalidad de conectar los dos términos y mostrar únicamente los resultados que contengan ambos términos de búsqueda especificados.

- **Criterios de exclusión:**
 - Referencias científicas no escritas en lengua inglesa o española.
 - Artículos no centrados en la implicación terapéutica del CBD en el Parkinson.
 - Estudios que utilicen como intervención fitocannabinoides o derivados que no incluyan al CBD.
 - Artículos de los que no se tuviera acceso al PDF completo a través de internet mediante el acceso personalizado de la UMH.
 - Revisiones sistemáticas o metaanálisis, capítulos de libros, notas, resúmenes de congresos y encuestas.
- **Criterios de inclusión:**
 - Se aceptan todos los artículos que se hayan publicado máximo con 10 años de anterioridad.
 - Artículos originales de carácter preclínico o clínico relacionados con el potencial del CBD en la Enfermedad de Parkinson.
 - Se aceptan ensayos clínicos, preclínicos (modelos *in vitro* y animales) y series de casos.

Ecuaciones de búsqueda

1. **MedLine (buscador PubMed):** ("Cannabidiol"[MeSH Major Topic] AND "Parkinson Disease"[MeSH Terms]) AND (y_10[Filter])
2. **Embase:** 'parkinson disease'/exp AND 'cannabidiol'/mj AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py) AND 'article'/it
3. **Scopus:** (TITLE-ABS-KEY ('cannabidiol') AND TITLE-ABS-KEY ('parkinson AND disease')) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2023) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))

Resultados de búsqueda

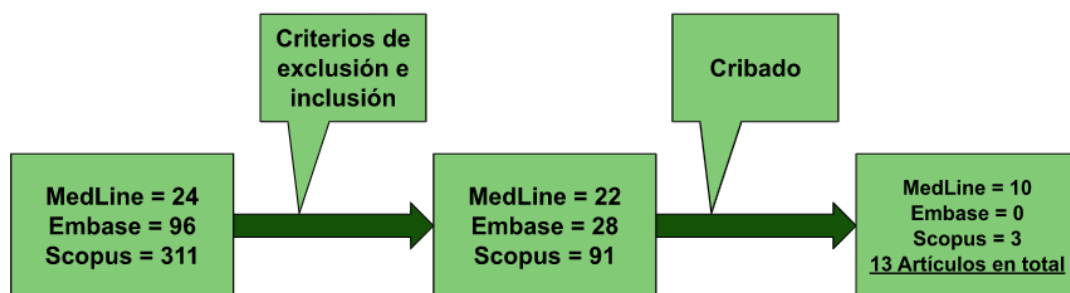


Figura 5: Diagrama del proceso de búsqueda y selección de las referencias analizadas en el trabajo.



RESULTADOS

En este apartado se exponen las evidencias encontradas sobre el papel del CBD en la enfermedad de Parkinson. Se presentarán en dos grandes bloques, evidencia preclínica y clínica. La subdivisión que se hará en el apartado de evidencia preclínica (modelos *in vitro* y animales) será según los sujetos a estudio, líneas celulares, nematodos o ratas. En el apartado de evidencia clínica se subdividirá según el síntoma no motor a estudio.

4.1. EVIDENCIA PRECLÍNICA SOBRE EL PAPEL NEUROPROTECTOR DEL CBD EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

4.1.1. EVIDENCIA EN LÍNEAS CELULARES

En el experimento de Kang y cols.²⁴ Se estudia el efecto del CBD en la disfunción mitocondrial inducida por la neurotoxina MPP+ en líneas celulares SH-SY5Y de neuroblastoma humano. El MPP+ es transportada selectivamente a las neuronas dopaminérgicas a través del transportador de dopamina, donde ejercen su acción de inhibición de la actividad mitocondrial y supresión de producción del ATP provocando la muerte celular. Como pretratamiento se administró CBD a diferentes concentraciones durante 24 horas seguidos de otra incubación de 24 horas con MPP+. Se realiza un ensayo de MTT para estudiar la viabilidad celular, el cual, se basa en la capacidad de las células viables para reducir el MTT a un producto coloreado, posteriormente medido mediante colorimetría. Basándose en dicho estudio se escoge la concentración de 3 mM de MPP+ para realizar las pruebas, y 25 y 50 microM de CBD. Además, se realiza un Western Blot (WB) e inmunofluorescencia para estudiar la expresión de tirosina hidroxilasa (TH) y la disfunción mitocondrial. También se estudian el gen SIRT1 relacionado con la autofagia y moléculas de señalización celular, NF-kB y rutas NOTCH. El pretratamiento con 25 y 50 microM de CBD aumenta significativamente la viabilidad celular (A), así como la pérdida de TH (B), como podemos observar en la figura 6.

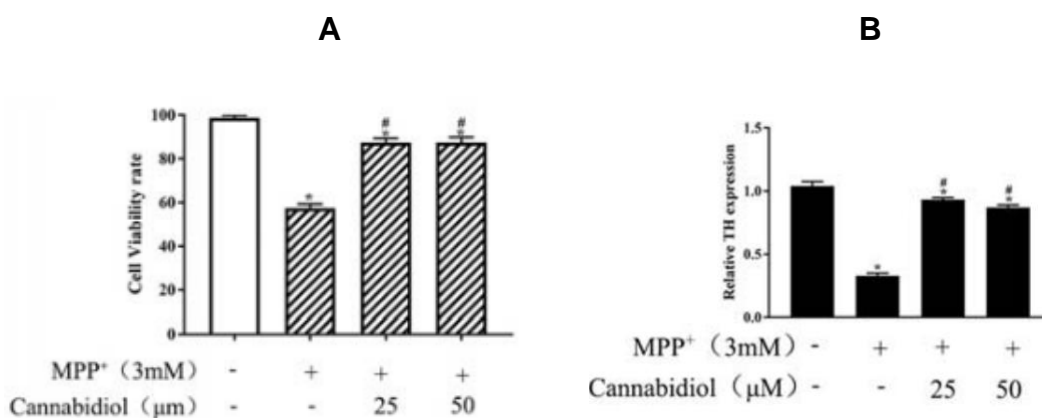


Figura 6: A-Expresión de TH en células SH-SY5Y. B-Porcentaje de células vivas tras el tratamiento con MPP⁺ y/o CBD. Imágenes extraídas de: Kang y cols., 2021 ²⁴

Se observa una atenuación en la disfunción mitocondrial ya que el CBD mejora la autofagia inducida por el MPP⁺. Esto se observa ya que el CBD mejora la expresión de las proteínas relacionadas con la autofagia como LC3-II, Atg5/7, disminuye la expresión de p62 y α -sinucleína. Así como el tratamiento con CBD redujo significativamente las concentraciones de las moléculas implicadas en las rutas NF- κ B y NOTCH. Por otro lado, el tratamiento con CBD restauró la expresión de proteínas antioxidantes Nrf2, SOD-1 y GSH.

