



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

Facultad de Ciencias Químicas
Licenciatura en Químico Farmacobiólogo

Laboratorio de Neurofarmacología

**“La plasticidad mediada por el Cannabidiol en la
drogodependencia inducida por Cannabis y Alcohol:
revisión bibliográfica”**

TESIS

Que para obtener el título de:

LICENCIADO EN QUIMICO FARMACOBIOLOGO

Presenta:

Alan Axel Morales Andrade

Directores de tesis:

Dr. I. Daniel Limón Pérez de León

Jefe de laboratorio de Neurofarmacología FCQ-BUAP

cDr. Felipe Patricio Martínez

Laboratorio de Neurofarmacología FCQ-BUAP



H. Puebla de Zaragoza, abril 2022

Agradecimientos

A mis directores de tesis y a la comisión revisora del presente trabajo, por el tiempo invertido en los comentarios y observaciones para mejorar mi trabajo.



Al Laboratorio de Neurofarmacología de la Facultad de Ciencias Químicas y, a sus integrantes, por permitirme adquirir tanto conocimiento como pude.

A mi familia por apoyarme siempre en todos mis proyectos.

Y a todos los profesores que influyeron en mi formación.

1. Índice

1.1 Índice de figuras.....	4
1.2 Índice de tablas	5
Resumen.....	8
2.1 Introducción.....	9
2.1.1 Alteraciones en la neurobiología por la drogodependencia de cannabis y alcohol.....	9
2.1.1 Relevancia y relación entre la drogodependencia de cannabis y alcohol.....	12
2.2. Antecedentes	14
2.2.1 El CBD como tratamiento para la drogodependencia inducida por cannabis y alcohol.....	15
2.2.2 Propiedades farmacológicas del CBD.....	16
2.2.3 La plasticidad neuronal que se desarrolla por la drogodependencia de cannabis y alcohol es modulada por el ECS.	18
2.3 Justificación.....	21
2.4 Objetivo general.....	22
2.5 Objetivos específicos	22
2.6 Metodología.....	22
3.1 Resultados	23
3.1.1 Efectos del CBD sobre la actividad sináptica en personas con exposición prolongada al cannabis	24
3.1.2 Efectos del CBD sobre la actividad sináptica de modelos animales con exposición prolongada al cannabis	28
3.1.3 Efectos del CBD sobre la actividad sináptica en personas con exposición prolongada al alcohol.	32
3.1.4 Efectos del CBD sobre la actividad sináptica en modelos animales con exposición prolongada al alcohol	32
4.1 Discusión	40
4.2 Conclusión	46
4.3 Direcciones futuras y propuestas experimentales	46
4.3 Bibliografía.....	48
4.4 Anexos	66

1.1 Índice de figuras

Figura 1	16
Figura 2	23
Figura 3	40

1.2 Índice de tablas

Tabla 1.- Efectos del CBD sobre la actividad sináptica en personas con consumo prolongado de cannabis	26
Tabla 2.- Efectos del CBD sobre la actividad sináptica en modelos animales con consumo prolongado de cannabis.....	30
Tabla 3.- Efectos del CBD sobre la actividad sináptica en modelos animales con consumo prolongado de alcohol.....	33

1.3 Abreviaturas

SNC	Sistema nervoso central
VTA	Área tegmental ventral
NAcc	Núcleo <i>accumbens</i>
HIPP	Hipocampo
PFC	Corteza prefrontal
mPFC	Corteza prefrontal medial
vmPFC	Corteza prefrontal ventromedial
AMY	Amígdala
CeA	Amígdala central
BNST	Núcleo del lecho de las estrías terminales
CBD	Cannabidiol
THC	Tetrahidrocannabinol
CB₁	Receptor cannabinoide tipo 1
CB₂	Receptor cannabinoide tipo 2
eCB	Endocannabinoides
AEA	Anandamida
ECS	Sistema Endocannabinoide
FAAH	Amida hidrolasa de ácidos grasos
TRPV1	Receptor transitorio tipo vanilloide 1
GPR55	Receptor acoplado a proteína G 55
5-HT1A	Receptor de serotonina tipo 1A
MOR	Receptor μ opioide
DOR	Receptor δ opioide
NMDA	Receptor N-metil-D-Aspartato
IP	Intraperitoneal
VO	Vía oral
SC	Subcutánea
GABA_A	Receptor para ácido γ - amino butírico tipo A

CRF	Factor liberador de corticotropina
FDA	Food and Drug Administration
CPP	Preferencia de lugar condicionada
CPA	Preferencia de aversión condicionada
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
DG	Giro dentado
NTX	Naltrexona
ERK	Kinasa regulada por señal extracelular
CREB	Proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc
PKA	Proteína quinasa regulada por AMPc
DARPP-32	Fosfoproteína regulada por DA y AMPc de 32 kD
EC₅₀	Concentración efectiva 50
LTP	Potenciación a largo plazo
LTD	Depresión a largo plazo
HFS	Estimulación de alta frecuencia
CA1	<i>Cornu ammonis</i> 1
D₁	Receptor de dopamina tipo 1
D₂	Receptor de dopamina tipo 2
FR1	Relación fija 1
FR2	Relación fija 2
PR	Relación progresiva
BP	Punto de corte
EMA	European medicines agency
GlyR	Receptor de glicina
mTORC1	Complejo 1 del objetivo de rapamicina en células de mamífero

Resumen

La plasticidad neuronal es un punto clave para el aprendizaje de recompensas cerebrales. La drogodependencia ocasionada por el consumo de cannabis y alcohol puede inducir cambios en la plasticidad neuronal del circuito mesocorticolímbico, principalmente sobre las neuronas Glutamatérgicas y GABAérgicas que modulan la excitabilidad del Área tegmental ventral (VTA) y del Núcleo *accumbens* (NAcc). Las alteraciones en la neuroplasticidad son responsables de la incapacidad, de las personas dependientes, de mantenerse en abstinencia, por lo tanto, continúan con la búsqueda de drogas y el consumo compulsivo. El Cannabidiol (CBD) es un neuromodulador que ha demostrado eficacia y seguridad para enfermedades relacionadas al SNC, su característica pleiotrópica le permite interactuar con diferentes blancos terapéuticos que se relacionan con la plasticidad sináptica en el circuito de recompensa cerebral. Se ha considerado que la reducción de conductas adictivas o de dependencia de drogas, ocasionada por la administración de CBD, puede implicar cambios en la plasticidad sináptica inducido por el consumo de drogas. El presente trabajo sustentado con una revisión bibliográfica evidencia los efectos del CBD sobre la plasticidad neuronal que subyace la drogodependencia de cannabis y alcohol. Se muestra que el CBD puede modular la actividad sináptica dependiente de Dopamina (DA), Serotonina (5-HT), Glutamato, Opioides y de endocannabinoides (eCB). Los efectos de CBD implican cambios en el consumo de drogas en modelos animales y participantes que fueron evaluados en estudios experimentales. Si bien, los mecanismos implicados en los efectos del CBD sobre la plasticidad no han sido dilucidados completamente, se ha demostrado en modelos animales de abstinencia a cannabinoides y de abuso de consumo de alcohol que el CBD puede modular la expresión de receptores clave en el sistema de recompensa cerebral, los cuales regulan la actividad sináptica durante el desarrollo de una drogodependencia.