También, se estudió el mecanismo de acción del CBD. Estudiando el papel de la proteína SIRT1 que su expresión disminuye en la disfunción mitocondrial en la enfermedad de Parkinson (EP) e induce autofagia. Parte del mecanismo neuroprotector del CBD lo ejerce a través de esta proteína ya que el bloqueo de la autofagia con un inhibidor y el silenciamiento del SIRT1 disminuyeron la protección del CBD. Además, el CBD mejoró los niveles de las proteínas que inhiben la agregación de α -sinucleína, Parkin y DJ-1. El tratamiento con CBD redujo significativamente las concentraciones de las moléculas implicadas en las rutas NF- κ B y rutas NOTCH.

Por otro lado, en el experimento de Santos y cols. ¹⁸ se plantea un estudio con líneas de células PC12 y células SH-SY5Y. En el cual se realizan las siguientes pruebas: Ensayo MTT de viabilidad celular, actividad Caspasa-3, ensayo cuantitativo de crecimiento de neuritas en células PC12 y SH-SY5Y, ensayo de inhibición de receptores Trk, determinación de niveles de NGF y análisis WB de sinaptofisina, sinapsina y GAP-43. Los resultados indican que el

CBD aumenta la viabilidad celular en las células PC12. Disminuye la actividad de la caspasa-3, induce por sí solo la diferenciación celular, protege de la inhibición de la diferenciación celular inducida por MPP+. El CBD no aumentó los niveles de NGF. El CBD aumenta la expresión de sinaptofisina, sinapsina I y GAP-43 en células PC12 tratadas con MPP+, se puede observar en la figura 7. Por otro lado, se trató con un inhibidor de la tirosina quinasa (K252a), enzima que desempeña un papel importante en la diferenciación celular al modular las vías de señalización celular. Al tratar con este inhibidor se produjo una reducción en la diferenciación celular inducida por CBD, por lo que la tirosina quinasa podría tener implicación en el mecanismo por el cual el CBD ejerce su papel neuromodulador.

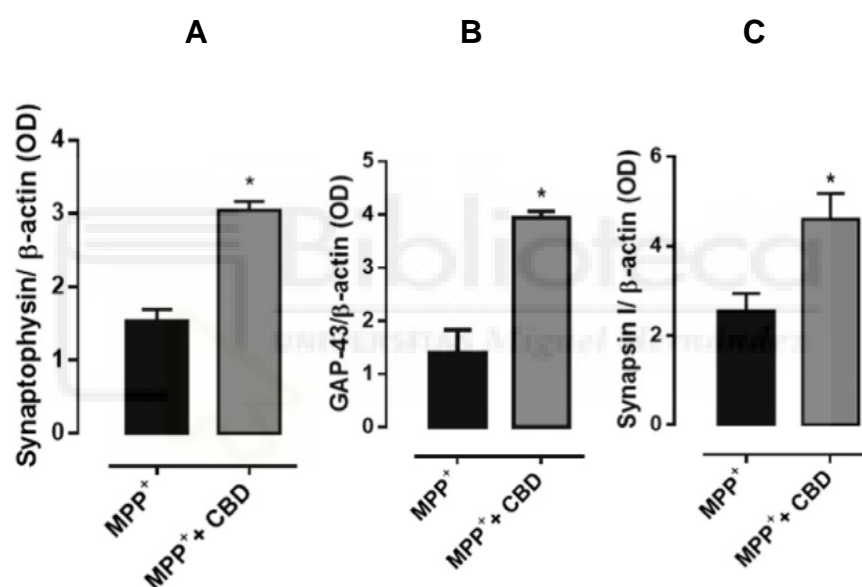


Figura 7: Efecto del CBD en la expresión de proteínas neuronales: A-Sinaptofisina; B-GAP-43; C-Sinapsina I. Imágenes extraídas de: Santos y cols., 2015 ²⁵.

En el ensayo de Gugliandolo y cols. ²⁶ se vuelve a plantear un ensayo de neurotoxina MPP+. Donde se vio que el CBD contrarrestó la disminución de la viabilidad celular inducida por MPP+. Además, el CBD ejerció el mismo efecto en presencia de los inhibidores de CB1, CB2 y TRPV1. Así como, también se observó que el CBD contrarrestó la apoptosis inducida por MPP+ en presencia y ausencia de los inhibidores y disminuyó los niveles aumentados por el MPP+ de PARP-1, Bax y Caspasa-3. Como también contrarrestó la reducción inducida por el MPP+ de la TH, en ausencia y presencia de los inhibidores, por lo que los

efectos neuroprotectores del CBD no parece que los ejerza a través de su interacción con dichos receptores. El CBD muestra efectos neuroprotectores a través de la modulación de las rutas ERK y AKT/mTOR (rutas celulares que controlan procesos de proliferación, diferenciación y supervivencia). Finalmente moduló la proteína de autofagia LC3, pero no la beclin 1. El CBD disminuyó los niveles de LC3 aumentados por el MPP+. Aunque con el tratamiento de inhibidores de CB2 y del TRPV1, este efecto no se observó. En la tabla 1 podemos observar un resumen de todo lo expuesto anteriormente.

LÍNEAS CELULARES				
SUJETOS	INTERVENCIÓN	OBJETIVOS	RESULTADOS	REFERENCIA
Células SH-SY5Y	Modelo neurotóxico con MPTP + 25 y 50 μ M de CBD	Evaluar efecto en disfunción mitocondrial, neuroprotección y mecanismo de acción	1.CBD alivia citotoxicidad del MPTP 2.CBD alivia la pérdida de TH 3.CBD atenúa disfunción mitocondrial 4.CBD protege a las células a través de SIRT1 5.CBD induce autofagia celular	Kang y cols. ²⁴
Células PC12 y SH-SY5Y	Modelo neurotóxico con MPTP + CBD 1, 5, 10, 25 y 50 μ M	Evaluar neuroprotección, neurogénesis y mecanismo de acción de CBD	1.CBD aumenta viabilidad celular 2.CBD disminuye actividad caspasa-3 3.CBD induce diferenciación celular 4.CBD aumenta expresión de sinaptofisina, sinapsina I y GAP-43 5.Inhibidor Tirosina Quinasa reduce la diferenciación inducida por CBD	Santos y cols. ¹⁸
Células SH-SY5Y	Pretratamiento 10 mg CBD + Modelo neurotóxico con MPTP + Tratamiento CBD 10 mg + Antagonistas CB1, CB2, TRPV1, ruta AKT/m-TOR	Evaluar el papel neuroprotector del CBD Estudiar el papel de CB1, CB2 y TRPV1 en la acción del CBD Dilucidar vías por las que el CBD ejerce su acción neuroprotectora	1.CBD aumento viabilidad celular, con o sin antagonistas. 2.CBD disminuyó los niveles aumentados de Caspasa-3, BAX y PARP-1 con o sin antagonistas 3.CBD mostró efectos neuroprotectores a través de la ruta AKT/m-TOR 4.CBD disminuyó los niveles de LC-3, aunque en presencia de inhibidores CB2 y TRPV1 no se observó el efecto.	Gugliandolo y cols. ²⁶

Tabla 1: Resumen de los resultados obtenidos en los tres artículos sobre líneas celulares.

4.1.2. EVIDENCIA EN NEMATODOS

En el modelo transgénico de *Caenorhabditis elegans* de enfermedad de Parkinson realizado por Muhammad y cols.²⁷ se obtuvo mediante el test de aclaramiento de comida que las concentraciones mayores de 0,1 mM de CBD causaban efectos tóxicos, por lo que se emplearon en los diferentes ensayos las concentraciones de 0,025, 0,05 y 0,1 mM de CBD. Se planteó un modelo de Parkinson inducido por neurotoxina 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA). Esta toxina es captada por los transportadores de dopamina de las neuronas dopaminérgicas. Una vez dentro de la célula generan estrés oxidativo que conlleva a la disfunción mitocondrial, comprometiéndose de esta forma la producción de energía (ATP), que deriva en la muerte celular. Las cepas BZ555 de *C.elegans* se expusieron a 6-OHDA (50 mM), ácido ascórbico (15 mM), y CBD a 0,25; 0,5 y 0,1 mM. Se incubó durante una hora y se traspasaron a unas placas con o sin CBD a diferentes concentraciones durante 72 horas. Mediante el tratamiento con CBD se obtuvo que el CBD recuperó la degeneración de neuronas dopaminérgicas inducida por 6-OHDA, de forma dosis dependiente. Ya que tras las 72 horas se marcaron con un sustrato fluorescente, GFP. Se observó un aumento de la fluorescencia dependiente de la concentración de CBD en comparación con los gusanos no tratados: 0,025 (24,66%); 0,05 (52,41%), 0,1 (71,36%). Para observar el efecto del CBD sobre los síntomas motores se planteó un análisis del comportamiento de detección de alimentos. Se observó que el CBD reduce la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y aumenta significativamente el ratio de enlentecimiento de la tasa locomotora en ambas cepas, en el análisis del comportamiento de detección de alimentos de forma dosis-dependiente. Para observar el efecto sobre la acumulación de α -sinucleína, se usaron cepas de *C.elegans* OW13 que sobreexpresan α -sinucleína en el músculo. Se vio que el tratamiento con CBD reduce la acumulación de la α -sinucleína. El ensayo verificó que el CBD a 0,025, 0,05 y 0,1 mM reduce significativamente la acumulación en un 40,6%; 56,3%; 70,2%, respectivamente y comparado a los grupos no tratados. Los resultados de la prueba de inmunotransferencia de α -sinucleína confirman que el CBD reduce la acumulación de α -sinucleína. Además, se muestra que el CBD reduce la acumulación relacionada con la edad ya que, en las imágenes de fluorescencia de los gusanos estudiados durante 5 días, se

observa una reducción de la acumulación de la proteína en los 5 días. El tratamiento con CBD confirma que el CBD aumenta de manera efectiva el contenido de lípidos de forma dosis dependiente, se puede observar en la figura 8. El contenido de lípidos se reduce cuando existen depósitos de α -sinucleína ya que produce toxicidad que perturba la composición de estos en los gusanos.

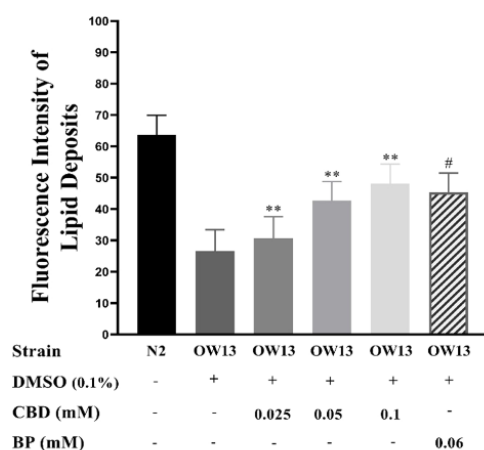


Figura 8: Porcentaje de intensidad de fluorescencia de los depósitos de lípidos en nematodos tratados o no con CBD. Imagen extraída de: Muhammad y cols., 2022 ²⁷.

La disfunción en el proteasoma y los déficits en la autofagia son factores que han contribuido en la etiología del Parkinson, ya que resultan en un mal reciclaje de proteínas y en una acumulación de estas generando estrés oxidativo y un mal funcionamiento celular, que deriva en muerte celular. El tratamiento con CBD 0,025, 0,05 y 0,1 mM amplifica la actividad del proteasoma similar a la ubiquitina de forma dosis dependiente: 28,11%; 43,27%; 61,33%. Estos resultados indican que el CBD aumentó la actividad del proteasoma similar a la ubiquitina al reducir la acumulación de α -sinucleína. Por otro lado, se estudió el papel antioxidante que pudiera tener el CBD, se trató a gusanos *C.elegans* de la cepa CF1553 para estudiar la expresión de SOD-3. Se observó que aumentaba la expresión del enzima antioxidante SOD-3 de forma dosis dependiente, 0,025 (16,4%); 0,05 (21,2%) y 0,1 mM (44,8%) en los gusanos, aumentando la longevidad de los gusanos y reduciendo la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, el tratamiento con CBD reduce la producción de ROS en los gusanos tratados con la toxina 6-OHDA: 0,025 (51,3%); 0,05 (67,7%) y 0,1 (81,1%). Por

último, se observó que el pretratamiento con CBD prolongó la esperanza de vida de los gusanos tratados con 6-OHDA. Se observó que el tiempo de supervivencia para los gusanos *C.elegans* expuestos a 50 mM de 6-OHDA fue del -16,2% y del -15,1% para los grupos N2 y BZ555, respectivamente. En contraste, en los grupos pretratados con DMSO/CBD a 0.025 (18,3%), 0.05 (32,7%) y 0.1 mM (45,1%) en N2, y a 0.025 (11,5%), 0.05 (23,1%) y 0.1 mM (28,8%) en BZ555, se observó una mayor supervivencia. En la tabla 2 podemos observar un resumen de todo lo expuesto anteriormente.

NEMATODOS				
SUJETOS	INTERVENCIÓN	OBJETIVOS	RESULTADOS	REFERENCIA
<i>Caenorhabditis elegans</i> Cepas N2, BZ555, OW13 y CF1553	Modelo neurotóxico 6-OHDA (BZ555, N2)	Evaluar el papel neuroregenerador del CBD	1.El CBD recuperó la degeneración de neuronas dopaminérgicas inducida por 6-OHDA de forma dosis-dependiente	Muhammad y cols. ²⁷
	Modelo de acumulación de α -sinucleína (OW13, N2)	Evaluar la reducción en la acumulación de α -sinucleína que provoca el CBD	2.CBD mejora el enlentecimiento de los gusanos. 3.CBD reduce acumulación de α -sinucleína. Además, mejora la acumulación relacionada con la edad	
	Modelo de sobreexpresión de enzimas antioxidantes (CF1553)	Estudiar como el CBD puede mejorar la composición lipídica Estudiar el papel del CBD en la regulación de la homeostasis Estudiar la acción del CBD en las enzimas antioxidantes y ROS	4.CBD mejora el contenido de lípidos 5. CBD amplifica la actividad del proteasoma-ubiquitina de forma dosis dependiente 6.CBD mejora la expresión de SOD-3 y reduce las ROS. 7.CBD prolonga la esperanza de vida de los gusanos.	

Tabla 2: Resumen de los resultados obtenidos en el artículo sobre nematodos.