2.1 Introducción

La drogodependencia, o dependencia a las drogas, es un estado ocasionado por el consumo repetido y continuo de una droga. Este término ha sido normalmente asociado a la dependencia física que se presenta después del consumo prolongado de fármacos psicoactivos (O'Brein y cols., 2006), por lo que, se considera que el abuso del consumo de una droga, a causa de una conducta compulsiva, puede implicar mecanismos distintos (Szalavitz y cols., 2021). Para fines prácticos se considera al abuso de sustancias como una fase prodrómica al desarrollo de una dependencia. En la drogodependencia se produce un prominente refuerzo negativo, el cual se define como un incremento en la probabilidad de responder a una droga para aliviar los síntomas de abstinencia (Koob, 2021), sin embargo, esta conducta puede o no implicar un consumo compulsivo de la droga.

El aprendizaje, en la teoría de prominencia de incentivo, es un punto clave para que la conducta del individuo se adapte y se consolide el aprendizaje de los efectos reforzantes de una droga, después de la administración repetida de la sustancia de abuso, de manera similar al condicionamiento clásico. De este modo, a corto plazo, se facilita la autoadministración de drogas, y a largo plazo impiden que las personas dependientes se mantengan en abstinencia. (Robinson y Berridge, 2008). Además, se ha encontrado que los factores genéticos y ambientales tienen un papel importante en la vulnerabilidad del abuso del consumo de drogas (Kendler y cols., 2007).

2.1.1 Alteraciones en la neurobiología por la drogodependencia de cannabis y alcohol

La recompensa por sustancias de abuso a diferencia de las recompensas naturales promueve la liberación de altas concentraciones de Dopamina (DA) del Área Tegmental Ventral (VTA) al Núcleo *accumbens* (NAcc) (Di Chiara y Imperato, 1988), esta proyección neuronal es conocida como vía mesolímbica, la cual es necesaria para promover respuestas condicionadas. Por lo tanto, la administración repetida e indiscriminada de cualquier droga será responsable de la prominencia de

Incentivo, que convertirá a los estímulos sensoriales relacionados con las drogas en incentivos que atraen la atención y promueven su búsqueda (Berridge y Robinson, 2016).

Una vez que se ha generado la recompensa, se genera un proceso homeostático, el cual busca devolver el equilibrio basal que existía antes de la exposición a la sustancia de abuso. A largo plazo, el abuso del consumo de drogas ocasiona un estado adaptativo en sistemas de retroalimentación que modulan el estrés, estos sistemas son capaces de regular los efectos de las recompensas cerebrales, de este modo, se generan cambios fisiológicos que producen un estado de estrés durante la abstinencia. El eje hipotalámico pituitario-suprarrenal, sistemas emocionales en el cerebro y el sistema nervioso simpático representan a los principales sistemas de retroalimentación, una sobre activación de estos sistemas promueve el mantenimiento de la estabilidad fuera del rango homeostático, y el sistema debe variar todos los parámetros fisiológicos para adaptarlos adecuadamente a las demandas crónicas, a este proceso se le denomina alostasis (Koob y Le Moal, 2001).

A nivel molecular, los cambios en el sistema DAérgico, así como entre sistemas, en conjunto con el sistema del Factor Liberador de Corticotropina (CRF), producen motivación por el consumo de drogas, refiriéndose como motivación al proceso de realizar una tarea organizada (Hebb, 1972). A corto plazo, el consumo de alguna sustancia de abuso produce el incremento en la señalización de DA, la cual es fundamental para promover el refuerzo positivo que se relaciona con efectos hedónicos. Por otro lado, el consumo crónico de drogas produce un refuerzo negativo, que se caracteriza por efectos conductuales como déficits en el aprendizaje, falta de atención y falta de motivación por recompensas naturales, esto es de las principales consecuencias de la disminución en la señalización de DA y por el incremento de la señalización del CRF (George y cols., 2012).

En la dependencia de drogas, existe una gran carga alostatica, que se puede representar como una acumulación a largo plazo de un costo que ocurre al reclutar mecanismos de retroalimentación cuando un organismo es desafiado repetidamente (Koob y Schulkin, 2019), este estado patológico desencadena síntomas de fatiga, alteración del estado de ánimo y retrasos psicomotores durante

la abstinencia (Levy y cols., 2013). Estudios clínicos han demostrado que, después de una exposición prolongada, la abstinencia tanto de cannabis como de alcohol produce un estado hipodopaminérgico en el núcleo estriado, es decir, una reducción en la síntesis de DA (van de Giessen y cols., 2017; Heinz y cols., 2005).

Una de las regiones cerebrales que participa durante la alostasis es la estructura anatómica denominada amígdala extendida, esta región se compone de tres estructuras principales: el núcleo central de la amígdala (CeA) y la amígdala medial (MeA), el núcleo del lecho de las estriás terminales (BNST), y una zona de transición en las porciones posterior y medial del NAcc, esta región envía conexiones hacia el VTA (George y cols., 2012). En modelos animales, la abstinencia después de la exposición prolongada al cannabis o alcohol provocan un incremento en la concentración de CRF en regiones de la amígdala extendida, que se relacionan con efectos aversivos, como el exceso de estrés y un estado emocional negativo (Rodríguez de Fonseca y cols., 1997; de Guglielmo y cols., 2019)

De este modo, el refuerzo positivo que sucedía después de una administración aguda se reduce y, a largo plazo, incrementa el refuerzo negativo, por lo que, se perpetua el ciclo de consumo de drogas. El ciclo de consumo de drogas inicia con el consumo experimental de la droga, que ocasiona una intoxicación aguda, posteriormente se podría desarrollar una abstinencia aguda, sin embargo, este estado es más prominente cuando ya se ha consumido la droga de manera crónica, en un tercer estado la exposición a contextos ambientales relacionados con el consumo de la droga provocará el antojo y deseo por consumirla, por lo que, se promoverá la búsqueda y consumo de la droga (Koob y Le Moal 2001),

A causa del ciclo de consumo de drogas, la exposición prolongada a las sustancias de abuso altera las funciones ejecutivas y cognitivas. La conducta de consumo compulsivo se relaciona con la señalización de glutamato que se origina en la PFC. Las aferencias de la PFC hacia el NAcc son importantes para establecer neuroadaptaciones, como un incremento en la actividad durante la abstinencia a

drogas (Koya y cols., 2009), que promueve la búsqueda y el consumo compulsivo de la droga (Gass y Chandler, 2013). Algunos autores han propuesto que las alteraciones en la función de la PFC desarrollan un síndrome de inhibición de respuesta deteriorada y atribución de prominencia en la adicción (iRISA), por lo que, se promueve una motivación excesiva hacia el consumo de drogas (Goldstein y Volkov, 2011). Se ha demostrado una mayor señalización de glutamato proveniente de la PFC durante la abstinencia en personas expuestas frecuentemente al alcohol o al cannabis además de mostrar alteraciones en esta región, como la disminución del volumen subcortical y defectos en la integridad de la materia blanca y la materia gris. (Mason y cols., 2019; Lees y cols., 2021).

2.1.1 Relevancia y relación entre la drogodependencia de cannabis y alcohol.

El cannabis y el alcohol son las drogas más consumidas entre adolescentes (World Drug Report, 2020). En México, los reportes de la Encuesta Nacional del Consumo de Drogas, Tabaco y Alcohol muestran que el número de personas que alguna vez en la vida consumieron cannabis, entre los 12 y 65 años, incrementó del 3.5% al 8.6% de los años de 2002 al 2016; (Villatoro-Velásquez, 2017a). En el caso del alcohol, se ha observado un incremento en el patrón de consumo excesivo, en personas de 12 a 65 años, de 12.3% a 19.8% entre los años de 2011 al 2016, además, en la ciudad de Puebla, el 1.5% de la población consume diariamente alcohol (Villatoro-Velásquez, 2017b).