4.1.3. EVIDENCIA EN RATONES

En el estudio de Wang y cols.²⁸ se realizó un estudio preclínico con 60 ratones macho SPF C57BL/6. Se realizó una prueba de comportamiento para determinar si el tratamiento con CBD mejoraba la capacidad de memoria de los ratones lesionados con neurotoxina que simulan enfermedad de Parkinson (RPD) en la prueba del laberinto acuático de Morris. Se separaron en diferentes grupos, 10 de ellos pertenecen al grupo control no lesionado y los otros 50 fueron expuestos al modelo neurotóxico de la enfermedad de Parkinson mediante la administración de MPTP (30 mg/kg una vez al día durante 1 semana). Tras sufrir el daño dopaminérgico inducido por MPTP se volvieron a separar en tres grupos, grupo control (tratamiento con vehículo), L-DOPA 25 mg/kg y CBD 100 mg/kg. Se trataron durante 14 días y se administraban 1 vez al día. E día 21 se realizaron las pruebas de comportamiento. La primera fue el **laberinto acuático de Morris** que evalúa la memoria espacial. Se dispone una plataforma oculta bajo el agua durante la fase de entrenamiento. Durante la prueba se retira la plataforma y se mide el tiempo que pasa el roedor en la zona donde estaba originalmente la plataforma. Además, en la fase de entrenamiento se mide el tiempo que tarda el roedor en encontrar la plataforma y su recorrido. En este estudio se observó que el seguimiento de natación de los RPD era caótico y complejo en el grupo modelo, pero se volvió significativamente óptimo después del tratamiento con CBD. Además, redujo significativamente el tiempo de encontrar la plataforma y aumentó el número de bajadas de la plataforma en los ratones expuestos al modelo de Parkinson. En la **prueba de inhibición pasiva**, que evalúa la memoria aversiva y el aprendizaje asociativo, se observó una disminución en la latencia del tiempo de bajada y un aumento en el número de errores en el grupo modelo, mostrando un empeoramiento en la memoria aversiva. En la prueba de **locomoción espontánea en campo abierto**, la cual evalúa la actividad motora y la exploración espontánea, los RPD mostraron bradicinesia, indicada por un menor tiempo de movimiento. Sin embargo, el tratamiento con CBD pudo reactivar a estos RPD, aumentando su tiempo de movimiento un 41,61%.

Con el objetivo de estudiar los mecanismos que podrían subyacer a los efectos conductuales observados con el CBD, se realizó un análisis de WB donde se

observó que el CBD activó la expresión de TH en la sustancia nigra de los RPD inducido por MPTP. El CBD inhibe la muerte de las células positivas-TH, aumentado así el ratio positivo de TH de 3,37 a 6,69 ($p < 0,01$). El tratamiento con CBD aumentó los niveles de Bcl-2 en un 14,83% e inhibió la expresión proteínas apoptóticas como la Caspasa-3. El MPTP aumentó significativamente los niveles de NLRP3, IL-1beta y Caspasa-1 (marcadores de inflamación). Mientras que el CBD lo consiguió reducir en un 29,29, 47,15, 64,63% respectivamente. Por lo que se vio que el CBD reduce la neuroinflamación inducida por MPTP.

En el estudio de Giuliano y cols.²⁹ se realizó un ensayo preclínico con 24 ratas macho Sprague-Dawley. Donde se empleó un modelo de lesión con 6-OHDA intraestriatal de forma unilateral. El tratamiento con CBD comenzó un día después de la cirugía y duró 28 días. Se administraba CBD 10 mg/kg/día. Se indujo la pérdida del 75% de las neuronas dopaminérgicas del estriado y el 70% de la sustancia nigra *pars compacta* en 28 días. Los animales tratados con CBD mostraron una reducción del 21% de la muerte neuronal en comparación con el grupo control. Se realizó la prueba del comportamiento **de rotación inducida por apomorfina**, que mostró que los animales tratados con CBD redujeron el número de rotaciones, lo que sugiere que el grado de lesión es menor en los animales tratados. También, se realizó el **rotarod**, pero en este caso no se vio una mejora por parte del CBD en los ratones lesionados.

Para dilucidar posibles mecanismos por los que el CBD ejerce las acciones anteriormente mencionadas, se realizaron análisis inmunohistoquímicos como de WB que mostraron que el CBD reduce la neuroinflamación ya que reduce la cantidad de astrocitos en los ganglios basales en un 14% respecto del grupo control.

En el estudio de Peres y cols.³⁰ se hizo un estudio preclínico con 40 ratas Wistar macho de 3 meses de edad. Los animales recibieron 4 inyecciones de CBD (0,5 o 5 mg/kg) o vehículo los días 2 y 5, y dos inyecciones de reserpina (1 mg/kg) o vehículo los días 3 y 5. Se estudió la actividad locomotora mediante la prueba de campo abierto, donde se vio que el tratamiento con CBD no fue capaz de atenuar la disminución en la actividad locomotora inducida por reserpina

(disminuye niveles de dopamina). Respecto a la catalepsia, el tratamiento con CBD atenuó el aumento en la catalepsia inducida por reserpina. También, se estudiaron los movimientos de masticación inducidos por la reserpina, los ratones tratados con reserpina aumentaban estos movimientos en comparación con el grupo vehículo. Los grupos tratados con CBD a 0,5 y 5 mg/kg redujeron estos movimientos de masticación inducidos de forma dosis-dependiente. Se estudió la tarea de evitación discriminativa en el laberinto elevado en cruz. Pero se obtuvo que todos los grupos mostraban una disminución en el tiempo en el que estaban en el brazo aversivo, así como, mostraban un mayor tiempo de uso del brazo no aversivo, por lo que se vio que todos los grupos aprendían la tarea de forma adecuada. Todos los grupos tratados con reserpina disminuyeron la actividad locomotora cuando se compararon con el grupo control, y el tratamiento con CBD y/o reserpina no alteró los niveles de ansiedad de los sujetos ya que no varió la razón entre el tiempo que pasaron en los brazos abiertos y los brazos cerrados.

En el estudio de Crivelaro do Nascimento y cols.³¹ se realizó un ensayo preclínico con ratones C57/BL6 en un contexto de modelo neurotóxico con 6-OHDA. Para evaluar la eficacia del CBD como analgésico en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se estudiaron los efectos antinociceptivos de una dosis aguda de CBD, así como de Morfina, Celecoxib y vehículo. Tanto en la prueba del plato caliente como en la del retorcimiento de la cola se observa que en todos los fármacos a estudio aumentaron el tiempo de latencia, la dosis más alta de CBD, 100 mg/kg, fue la más efectiva. Respecto a la respuesta al estímulo frío las dosis de 10 y 100 mg/kg de CBD aumentaron significativamente el tiempo de latencia, teniendo efectos antinociceptivos similares a la morfina. También, se estudiaron los efectos antinociceptivos del tratamiento crónico con CBD 10 mg/kg durante 14 días, en ratones que modelizan enfermedad de Parkinson. Respecto a los efectos antinociceptivos en la prueba de la placa caliente el tratamiento crónico tiene un mayor tiempo de latencia cuando se compara con la dosis aguda. En el test de enrollamiento de la cola el CBD redujo la hiperalgesia respecto al vehículo. Pero en ninguno se observó diferencia respecto a dosis aguda o crónica. Respecto al daño térmico, los ratones tratados con CBD tienen una mayor latencia que los del grupo vehículo. Efectos similares

se observan en el Test de Von Frey (mide umbral de dolor) entre las dosis agudas y crónicas.