La dependencia de cannabis se ha relacionado con problemas psicológicos transitorios y crónicos como: psicosis, ansiedad, depresión y déficits cognitivos (Lowe y cols., 2019). Estos efectos tóxicos se producen a causa del mecanismo de acción del principio activo del cannabis, el Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC), el cual activa parcialmente al receptor cannabinoide tipo 1 (CB1). Por lo tanto, el mecanismo de acción del THC consiste en inhibir la liberación de GABA en las terminales pre sinápticas del VTA, esto induce a la desinhibición de las neuronas DAérgicas de tal manera que, indirectamente incrementa la liberación de DA en el

estriado ventral, neurotransmisor responsable de los efectos reforzantes del cannabis (Bossong y cols., 2009).

El consumo de cannabis a largo plazo ocasiona alteraciones neuroanatómicas, de hecho, las técnicas de neuroimagen muestran un mayor efecto en las regiones de mayor expresión del receptor CB₁ como; el HIPP, la amígdala (AMY), el cerebelo y la corteza prefrontal (PFC) (Lorenzetti y cols, 2016). Estos cambios en la estructura y actividad neuronal podrían ser los responsables de los déficits en la toma de decisiones, velocidad psicomotora, memoria de trabajo y la atención.

Los efectos reforzantes que induce el consumo de alcohol se deben por su interacción con diferentes receptores, tanto inhibitorios como excitatorios, de este modo puede incrementar la liberación de DA en el sistema de recompensa cerebral de manera directa o indirecta (Melis y cols., 2009). El alcohol inhibe la actividad del receptor ionotrópico N-metil-D-Aspartato (NMDA) y, además activa al receptor para ácido γ -amino butírico tipo A (GABA_A), al receptor de glicina (GlyR), al receptor de serotonina tipo 3 (5-HT₃) y al receptor nicotínico de acetilcolina (Vengeliene y cols., 2008).

Existen cuatro fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la dependencia de alcohol, dos de ellos tienen propiedades neuromoduladoras. Los antagonistas opioides (Naltrexona y Nalmefene) reducen los efectos reforzantes del alcohol, pero aceleran los síntomas de abstinencia. Sin embargo, los moduladores alostéricos negativos de receptores de glutamato (Acamprosato) reducen los síntomas de deseo y de búsqueda de la droga. Por último, los inhibidores de la enzima aldehído deshidrogenasa (Disulfiram) promueven síntomas aversivos, al evitar la biotransformación del acetaldehído, un metabolito del etanol (Kranzler y Soyka, 2018).

El consumo de alcohol, incluso en cantidades moderadas, se relaciona con el desarrollo de al menos 60 enfermedades; y su letalidad dependerá de la cantidad, frecuencia y años de consumo (GBD 2016 Alcohol Collaborators, 2018). La enfermedad hepática se encuentra entre las enfermedades con mayor incidencia por el abuso del consumo de alcohol, las cuales pueden desarrollar una encefalopatía y provocar alteraciones en la memoria (Patel y cols., 2018; Cabé y

cols., 2016), por lo que, una de las estrategias para reducir la mortalidad que produce la dependencia del alcohol es la reducción de su consumo.

La principal relación entre estas sustancias depresoras del SNC es la tolerancia cruzada a sus efectos en el rendimiento mental, el desempeño de la atención y el desempeño motor (Jones y Stone, 1970; Manno y cols., 1971; Marks y MacAvoy, 1989). Se ha demostrado neurotoxicidad en el hipocampo (HIPPO) por el consumo de cannabis o alcohol en adolescentes probablemente a la vulnerabilidad de esta región, que es importante para la memoria y, además, estos eventos podrían promover el mantenimiento de su consumo (Medina y cols., 2007).

Por otra parte, se han encontrado resultados controversiales respecto al abuso del consumo de cannabis y alcohol, esto es porque algunos estudios reportan que el consumo de cannabis podría sustituir el consumo de alcohol, como se observó en usuarios de cannabis medicinal. Asimismo, otros reportes muestran un incremento en el consumo de alcohol en personas en abstinencia de cannabis (Reiman, 2009; Schuster y cols., 2021) pero, otros autores han demostrado que el consumo de cannabis también incrementa el consumo de alcohol (Guttmanova y cols., 2021; Subbaraman y cols., 2017). Además, un informe reciente muestra que a las personas que se les diagnóstico trastorno por abuso de alcohol; o a las personas con la comorbilidad de trastorno por abuso de alcohol y cannabis, podrían tener un consumo excesivo de alcohol en los días que también se consume cannabis. Sin embargo, no se observó la misma asociación entre las personas diagnosticadas con trastorno por abuso de cannabis. Por lo que, es importante también conocer la comorbilidad de ambas patologías, que podría ser más incapacitante, crónica y costosa para la sociedad (Metrik y cols., 2018).

2.2. Antecedentes

En los últimos años han incrementado las referencias bibliográficas que relacionan al Cannabidiol (CBD) con los beneficios en la salud. De hecho, se ha propuesto para el uso terapéutico como antiepiléptico, antiinflamatorio, ansiolítico, antidepresivo, antipsicótico y para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Campos

y cols., 2016). Adicionalmente, estudios dan evidencia que el CBD promueve la neurogenesis hipocampal en modelos animales con neurotoxicidad crónica inducida con metanfetamina (Razavi y cols, 2021).

Debido a que las drogodependencias alteran la actividad sináptica que está directamente relacionada con la capacidad del SNC para modificar su estructura y función ante un estímulo externo o interno, se propone al CBD como un fármaco con efectos potenciales sobre la plasticidad sináptica. Por lo tanto, es necesario estudiar los mecanismos que podrían relacionar al CBD con los efectos tóxicos del uso y abuso de alcohol y cannabis sobre la plasticidad neuronal. Además, se requiere del desarrollo de una nueva farmacoterapia que sea efectiva y segura para mantener la abstinencia a largo plazo en la drogodependencia de cannabis y alcohol.

2.2.1 El CBD como tratamiento para la drogodependencia inducida por cannabis y alcohol

El CBD es una molécula de naturaleza terpenofenólica presente en la planta *Cannabis sativa L*, con al menos de otros 100 fitocannabinoides más. El CBD fue aislado y parcialmente caracterizado por dos grupos de investigación (Adams y cols., 1940; Jacob y Todd, 1940). La ausencia de efectos psicotrópicos del CBD, hizo que no se considerara en un inicio como un principio activo de la planta *Cannabis*, del cual se pudieran obtener beneficios terapéuticos.

Recientemente se aprobó por la FDA una forma farmacéutica que contiene como principio activo al CBD, la cual es comercializada por GW pharmaceuticals como Epidiolex®. Se ha demostrado la eficacia y seguridad de Epidiolex en diferentes experimentos preclínicos y clínicos como tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut o al síndrome de Dravet (Silvestro y cols., 2019). Existe una amplia evidencia de los efectos benéficos del CBD sobre los efectos conductuales desadaptativos, como las discinesias inducidas por L-DOPA (Patricio y cols., 2020), así mismo, es capaz de promover neurogénesis e incrementar los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en algunas regiones cerebrales, como el HIPP (Mori y cols., 2017)

2.2.2 Propiedades farmacológicas del CBD.

Los efectos neuromoduladores del CBD en la drogodependencia de cannabis y alcohol podrían ser explicados por su mecanismo de acción dependientes e independientes del sistema endocannabinoide (ECS) (Figura 1). Existen evidencias de que el CBD actúa como modulador alostérico negativo con una concentración efectiva 50 (EC50) baja [100 nM], tanto para el receptor CB1, como para el receptor cannabinoide tipo 2 (CB2) (Lapraire y col., 2015; Martínez-Pinilla y cols., 2017) asimismo, a concentraciones más altas el CBD puede actuar como agonista inverso del receptor CB1 a una EC50 de [4.9 μM] y del receptor CB2 [4.2 μM] (Thomas y cols., 2007). Por otra parte, el CBD es capaz de activar indirectamente a los receptores CB1, ya que puede inhibir con una alta EC50 [28 μM], a la enzima que metaboliza al ligando endógeno del receptor (Bisogno y cols., 2001), la Amida Hidrolasa de Ácidos Grasos (FAAH) que se encarga de degradar principalmente a la Anandamida (AEA) (Scherma y cols., 2019), sin embargo, se debe considerar la interacción de la AEA con otros potenciales receptores neuromoduladores.

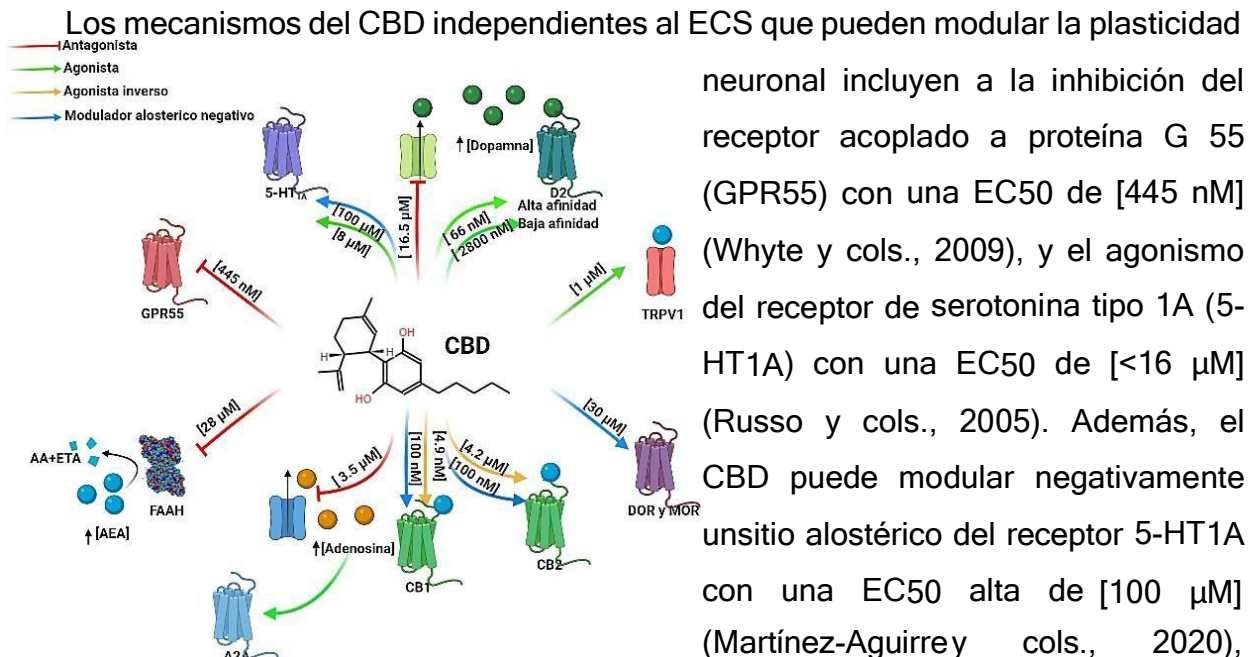


Figura 1.- Principales interacciones farmacológicas del CBD, las cuales podrían estar modulando la plasticidad cerebral. Tomada y modificada de Patricio y cols., 2020.

[1 μM] (De Petrocellis y cols., 2011).

Igualmente, se ha demostrado que el CBD participa en la modulación de receptores muy importantes para el sistema de recompensa cerebral, en cultivos celulares hay evidencia de que el CBD tiene actividad como agonista parcial de los receptores de DA tipo 2 (D₂) con una EC₅₀ de [66 nM] y [2800 nM] para los receptores de alta afinidad y de baja afinidad respectivamente (Seeman, 2016), así mismo, ha demostrado ser modulador alostérico negativo de los receptores Opioides δ y μ (DOR y MOR) con una EC₅₀ de [30 μM] (Kathmann y cols., 2006). Además, el CBD con una EC₅₀ de [3.5 μM] reduce la recaptura de Adenosina y con una EC₅₀ de [16.5 μM] inhibe la recaptura de DA (Pandolfo y cols., 2011), dos moduladores que participan en la plasticidad inducida por drogas.

2.2.3 La plasticidad neuronal que se desarrolla por la drogodependencia de cannabis y alcohol es modulada por el ECS.

La plasticidad neuronal comenzó con la idea de Santiago Ramón y Cajal que consideraba que la información que se almacena en el cerebro requiere de modificaciones en la fuerza de la conexión sináptica entre neuronas, más tarde, se propuso que la potenciación a largo plazo (LTP) es un mecanismo celular que es necesario para la memoria y el aprendizaje (Bliss y Lomo, 1973). La LTP mejora la fuerza sináptica, mientras que a depresión a largo plazo (LTD) la disminuye. La plasticidad neuronal se puede mostrar en dos niveles, a nivel celular se modifica el número y la fuerza de las sinapsis, y, a nivel sistémico se reorganizan las conexiones neuronales y cambian los mapas que las representan (Pearson-Fuhrhop y Cramer, 2010).

En relación a la dependencia de drogas, después de la exposición repetida a una droga se puede desarrollar una prominencia de incentivo a corto plazo, que implica cambios en la eficiencia sináptica entre el VTA y el NAcc. Se ha demostrado que el THC a través de la activación del receptor CB₁ promueve la LTD en las neuronas GABAérgicas que modulan la excitabilidad del VTA. Además, posterior a la exposición repetida a THC se bloquea la producción de LTD inducida por la estimulación de alta frecuencia (HFS) en esta región (Friend y cols., 2017). De otro

modo, el alcohol imposibilita la generación de LTP en neuronas GABAérgicas del VTA, de manera dependiente del MOR, (Guan y Ye, 2010). Los efectos del cannabis y el alcohol en la plasticidad de las neuronas que modulan la excitabilidad del VTA (Figura 2) promoverá más cambios en el sistema mesocorticolímbico de personas susceptibles (Brown y cols., 2011).