Para dilucidar parte del mecanismo de acción por el que el CBD ejerce su acción analgésica se utilizaron las siguientes sustancias para ver cómo varía el efecto, aunque previamente se estudian cómo afectan las sustancias por sí solas por si puede haber alguna sinergia o antagonismo entre efectos. Estas fueron: URB (inhibidor FAAH, aumenta endocannabinoides), AM251 (Antagonista CB1), CPZ (Antagonista TRPV1) y SCH336 (Agonista inverso CB2), pero no se observó ningún cambio de tiempo de latencia en ninguna prueba con el tratamiento de las anteriores sustancias. Para estudiar la implicación del CB1, CB2, TRPV1, FAAH en los efectos antinociceptivos inducidos por el CBD en ratones que modelizan enfermedad de Parkinson se estudiaron sus efectos en respuestas de dolor. Obteniendo que URB y CPZ potencian los efectos antinociceptivos del CBD y AM251 y SCH bloquean dichos efectos. Es decir, bloquear la degradación de endocannabinoides potencia el efecto antinociceptivo, así como antagonizar el TRPV1. En la tabla 3 podemos ver un resumen de lo comentado anteriormente.

RATONES Y RATAS

SUJETOS	INTERVENCIÓN	OBJETIVOS	RESULTADOS	REFERENCIA
Ratones macho SPF C57BL/6	Modelo neurotóxico con MPTP + Vehículo/L-DOPA/CBD + Pruebas comportamentales y estudio bioquímico	Evaluar el papel neuroprotector de CBD y su mecanismo de acción	1.CBD mejora el comportamiento errático en el Laberinto acuático de Morris provocado por el MPTP 2.CBD mejora aspectos memoria aversiva 3.CBD inhibe la muerte de células TH y apoptosis 4.CBD reduce neuroinflamación	Wang y cols. ²⁸

Ratas macho Sprague-Dawley	Modelo neurotóxico con 6-OHDA + CBD 10 mg/kg/día + Pruebas comportamentales y estudio bioquímico	Evaluar efecto del CBD en neuroinflamación y neurodegeneración Investigar posibles mecanismos de acción	1.CBD atenúa degeneración nigroestriatal y mejora función motora. 2.CBD redujo preferencia de uso de la pata ipsilateral a la lesión. 3.Animales tratados con CBD redujeron la densidad de células GFAP+ 4. CBD induce la cascada de activación del TRPV-1-CNTF en los astrocitos.	Giuliano y cols. ²⁹
Ratas Wistar macho	Administración de Vehículo-vehículo; Vehículo-Reserpina; CBD0,5-Reserpina; CBD5,0-Reserpina	Estudiar si el CBD puede atenuar las deficiencias motoras y cognitivas inducidas por Reserpina	1.CBD no pudo recuperar la disminución en la actividad locomotora. 2.CBD atenuó la catalepsia 3.CBD atenuó movimientos orales producidos por reserpina. 4.CBD no mejoró niveles de ansiedad	Peres y cols. ³⁰
Ratones C57BL/6	Modelo neurotóxico con 6-OHDA + Administración aguda de CXB, MOR, CBD10, CBD30, CBD100 y VEH + Tratamiento crónico con CBD10 + Tratamiento URB, AM, CPZ y SCH + Pruebas comportamentales	Evaluar la eficacia del CBD como analgésico en pacientes con enfermedad de Parkinson.	1.Efectos antinociceptivos para todos los fármacos estudiados y la dosis de CBD más efectiva fue la de 100. 2.Mayor capacidad antinociceptiva las dosis crónicas a las agudas de CBD. 3.Pretratamiento con URB y CPZ potenciaron los efectos del CBD. 4.Pretratamiento con AM y SCH bloquearon los efectos del CBD. 5.Tratamiento con URB, CPZ, AM o SCH no tuvo ningún efecto en la nocicepción.	Crivelaro do Nascimento y cols. ²⁶

Tabla 3: Resumen de los resultados obtenidos en los artículos sobre ratas y ratones.

4.2. EVIDENCIA CLÍNICA SOBRE EL POTENCIAL TERAPÉUTICO DEL CBD EN ENFERMOS DE PARKINSON.

4.2.1. CALIDAD DE VIDA

Para estudiar el posible efecto del CBD en pacientes con Parkinson Chagas y cols.¹⁷ plantearon un ensayo clínico con 21 pacientes con Parkinson sin otras comorbilidades. Para valorar el efecto del tratamiento con CBD durante 6 semanas en estos pacientes se hacen 3 grupos de 7 individuos cada uno, administrando placebo, 75 mg de CBD y 300 mg de CBD. Antes de la asignación se realizan exámenes neurológicos y psiquiátricos para estudiar el punto de partida, y se extraen 10 ml de sangre para estudiar los niveles de BDNF, y se realiza una espectroscopía de resonancia magnética (H-MRS). A las 6 semanas de estudio se vuelven a realizar los mismos test y análisis. Se obtuvo que no se observan cambios en los test UKU (efectos adversos de la medicación), UPDRS (escala unificada de valoración de la EP), ni en H-MRS ni BDNF. Pero se observó una mejora en la calidad de vida (PDQ-39) del grupo CBD300 respecto al placebo.

4.2.2. ANSIEDAD

En el estudio de de Faria y cols.³² Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlando con placebo para estudiar el efecto de una dosis aguda de CBD en la ansiedad y los temblores inducidos por una prueba simulada de oratoria (SPST). El intervalo entre el primero y el segundo experimento fue de 15 días y de forma cruzada con un tamaño muestral de 24 pacientes con enfermedad de Parkinson sin otras comorbilidades como depresión y ansiedad. Las dos sesiones del experimento tuvieron una duración de 3 horas. En los que los pacientes toman o 300 mg de CBD o placebo en cápsulas, 90 minutos antes de comenzar la primera prueba donde se evalúa el punto de partida (*base line*). Después de realizar el SPST y se miden las variables justo antes de empezar, al minuto de empezar se vuelven a medir, y a los 10 y 25 minutos de acabar el discurso. Las variables que se usan para evaluar el nivel de ansiedad son: Escala VAMS (*Visual analogue modo scale*), prueba de *tapping* (evalúa función motora y coordinación fina), pulso, tensión arterial y temblores medidos por acelerómetro.

Se observan diferencias significativas en el factor de ansiedad en la escala VAMS, el CBD atenúa los niveles de ansiedad percibidos por los pacientes, así como acelera la recuperación a un estado de ansiedad normal después de la prueba más rápido que el placebo. También tiene un efecto positivo en el factor de sedación mental y física, pero no para el factor de daño cognitivo. Además, no se observan diferencias significativas en cuanto a la bradicinesia ni a la mejora del temblor registrado por acelerómetro.

4.2.3. TRASTORNOS DEL SUEÑO

Otro de los síntomas no motores que se ha estudiado su posible mejora con administraciones de CBD es el insomnio. En el estudio de Chagas y cols.³³ se describe una serie de casos. Donde se describen 4 casos de pacientes con Parkinson que son tratados con CBD. Se administró CBD 75 mg/día a los pacientes 1-3 y al cuarto se administró CBD 300 mg/día. Durante 6 semanas. Obteniéndose los siguientes casos.

Caso 1: Caso confirmado de desorden del comportamiento relacionado con trastorno de la fase REM (RBD), polisomnografía (PSG) mostraba fase REM sin atonía del paciente. Su mujer refirió que los episodios sucedían de dos a cuatro veces por semana (gritos, sudoración, habla, patadas, puñetazos, gesticulación y pesadillas). Durante el tratamiento con CBD en ninguno de los días de las 6 semanas mostró ningún comportamiento relacionado con el trastorno de la fase REM.

Caso 2: Su mujer indico que los episodios sucedían de 2 a 4 veces por semana consistiendo en habla, gritos, risas, gesticulación, empujones y golpes al cabecero de la cama. No fue un caso confirmado por PSG, pero durante las 6 semanas de tratamiento el paciente no sufrió ningún episodio.

Caso 3: Hombre de 63 años diagnosticado de Parkinson, que le ocurren a diario los episodios de comportamiento relacionado con el trastorno en la fase REM, hablar, cantar, gritar, golpear, y dar patadas. No se pudo confirmar por PSG. Durante el tratamiento el paciente no tuvo ningún episodio.

Caso 4: Hombre de 71 años diagnosticado de Parkinson y de Problemas relacionados con la fase REM mediante PSG. Sus comportamientos más

comunes eran risas, golpes, empujones y puñetazos. Estos ocurrían de 2 a 4 veces por semana. Durante el tratamiento con CBD300 el paciente describió una reducción de los comportamientos anómalos a una vez por semana.

Por otro lado, en el estudio de Almeida y cols.³⁴ se realizó un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, paralelo de una duración de 12 semanas, con 33 pacientes con Parkinson y RBD. En este se examina el punto de partida y a las 12 semanas a los pacientes, mediante las escalas UPDRS, Pittsburgh sleep quality index, Epworth sleepiness scale, REM sleep behaviour disorder screening questionnaire, PD sleep scale, Beck anxiety inventory, Zung self-rating depression, Parkinson anxiety scale, PDQ-39. Se entrena a los pacientes y sus acompañantes durante 4 semanas a como rellenar el diario de sueño. En el recogen datos de manifestaciones comportamentales, percepción del sueño (escala de 0 a 10), tiempo de sueño, despertares, número de despertares completos. Se administró CBD de la siguiente manera: primera semana 1 cápsula de 75 mg, segunda semana 2 cápsulas, 150 mg en total, tercera semana en adelante 2 cápsulas, 300 mg en total. Una vez al día después de la cena. Se obtuvo que en los resultados primarios (diferencia entre la media del número total de noches con eventos relacionados con trastornos del sueño a la semana) no se observa ninguna reducción de los RBD. Respecto a los secundarios solo se observa una mejora transitoria en la satisfacción del sueño en la semana 4 y 8 del grupo CBD300 respecto al placebo.

4.2.4. PSICOSIS

La psicosis es uno de los síntomas no motores más relacionados con la medicación actual para el Parkinson basada en L-DOPA. El estudio de Zuardi y cols.³⁵ se realizó un estudio con 6 pacientes (4 hombres y 2 mujeres) donde se administró durante 4 semanas CBD 150 mg (aumentando 150 mg cada semana dependiendo de la respuesta clínica) o placebo (aceite de maíz), en cápsulas blandas. Los sujetos se evaluaron previamente a comenzar la administración, y en la semana 1, 2, 3 y 4 del estudio. Se realizaban los siguientes test: Breve escala de calificación psiquiátrica (BPRS), y como resultados secundarios se analizaron la escala UPDRS, mejora de la impresión global clínica (CGI-I) (evalúa el cambio global en el estado clínico), examinación del estado mental

(MMSE) (evalúa funciones cognitivas y emocionales) y batería de evaluación frontal (FAB) (evalúa funcionamiento ejecutivo y funciones frontales). Se obtuvo que el tratamiento con CBD mejoro significativamente la puntuación en el test BPRS, y mediante las otras escalas se obtuvo que el CBD redujo la frecuencia y la severidad de las alteraciones del sueño, alucinaciones y desorientación. También, se halló una reducción en la escala UPDRS y una mejora de la CGI-I. Aunque no se observó diferencia significativa en las escalas MMSE y FAB. En la tabla 4 podemos observar un resumen de toda la información acerca de la evidencia clínica descrita anteriormente.

HUMANOS				
SUJETOS	INTERVENCIÓN	OBJETIVOS	RESULTADOS	REFERENCIA
CALIDAD DE VIDA				
21 pacientes con Parkison sin otras comorbilidades	Se reparten en tres grupos. Tratados con vehículo, CBD a 75 mg/día y 300 mg/día. Durante 6 semanas.	Valorar el efecto del tratamiento con CBD en la calidad de vida, efectos adversos y percepción de la enfermedad	1.No se observan cambios en la escala UKU ni UPDRS 2.Se observa una mejora en la calidad de vida medida por la escala PDQ-39.	Chagas y cols. ¹²
ANSIEDAD				
24 pacientes con Parkinson sin otras comorbilidades.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y cruzado. Ensayo SPST	Valorar el efecto de una administración aguda de CBD en los niveles de ansiedad y temblores en pacientes con Parkinson expuestos a una situación ansiogénica.	1.Diferencias significativas en el factor de ansiedad en la escala VAMS, como también en el factor de sedación mental y física, pero no para el factor de daño cognitivo. No se observan diferencias significativas en cuanto a la bradicinesia ni a la mejora del temblor.	De Faria y cols. ²⁷
SUEÑO				

4 pacientes con Parkinson con comportamientos relacionados con un trastorno en la fase REM del sueño.	Serie de casos. CBD 75 mg/día para 3 de los pacientes y el cuarto se administró CBD 300 mg/día. Durante 6 semanas.	Describir el efecto del CBD en los trastornos del sueño asociados a los pacientes con Parkinson.	1.Tres pacientes (CBD75) redujeron en un 100% sus episodios de comportamientos relacionados con trastorno de la fase REM. 2.Un paciente (CBD100) redujo sus episodios de 1/noche a 1/semana	Chagas y cols. ²⁸
33 pacientes con Parkinson y RBD	Pauta de CBD: 1 semana 1ª cápsula de 75 mg. Segunda semana 2ª cápsulas, 150 mg en total. 3ª semana en adelante 2 cápsulas, 300 mg en total. Una vez al día después de la cena. + Test de valoración previo al comienzo y a las 12 semanas + Recogida de datos diaria por los pacientes en un diario.	Valorar la reducción que puede provocar el CBD en los episodios de comportamiento relacionado con trastorno de la fase REM. Estudiar efectos en ansiedad, depresión, calidad de vida, síntomas motores percibidos, cantidad y calidad del sueño.	1.Mejora transitoria en la satisfacción del sueño en la semana 4 y 8 del grupo CBD300 respecto al placebo. 2.No se observa mejora en ninguno de los otros resultados. 3.No se reducen el número de episodios del comportamiento relacionado con trastorno de la fase REM.	De Almeida y cols. ²⁹
PSICOSIS				
6 pacientes (4 hombres y 2 mujeres)	Durante 4 semanas CBD 150 mg (aumentando 150 mg cada semana dependiendo de la respuesta clínica) o placebo (aceite de maíz), en cápsulas blandas + Evaluación antes de empezar y 1 vez a la semana durante las 4	Estudiar el efecto del tratamiento crónico con CBD en la aparición de episodios psicóticos.	1.Tratamiento con CBD mejoró la puntuación en el test BPRS 2.CBD redujo la frecuencia y la severidad de las alteraciones del sueño, alucinaciones y desorientación. 3.Reducción en la escala UPDRS y una mejora de la CGI-I.	Zuardi y cols. ³⁰

	semanas que duró el estudio.		4.No se observó diferencia significativa en las escalas MMSE y FAB.	
--	------------------------------	--	---	--