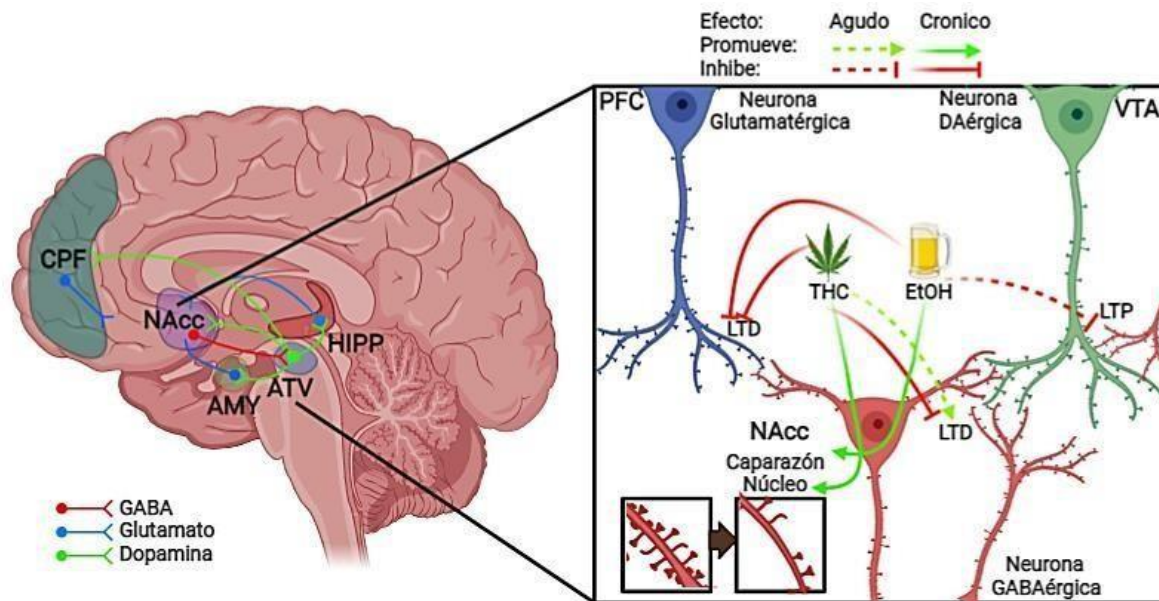


Figura 2.- Efectos del consumo agudo y crónico de Cannabis y Alcohol en la plasticidad sináptica en el NAcc y del VTA

Se han demostrado cambios en la plasticidad estructural a causa del uso prolongado de cannabis y alcohol en el NAcc (Figura 2). En ratas entrenadas para la extinción de la conducta de autoadministración de cannabis se demostró una reducción en el número de espinas dendríticas en la subregión core del NAcc, asimismo, con estudios *ex vivo* se demostró que la capacidad de inducir LTD en las sinapsis excitatorias de esta misma región fue bloqueada (Spencer y cols., 2018). Del mismo modo, el consumo crónico de alcohol demostró alterar la estructura y plasticidad sináptica en la subregión del caparazón (shell) del NAcc, luego de retirar una dieta de alcohol no se observaron cambios. Sin embargo, después de 12 horas de abstinencia se observó la disminución del número de espinas dendríticas largas y delgadas, además, se bloquea la capacidad de inducir LTD en las sinapsis excitatorias del NAcc shell (Spiga y cols., 2014).

En otras regiones que implican al sistema de recompensa cerebral también sufren cambios en su plasticidad. Se ha demostrado que después de la abstinencia al THC se bloquea la capacidad de generar LTP en la subregion del *cornu ammonis* 1 (CA1) del HIPP (Hoffman y cols., 2007), este mismo efecto se observó en modelos animales expuestos crónicamente al alcohol (Tremwel y Hunter, 1994). Ambas sustancias bloquean de manera duradera este tipo de plasticidad sináptica muy importante para el desarrollo de neurogenesis en el HIPP (Avchalumov y Mandyam, 2021)

A nivel genético la plasticidad transcriptómica modifica la expresión de genes en las regiones del sistema mesocorticolímbico, esto contribuye a la reorganización sináptica tanto estructural como funcional (Bali y Kenny, 2019). El NAcc es la primera estructura cerebral que sufre de neuroadaptaciones a causa del consumo crónico de sustancias de abuso, como el cannabis y el alcohol, debido a que existe una sobre activación de los receptores de dopamina tipo 1 (D₁) y de receptores de Glutamato de tipo NMDA, en el estriado ventral. Su señalización converge en rutas bioquímicas como la activación de la proteína quinasa regulada por AMPc (PKA) y la fosforilación de la proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc (CREB), la cual depende de la activación de la kinasa regulada por señal extracelular (ERK) (Valjent y cols., 2001; Misra y Pandey, 2006) y la fosforilación y desfosforilación de la fosfoproteína regulada por DA y AMPc de 32 KD (DARPP-32). Algunos blancos genéticos de CREB son genes de expresión temprana, como c-fos, zif268 y egr, los cuales, codifican factores de transcripción que modifican la expresión genética y la síntesis de proteínas.

Un factor de transcripción que ha sido ampliamente caracterizado en las adicciones es el Δ FosB, una isoforma truncada de FosB que tiene una gran estabilidad y se ha asociado con conductas desadaptativas, como las discinesias inducidas por L-DOPA (Palafox-Sánchez, 2019). La expresión de Δ FosB se distribuye ampliamente en el cerebro, su expresión y acumulación, después de la exposición repetida de alcohol o de cannabis, se mostró en el estriado ventral y dorsal, el HIPP y en la AMY (Li y cols., 2010; Lazenka y cols., 2014).

El sistema endocannabinoide (ECS) podría participar en la modulación de la

plasticidad neuronal que se desarrolla a causa de una drogodependencia, a través de lípidos endocannabinoides (eCB) y su interacción con receptores, que se distribuyen tanto a nivel central como en la periferia. Tanto el receptor CB1 como el receptor CB2 se expresan en las principales regiones cerebrales involucradas con el sistema de recompensa cerebral; el NAcc, el VTA, la AMY y la PFC (Bystrowska y cols., 2018). Se había considerado que el receptor CB2 solo participaba en condiciones patológicas o por lesiones cerebrales (Benito y cols., 2008), sin embargo, se ha considerado su participación en la modulación de la excitabilidad neuronal de regiones como el HIPP y el VTA (Ma y cols., 2019; Kim y Li, 2015).

Se ha demostrado en modelos animales una disminución del receptor CB1 después de la exposición crónica de alcohol y THC. Además, estudios de Tomografía computarizada de alta resolución en consumidores dependientes de cannabis, se asoció de manera negativa la disponibilidad del receptor CB1, en regiones de la AMY, el HIPP, el caudado y el putamen, así como los síntomas de abstinencia a la sustancia de abuso, con el radioligando [^{11}C] OMAR (D'Souza y cols., 2016). Por otra parte, en personas dependientes al alcohol, el uso del radio ligando [^{18}F] FMPEP- d2 y con la técnica de Tomografía por emisión de positrones, se determinó que la capacidad de unión del trazador, en núcleos como la AMY, el HIPP, la PFC y el estriado ventral, se correlacionaba negativamente con los años de abuso de alcohol, sin embargo, la reducción en la disponibilidad del receptor CB1 persistió después de 4 semanas de abstinencia al alcohol (Hirvonen y cols., 2013).

2.3 Justificación

La modulación de la plasticidad cerebral podría ser un mecanismo potencial a través del cual el CBD ayude a mantener la abstinencia prolongada en personas dependientes de cannabis y alcohol, debido a que reduce las neuroadaptaciones que produce el consumo crónico de ambas sustancias de abuso. La reincidencia en el consumo de drogas es debido, en parte, a la incapacidad de producir plasticidad cerebral ante nuevos estímulos por recompensas naturales en las sinapsis excitatorias o inhibitorias del VTA y del NAcc. Esto implica la aparición de efectos negativos durante la abstinencia, también conocidos como refuerzo negativo de la

dependencia de drogas, que se caracterizan por síntomas como falta de motivación, déficits de aprendizaje, depresión y exceso de estrés. Por lo que, la plasticidad cerebral a largo plazo que se ha establecido por el contexto ambiental asociado con el consumo de la droga, que promueve una conducta de antojo y búsqueda de la droga, podría ser susceptible al olvido, ya que el CBD reestablecería la plasticidad cerebral por recompensas naturales. Es por ello que se propone la revisión bibliográfica de estudios que evidencien los efectos del CBD en la función sináptica de personas y modelos animales que han sido expuestos de manera crónica al cannabis o al alcohol.

2.4 Objetivo general

- Encontrar la relación entre el CBD y la modulación de la plasticidad cerebral en la drogodependencia inducida por el cannabis y el alcohol, a través de una búsqueda bibliográfica

2.5 Objetivos específicos

- Buscar y analizar artículos experimentales que demuestren los efectos del CBD en la plasticidad que subyace la drogodependencia de cannabis y de alcohol.
- Identificar y discutir las propuestas de los mecanismos moleculares del CBD para modular la plasticidad neuronal en la drogodependencia de cannabis y alcohol.

2.6 Metodología

Se utilizó la base de datos PubMed, que es una plataforma de acceso abierto, para la recolección de artículos experimentales. Su principal uso es para apoyar la búsqueda de literatura sobre investigaciones biomédicas y de ciencias experimentales. Se realizó la búsqueda sistemática de los artículos publicados desde enero del año 2000 hasta el mes de enero del año 2022 en la página principal de PubMed, con las siguientes palabras clave para cannabis: “Cannabidiol treatment in cannabis dependence”. Y para alcohol: “Cannabidiol treatment in alcohol dependence”. Se eligieron las anteriores palabras clave basándose en los títulos de los principales estudios recopilados sobre el potencial del CBD modulando la actividad sináptica en modelos animales de adicciones. La lista de referencia de los estudios relevantes o revisiones, fueron examinadas con el propósito de identificar más estudios.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión; (1) estudios experimentales

con modelos animales expuestos a cannabis o al alcohol de manera crónica, (2) ensayos clínicos que hayan reclutado a usuarios de cannabis o de alcohol, (3) investigaciones que evalúen la administración, ya sea aguda o crónica, del CBD y (4) experimentos que reporten cambios en marcadores bioquímicos, así como, electrofisiológicos, que se relacionen con la plasticidad neuronal. Los criterios de exclusión fueron; (1) artículos que no sean experimentales, (2) estudios donde se usen biomodelos o personas sin exposición previa al cannabis o al alcohol (3) y experimentos que evalúen la combinación de CBD+THC como terapia de remplazo.

3.1 Resultados

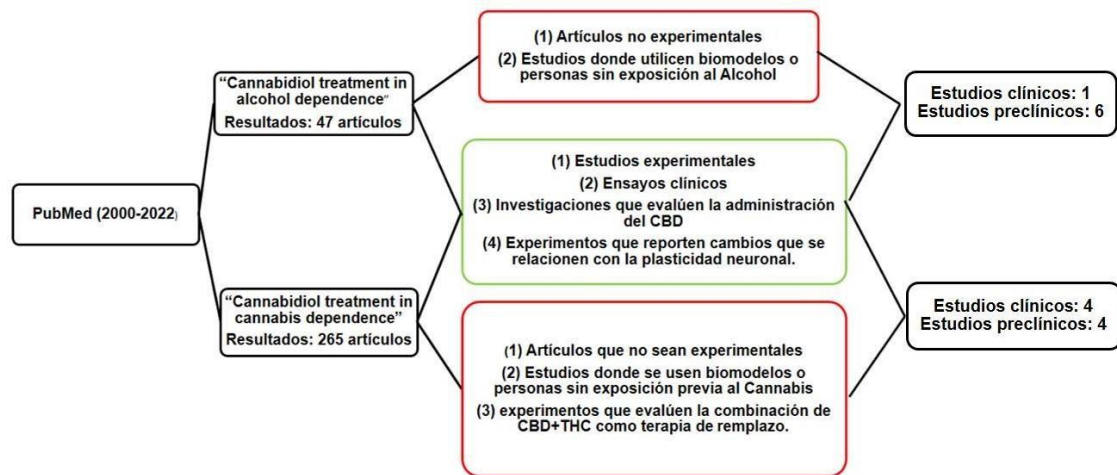


Figura 2.-Diagrama que representa de qué modo fueron obtenidos y seleccionados los artículos experimentales que se relacionaron con los efectos del CBD sobre la actividad sináptica en la drogodependencia de cannabis y alcohol.

La búsqueda de las palabras clave “Cannabidiol in Cannabis dependence” y “Cannabidiol in Alcohol dependence” hasta el mes de enero del 2022 dieron como resultado 265 y 47 artículos respectivamente (Figura 2). Del total de los resultados, relacionados con la búsqueda de dependencia de cannabis, solo cuatro estudios clínicos cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales uno fue un ensayo aleatorizado controlado con placebo que determinó la dosis eficaz de CBD para reducir el consumo de cannabis; los tres restantes fueron ensayos exploratorios, dos de estos ensayos exploratorios fueron evaluaciones conductuales, y un artículo evaluó por medio de técnicas de neuroimagen con resonancia magnética

estructural. Los artículos de estudios preclínicos que se consideraron para el presente trabajo fueron cuatro, de los cuales dos evaluaron la conducta de abstinencia a cannabinoides, otro evaluó la conducta de aversión de lugar condicionada y el último estudio evaluó la discriminación de drogas. No fueron considerados aquellos estudios que evaluaron la coadministración de THC+CBD como una terapia de reemplazo, ya que no se le podrían atribuir los beneficios al CBD.

Por otro lado, del total de resultados relacionados con la búsqueda de dependencia de alcohol solo un artículo fue ensayo clínico y cumplió con los criterios preestablecidos, el cual, con ayuda de un autoinforme de consumo, se evaluaron algunas variables del consumo de alcohol. Los estudios preclínicos relacionados con la dependencia de alcohol que cumplieron los criterios de inclusión fueron seis, de los cuales un artículo evaluó la conducta de sensibilización locomotora, tres evaluaron la conducta de autoadministración con diferentes paradigmas, uno evaluó tanto la conducta de autoadministración, como la reinstalación de la autoadministración, y un último artículo evaluó la reinstalación de la autoadministración, así como, la conducta compulsiva.

A continuación, se describirá brevemente los resultados más relevantes que se relacionan con los efectos del CBD sobre la plasticidad inducida por la drogodependencia y las principales características de la metodología utilizada en cada estudio, resumiendo esta información en tablas para cada sustancia de abuso, tanto a nivel clínico como a nivel preclínico.

3.1.1 Efectos del CBD sobre la actividad sináptica en personas con exposición prolongada al cannabis

Las investigaciones de Morgan y cols., (2010a) fueron las primeras en encontrar evidencia de que los participantes que consumían Cannabis con un alto porcentaje de CBD presentan un menor sesgo de atención. De este modo el CBD podría estar modulando de manera aguda tanto el deseo, como el agrado hacia el consumo de cannabis, sin afectar la sensación de euforia generada por los efectos del THC. De toda la población de participantes, los cuales debían consumir cannabis por al

menos una vez al mes durante el último año, se tomó una muestra, de 0.3 g., del cannabis que consumían durante el experimento, luego, se determinó la concentración de THC y CBD, en porcentaje de materia seca. De este modo, los participantes fueron agrupados en tertiles, y los integrantes del tercil inferior, con un porcentaje bajo de CBD [0.14 %], y los del tercil superior, que poseían un alto porcentaje de CBD [2.54 %], fueron evaluados

Los consumidores debían elegir rápidamente la posición del estímulo relacionado con el cannabis, este procesamiento inconsciente de estímulos relacionados con la sustancia de abuso refleja la prominencia de incentivo, que en las personas dependientes de cannabis desencadena la búsqueda y el deseo de consumir la sustancia al presentar señales relacionadas con su consumo, (Robinson y Berridge, 2008).