Tabla 4: Resumen de los resultados obtenidos sobre la evidencia clínica acerca de los síntomas no motores en enfermedad de Parkinson.



DISCUSIÓN

Como se ha evidenciado en apartados anteriores, podría tener potencial terapéutico en el manejo de la enfermedad de Parkinson. En este sentido, se han obtenido diferentes evidencias en líneas celulares, ratones, ratas, y pacientes con la enfermedad de Parkinson.

Las enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson, tienen en común mecanismos de neuroinflamación, excitotoxicidad y disfunción mitocondrial implicados en los procesos de muerte neuronal. De aquí se deriva el interés e investigar moléculas que puedan aportar u efecto neuroprotector. Por ello, se han analizado diversos estudios donde se ha investigado el papel neuroprotector del CBD, evidenciando un aumento de la viabilidad celular (Santos y cols.) inhibiendo la apoptosis, activando rutas ERK y AKT/mTOR o modulando la autofagia (Gugliandolo y cols.). El mayor número de estudios sobre el CBD y el Parkinson se encuentran en una línea preclínica, desde células hasta ratas. Donde se ha podido ver el rol del CBD en la neuritogénesis (Santos y cols.) y su papel neuroprotector en modelos de neurotoxina como MPTP o 6-OHDA. Otra de las hipótesis que se barajan es el papel en la modulación de procesos homeostáticos como la autofagia, que regula la destrucción de proteínas mal plegadas, acumulación de proteínas, orgánulos disfuncionales, etc. Se ha relacionado un déficit de la autofagia con el aumento de la edad (Fleming y cols.)³⁶, lo que puede provocar una acumulación de proteínas, como la α -sinucleína, por lo que podría ser una de las causas que lleven a desarrollar enfermedades como el Parkinson.

En estudios en nematodos se observa como el CBD reduce la acumulación de α -sinucleína y además aumenta la esperanza de vida de los gusanos. La disfunción mitocondrial es otra de las hipótesis que barajan por su posible papel en el desarrollo del Parkinson (Buneeva y cols.)³⁷. Se ha mostrado como el CBD aumenta la autofagia cuando es necesario. Por ejemplo, cuando existe disfunción mitocondrial inducida por MPP+, regulando al alza SIRT1 para inhibir rutas NF-kb y NOTCH, encargadas de regular la supervivencia celular y la diferenciación. Otro de los sucesos celulares que ocurren en la enfermedad es un desequilibrio entre la serotonina y la dopamina, el cual es responsable del mantenimiento de la memoria y la función motora. Con la terapia actual, basada

en la reposición de dopamina se consigue aumentar las células positivas de TH, productoras de dopamina. Pero, la clave patofisiológica que hace que el avance sea irreparable es la apoptosis neuronal. Hemos visto como el CBD protege de la muerte neuronal aumentando la expresión de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, activando el receptor trkA e inhibiendo la liberación del citocromo C por lo que bloquea la activación de la caspasa-3, que es la que lleva a la muerte finalmente. A pesar de que el CBD muestra ser un fármaco con mucho potencial en modelos de neurotoxinas, cabe resaltar la baja extrapolación a la clínica de estos modelos. Debido a que la muerte neuronal en la enfermedad de Parkinson es progresiva y no repentina, como pasa en estos modelos. Por ello, se deben plantear nuevas aproximaciones experimentales que provoquen una pérdida progresiva de neuronas para así evaluar la acción del CBD de una forma más traslacional.

Hoy en día, los modelos neurotóxicos están prácticamente en desuso, y la investigación se inclina más a buscar modelos más traslacionales, como a través de la administración de vectores virales adenoasociados que permiten inducir una sobreexpresión de, por ejemplo, α -sinucleína. Se inoculan mediante cirugía estereotáxica en la sustancia nigra *pars compacta* o en el núcleo estriado, creando una sobreexpresión de α -sinucleína progresiva que va causando muerte neuronal de una forma más paulatina que las neurotoxinas. Estos modelos permiten recrear más la clínica de la enfermedad y así podemos estudiar el efecto del CBD en diferentes estadios.

El mecanismo de acción tan amplio del CBD podría tener relación con sus beneficios en cuanto a síntomas no motores, como se ha expuesto anteriormente. Ya que conforme avanza la enfermedad aparecen trastornos del sueño, ansiedad, psicosis y un empeoramiento en la calidad de vida. Se ha visto como el CBD podría ser efectivo para tratar estos síntomas de la enfermedad. Además, se podrían ampliar a estudios sobre otros síntomas no motores como la depresión o el dolor. Aunque, hace falta una mayor evidencia en cuanto al campo clínico ya que no hay muchos estudios que avalen su eficacia, así como estudios más prolongados, que abarque un tamaño muestral grande y que sean multicéntricos. Además, se podrían estratificar las poblaciones y estudiar su efecto en diferentes fases del Parkinson. En los estudios que se han expuesto

son todos de pacientes con Parkinson más avanzado y, por esta razón, puede ser que sus efectos neuroprotectores no se observen, ya que en estos casos estaríamos buscando más un efecto neuroreparador. La seguridad del CBD ya ha sido comprobada y no se han visto efectos adversos graves, por lo que se podría plantear estudios a nivel clínico de una potencia mayor. El CBD ha mostrado ser una molécula de gran interés, por sus efectos en la clínica. Ya está comercializado bajo el nombre Epidyolex para tratar síndrome epilépticos raros como el síndrome de Lennox-gastaut o el síndrome de Dravet, y Sativex para tratar la espasticidad moderada o grave de la esclerosis múltiple. El hecho de que ya esté comercializado para tres indicaciones facilita su introducción para otra indicación, ya que se tienen mayores datos de seguridad del medicamento.

Las perspectivas futuras del tratamiento antiparkinsoniano se dirigen hacia fármacos que modifiquen la enfermedad, la enlentezca o incluso la detengan y reviertan. La terapia basada en L-DOPA es para tratar los síntomas, pero la muerte neuronal no se detiene. El CBD parece tener un potencial significativo para reparar y proteger el daño neuronal, avalado principalmente por evidencia preclínica. Por tanto, sería muy interesante impulsar estudios preclínicos más traslacionales considerando aspectos motores y no motores. De forma paralela y conforme a las evidencias disponibles, se podrían plantear ensayos clínicos aleatorizados, controlados y enmascarados, con un tamaño muestral y duración adecuados para evaluar los beneficios del CBD en la enfermedad de Parkinson.