Los resultados demostraron que el sesgo de atención en ambos grupos de participantes el día que no estaban intoxicados, sin embargo, el día intoxicado solo los participantes que consumían cannabis con un bajo porcentaje de CBD mostraron un sesgo de atención a los estímulos relacionados con la sustancia de abuso, por lo que, el alto porcentaje de CBD en el cannabis, del segundo grupo experimental, los protegió del sesgo de atención que induce el abuso del consumo de cannabis. La tarea de clasificación de imágenes demostró que el grupo de consumidores con un alto porcentaje de CBD dieron una menor calificación de agrado a los estímulos relacionados con el cannabis, en comparación con el grupo con un bajo porcentaje de CBD.

Los trabajos realizados por Lawn y cols., (2016) demostraron que el CBD modera parcialmente los efectos del consumo de cannabis en la motivación, esto al comparar la administración aguda de 3 diferentes tratamientos, con ayuda de un vaporizador; 1) 8 mg de THC (Cann-CBD), 2) 8 mg de THC y 10 mg de CBD (Cann+CBD), 3) Placebo. Este ensayo clínico exploratorio tenía por objetivo determinar los efectos de la administración aguda de cannabis con CBD y cannabis sin CBD en la prueba de gasto de esfuerzo para recompensa (por las siglas en inglés, EEfRT). Cabe destacar que existen algunas variaciones entre los protocolos de esta prueba y la original.

Los autores habían hipotetizado que la administración de 8 mg de THC (Cann-CBD) reduciría la motivación por obtener la recompensa monetaria y que la administración de Cann+CBD podría reducir la falta de motivación del THC por la presencia del CBD. Los resultados no demostraron una completa concordancia con la hipótesis, ya que la administración aguda de Cann-CBD conduce a un estado de falta de motivación transitoria, pero, la administración de Cann+CBD no revirtió completamente estos efectos, se encontró una alteración, ocasionada por el CBD, en la interacción que pudo tener el THC con el valor esperado de la recompensa, esto en las pruebas de baja probabilidad. Los resultados pueden ser ambiguos ya que solo se puede afirmar que la presencia de CBD en el cannabis hizo que el comportamiento fuera más parecido al placebo en el valor esperado, así que no hay manera de asegurar si realmente el tratamiento Cann-CBD se recuperó de la falta de motivación, mientras que Cann+CBD no lo hizo.

Una evidencia relevante sobre los efectos del CBD en la plasticidad estructural fueron los estudios de resonancia magnética estructural llevados a cabo por Beale y cols., (2016), en donde se demostró que el tratamiento crónico (10 semanas) de CBD (200 mg) incrementa el volumen del complejo subicular de los participantes que eran consumidores habituales de cannabis. Además, al agrupar a los participantes en consumidores recreacionales y consumidores diarios, se observó un marcado incremento del volumen del presubiculo izquierdo y la región CA1 de HIPP derecho en los consumidores diarios. Cabe mencionar que los participantes no buscaban tratamiento para dejar de consumir cannabis, y se les indicó que consumieran cannabis como habitualmente lo hacían, por lo que, no existió una reducción del consumo de cannabis a causa de la administración de CBD, sin embargo, se observó una reducción de los síntomas de depresión, evaluado con el Inventario de Depresión de Beck (Beale y cols, 2018).

Tabla 1.- Efectos del CBD sobre la actividad sináptica en personas con consumo prolongado de cannabis.					
Edad y número de participantes	Evaluaciones conductuales	Tratamiento	Régimen de tratamiento	Resultados	Autor

16 a 24 años n=94.	Prueba de sonda de puntos (dot-probe) Tarea de calificación de imágenes (Picture-rating)	Cannabis con un alto porcentaje de CBD (2.64%), INH. (n=31)	1-5 min antes de las evaluaciones conductuales.	↓ Sesgo de atención.	(Morgan y cols., 2010a)
18 a 70 años n=17.	Gasto de esfuerzo para la tarea de recompensa (EEfRT) Tarea de calificación de imágenes (Picture-rating)	Cannabis con CBD (Cann + CBD) (8 mg de THC y 10 mg de CBD), INH.	Se administraron antes de las evaluaciones y 90 min. después de la primer administración.	↓ efectos del THC en el valor esperado.	(Lawn y cols., 2016)
18 a 55 años n=18.	Resonancia magnética estructural. Inventario de Depresión de Beck. Inventario de Ansiedad de Beck.	CBD (200 mg), CP.	2 CP de 50 mg cada a 12 h. durante 10 semanas.	↑ volumen del complejo subicular izquierdo ↑ volumen del presubículo izquierdo y la región CA1 del HIPP derecho en consumidores habituales.	(Beale y cols., 2018)
16 a 60 años n=82.	Índice de calidad de sueño de Pittsburgh. Inventario de Depresión de Beck. Inventario de Ansiedad de Beck.	a) CBD (200 mg), CP.(descartado) b) CBD (400 mg),CP. c) CBD (800 mg),CP.	2 CP de 50 mg, 100 mg y 200 mg respectivamente, dos veces al día durante cuatro semanas.	↑ días de abstinencia.	(Freeman y cols., 2020)

Los autores de este estudio de etiqueta abierta relacionaron el incremento de volumen del presubículo izquierdo con los efectos antipsicóticos que ha demostrado el CBD, ya que en pacientes con un primer episodio de psicosis que recibieron un tratamiento a largo plazo (12 semanas) con antipsicóticos se observó un incremento en el volumen subicular (Rhindress y cols., 2017). Por otro lado, el incremento del volumen de la región CA1 se considera importante para la reducción de síntomas depresivos, así como, en la mejora de las funciones cognitivas en los consumidores (Beale y cols., 2018; Solowij y cols., 2018), de este modo, el CBD podría estar reestableciendo la plasticidad estructural en estas regiones cerebrales.

Recientemente han sido publicados los resultados del primer ensayo clínico fase II

aleatorizado controlado con placebo, que evalúa que dosis de CBD (200, 400 o 600 mg) puede ser más útil como tratamiento para reducir el consumo de cannabis. Si bien no se realizó ninguna prueba que se relacione con los efectos del CBD sobre la actividad sináptica en la dependencia del cannabis, se informaron reducciones en los índices de depresión y ansiedad, evaluados por el inventario de Beck. Cabe destacar que los participantes también recibieron seis sesiones de entrevistas motivacionales como ayuda psicológica, la cual por si sola ha demostrado reducir el consumo de cannabis en algunos ensayos aleatorizados (Gates y cols., 2016). Debido a que el estudio realizó un análisis bayesiano, que permite interrumpir algún nivel de dosis si la eficacia no es suficiente, fue descartada la dosis de 200 mg en una etapa temprana. Los resultados demostraron que el CBD es seguro y más efectivo que el placebo en la reducción del consumo de Cannabis a dosis de 400 y 800 mg (Freeman y cols., 2021).

El consumo de cannabis fue medido con muestras de orina, en las cuales se detectaba, con ayuda de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem, al metabolito del THC, el THC-COOH, en proporción con las concentraciones de creatinina, además se realizó un auto informe sobre los días de abstinencia a la semana, ambas variables han sido relacionadas con la gravedad del trastorno por abuso de cannabis (Curran y cols., 2019). Debido a que este estudio no proporcionó resultados conductuales, más que de los días en los cuales se estuvo en abstinencia, no se puede inferir un cambio en la plasticidad sináptica inducida por la drogodependencia de cannabis.

Estudios que se relacionan indirectamente con la eficacia del CBD como modulador de la actividad sináptica en la drogodependencia de cannabis han mostrado que el CBD es capaz de reducir los déficits en el lenguaje, aprendizaje y memoria inducidos por el THC, así como de los efectos psicóticos (Morgan y cols., 2010b; 2012; 2018). Se requiere a evaluación de su eficacia a largo plazo, con un mayor número de participantes y principalmente con técnicas que ayuden a evaluar de qué modo el CBD modula los procesos plásticos que desencadena la dependencia de cannabis.