CONCLUSIONES

- EL CBD es neuroprotector y antiinflamatorio en modelos de enfermedad de Parkinson mediante neurotoxinas desde líneas celulares hasta ratas.
- El CBD reduce la acumulación de alfa-sinucleína en nematodos y ratones que modelizan enfermedad de Parkinson mediante neurotoxinas.
- CBD reduce la pérdida de TH, mejora procesos de autofagia y reciclaje de proteínas en ratas y ratones que modelizan enfermedad de Parkinson mediante neurotoxinas.
- CBD mejora los síntomas motores en ratones que modelizan Parkinson mediante un modelo de neurotoxina y con administración de reserpina.
- CBD aumenta el umbral de dolor, mejora la memoria aversiva y procesos de aprendizaje en ratones en el modelo de Parkinson mediante neurotoxina.
- CBD mejora la calidad de vida y la valoración psiquiátrica de los pacientes con Parkinson.
- CBD mejora los niveles de ansiedad inducida por una situación estresante en enfermos de Parkinson.
- El CBD requiere mayor estudio tanto preclínico como clínico para poder establecer un beneficio para la enfermedad de Parkinson.

BIBLIOGRAFÍA

1. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 29 de mayo de 2004;363(9423):1783-93.
2. Antony PMA, Diederich NJ, Krüger R, Balling R. The hallmarks of Parkinson's disease. *FEBS J.* diciembre de 2013;280(23):5981-93.
3. Subramaniam SR, Chesselet MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2013;106-107:17-32.
4. Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell.* diciembre de 2019;18(6):e13031.
5. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. agosto de 2017;124(8):901-5.
6. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* febrero de 2020;36(1):1-12.
7. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Park Dis.* 2018;8(s1):S3-8.
8. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 11 de febrero de 2020;323(6):548-60.
9. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA.* 23 de abril de 2014;311(16):1670-83.
10. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* junio de 2021;6(6):607-15.
11. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Jurado-Barba R, Rubio G, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, et al. Endocannabinoid System Components as Potential Biomarkers in Psychiatry. *Front Psychiatry.* 2020;11:315.
12. Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Mol Neurobiol.* noviembre de 2020;57(11):4878-90.
13. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AVW, Bazet M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* octubre de 2015;12(4):699-730.
14. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl).* enero de 2021;238(1):9-28.
15. Vitale RM, Iannotti FA, Amodeo P. The (Poly)Pharmacology of Cannabidiol in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: Molecular Mechanisms and Targets. *Int J Mol Sci.* 5 de mayo de 2021;22(9):4876.

16. de Faria SM, de Moraes Fabrício D, Tumas V, Castro PC, Ponti MA, Hallak JE, et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* febrero de 2020;34(2):189-96.
17. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* noviembre de 2014;28(11):1088-98.
18. Santos NAG, Martins NM, Sisti FM, Fernandes LS, Ferreira RS, Queiroz RHC, et al. The neuroprotection of cannabidiol against MPP⁺-induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA.* 25 de diciembre de 2015;30(1 Pt B):231-40.
19. Martín-Moreno AM, Reigada D, Ramírez BG, Mechoulam R, Innamorato N, Cuadrado A, et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. *Mol Pharmacol.* junio de 2011;79(6):964-73.
20. Patricio F, Morales-Andrade AA, Patricio-Martínez A, Limón ID. Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease. *Front Pharmacol.* 15 de diciembre de 2020;11:595635.
21. Crippa JAS, Hallak JEC, Zuardi AW, Guimarães FS, Tumas V, Dos Santos RG. Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* febrero de 2019;269(1):121-33.
22. Saleem S, Anwar A. Cannabidiol: a hope to treat non-motor symptoms of Parkinson's disease patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* febrero de 2020;270(1):135.
23. Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211018560.
24. Kang S, Li J, Yao Z, Liu J. Cannabidiol Induces Autophagy to Protects Neural Cells From Mitochondrial Dysfunction by Upregulating SIRT1 to Inhibits NF- κ B and NOTCH Pathways. *Front Cell Neurosci.* 30 de marzo de 2021;15:654340.
25. Santos NAG, Martins NM, Sisti FM, Fernandes LS, Ferreira RS, Queiroz RHC, et al. The neuroprotection of cannabidiol against MPP⁺-induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA.* 25 de diciembre de 2015;30(1 Pt B):231-40.
26. Gugliandolo A, Pollastro F, Bramanti P, Mazzon E. Cannabidiol exerts protective effects in an in vitro model of Parkinson's disease activating AKT/mTOR pathway. *Fitoterapia.* junio de 2020;143:104553.
27. Muhammad F, Liu Y, Wang N, Zhao L, Zhou Y, Yang H, et al.

Neuroprotective effects of cannabidiol on dopaminergic neurodegeneration and α -synuclein accumulation in *C. elegans* models of Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. diciembre de 2022;93:128-39.

28. Wang L, Wu X, Yang G, Hu N, Zhao Z, Zhao L, et al. Cannabidiol Alleviates the Damage to Dopaminergic Neurons in 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Parkinson's Disease Mice Via Regulating Neuronal Apoptosis and Neuroinflammation. *Neuroscience*. 21 de agosto de 2022;498:64-72.

29. Giuliano C, Francavilla M, Ongari G, Petese A, Ghezzi C, Rossini N, et al. Neuroprotective and Symptomatic Effects of Cannabidiol in an Animal Model of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 18 de agosto de 2021;22(16):8920.

30. Peres FF, Levin R, Suiama MA, Diana MC, Gouvêa DA, Almeida V, et al. Cannabidiol Prevents Motor and Cognitive Impairments Induced by Reserpine in Rats. *Front Pharmacol*. 2016;7:343.

31. Crivelaro do Nascimento G, Ferrari DP, Guimaraes FS, Del Bel EA, Bortolanza M, Ferreira-Junior NC. Cannabidiol increases the nociceptive threshold in a preclinical model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. febrero de 2020;163:107808.

32. de Faria SM, de Moraes Fabrício D, Tumas V, Castro PC, Ponti MA, Hallak JE, et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. febrero de 2020;34(2):189-96.

33. Chagas MHN, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira ET, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther*. octubre de 2014;39(5):564-6.

34. de Almeida CMO, Brito MMC, Bosaipo NB, Pimentel AV, Tumas V, Zuardi AW, et al. Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. julio de 2021;36(7):1711-5.

35. Zuardi AW, Crippa J a. S, Hallak JEC, Pinto JP, Chagas MHN, Rodrigues GGR, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. noviembre de 2009;23(8):979-83.

36. Fleming A, Bourdenx M, Fujimaki M, Karabiyik C, Krause GJ, Lopez A, et al. The Different Autophagy Degradation Pathways and Neurodegeneration. *Neuron*. 16 de marzo de 2022;110(6):935-66.

37. Buneeva O, Fedchenko V, Kopylov A, Medvedev A. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: Focus on Mitochondrial DNA. *Biomedicines*. 10 de diciembre de 2020;8(12):591.