3.1.2 Efectos del CBD sobre la actividad sináptica de modelos animales con exposición prolongada al cannabis

La autoadministración de sustancias de abuso es una conducta que comparten los humanos y los modelos animales, sin embargo, para el caso del cannabis existen datos contradictorios. Después del aislamiento y caracterización del THC, principal componente psicomimético del cannabis (Gaoni y Mechoulam, 1964), los esfuerzos por desarrollar un modelo animal que se autoadministró este fitocannabinoide fueron infructuosos (Panlilio y Justinova, 2018). Pero, el desarrollo de agonistas sintéticos de los receptores cannabinoides (Martellota y cols., 1998), así como, el desarrollo de nuevas metodologías de autoadministración de THC (Spencer y cols., 2018), han permitido establecer biomodelos que representen la conducta de abuso de cannabis. A causa de estas limitaciones, el conocimiento sobre los efectos del CBD sobre la actividad sináptica en modelos animales expuestos crónicamente al cannabis, o a su componente activo, el THC, son escasos.

Los experimentos llevados a cabo por Vann y cols., (2008) demostraron una reducción de la conducta de preferencia de aversión condicionada (CPA) inducida por el THC, utilizando dos dosis altas de CBD (1 y 10 mg/kg), las cuales fueron probadas en biomodelos que recibieron 0.1 y 1 mg/kg de THC respectivamente. El modelo experimental de CPA no difiere mucho del modelo de preferencial de lugar condicionada (CPP), en ambos paradigmas el modelo es entrenado para que explore dos compartimentos, antes de emparejar cada compartimento con la droga que se evaluara o con un vehículo, de este modo el biomodelo realiza un aprendizaje asociativo entre la sustancia administrada y el lugar en donde se recibió. En la fase de evaluación se determina si el animal prefiere el lugar en donde se administró la droga es porque desarrollo una CPP, pero, si evita el compartimento emparejado con la droga indica que ha desarrollado una CPA. Los resultados mostraron que la administración aguda del CBD reduce los efectos aversivos del THC, si es administrado a concentraciones 10 veces mayores que las de THC (Vann y cols., 2008).

Una investigación en monos Rhesus demostró que el CBD mejora los efectos

discriminativos inducidos por el THC en la conducta de discriminación de drogas. La evaluación de la discriminación de drogas es muy semejante a la conducta de autoadministración operante. En la fase de evaluación se administraron dosis crecientes del CBD (0.1 a 32 mg/kg) previamente a la exposición del modelo a la cámara de discriminación de drogas. Los resultados mostraron que el CBD mejora

Tabla 2.- Efectos del CBD sobre la actividad sináptica en modelos animales con consumo prolongado de cannabis.

Especie	Evaluaciones conductuales y pruebas moleculares	Características del tratamiento (Dosis y vía de administración)	Régimen de administración	Resultados	Autor
Ratones macho ICR	Paradigma de Preferencia de Lugar Condicionada / Aversión (CPP/A). Discriminación de droga.	a) CBD (1 mg/kg), IP. b) CBD (10 mg/kg), IP.	Se administró antes de ingresar al biomodelo a la cámara de condicionamiento de lugar.	a) y b) ↓ CPA.	Vann y col., 2008
Monos Rhesus macho y hembra	Discriminación de droga	CBD (0.1 a 32 mg/kg), IP.	Administración aguda antes de la evaluación conductual.	↑ la discriminación de droga.	McMahon, 2016
Ratones C57BL/6 J	Síntomas de abstinencia. Evaluación de la actividad motora. Caja claro-oscuro. RT-PCR	a) CBD (5 mg/kg), IP. b) CBD (10 mg/kg), IP. c) CBD (20 mg/kg), IP.	90 min. antes de las evaluaciones conductuales.	a), b) y c) ↓ síntomas somáticos. a) y b) ↓ <i>Oprm1</i> y <i>CNR1</i> en el NAcc. c) ↑ <i>TH</i> en el VTA, y <i>CNR2</i> en el NAcc. c) ↓ <i>CNR1</i> y <i>Oprm1</i> en el NAcc.	Navarrete y cols., 2018
Ratones C57Bl6	Síntomas de abstinencia, Evaluación de la actividad motora Laberinto de cruz elevado	CBD (20 mg/kg), IP.	Se administró cada 12 h. durante 4.5 días.	↑ el tiempo en los brazos abiertos.	Myers y cols., 2019

la discriminación de drogas a dosis altas (30 mg/kg), un efecto que fue similar con el agonista del receptor 5-HT_{1A} (8-OH DPAT) (McMahon y cols., 2016). Otro estudio evaluó los efectos del CBD durante la abstinencia a cannabinoides espontánea, usando la administración de un cannabinoide sintético (CP-55,940). Al día siguiente de la última administración del agonista cannabinoide se evaluaron los efectos de la administración de CBD (5, 10 y 20 mg/kg) en la actividad motora y síntomas de abstinencia, De este modo la contabilización de bipedestaciones,

acicalamientos frotamientos y saltos indican la severidad de los síntomas de abstinencia inducida por cannabinoides, asimismo, fue evaluada la conducta de ansiedad con la prueba de la caja clara-oscuro. Los autores de esta investigación también realizaron la determinación de los cambios en la expresión génica, a través de la técnica molecular de Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), la cual permite conocer los cambios en la expresión genética en tiempo real (Navarrete y cols., 2018).

Las evaluaciones de la actividad motora y la temperatura rectal durante la administración de CP-55,940 mostraron el desarrollo de tolerancia a su efecto hipo locomotor e hipotérmico. Durante la evaluación de la expresión de los síntomas de abstinencia el CBD demostró bloquear el incremento en la distancia recorrida (20 mg/kg), las bipedestaciones (5, 10 y 20 mg/kg), frotamientos (10 y 20 mg/kg) y saltos (5, 10 y 20 mg/kg), del mismo modo aumenta el número de acicalamientos (20 mg/kg) que había sido reducido por la abstinencia a cannabinoides. En la conducta evaluada en la caja clara-oscuro, el CBD (5, 10 y 20 mg/kg) provocó una mayor estancia en la caja clara, lo que demuestra un efecto ansiolítico durante la abstinencia de cannabinoides. Por último, las determinaciones con RT-PCR demostraron revertir la reducción relativa de la expresión de los genes que expresan a la TH (*TH*) en el VTA y que expresan al receptor CB₂ (*CNR2*) en el NAcc (20 mg/kg), asimismo, redujo el incremento en la expresión de genes que codifican al MOR y al receptor CB₁ (*Oprm1* y *CNR1*) (5, 10 y 20 mg/kg) en el NAcc (Navarrete y cols., 2018).

Un estudio similar no mostro efectos benéficos del CBD en un modelo de abstinencia a cannabinoides precipitada. Este modelo consiste en la administración de un agonista del receptor CB₁ cada 12 horas durante un periodo menor de tiempo (4.5 días), para posteriormente administrar el antagonista del receptor CB₁, SR144716 (10 mg/kg), que promueva la presentación abrupta de síntomas de abstinencia. A diferencia del anterior estudio, la administración de CBD (20 mg/kg) fue junto con los agonistas del receptor CB₁, tanto THC (20 mg/kg) como WIN55,212, por lo que, se realizó un total de 9 administraciones de CBD durante los 4.5 días que también se administró THC o WIN55,212.

Los resultados obtenidos no mostraron ningún efecto del CBD en los síntomas somáticos evaluados (rascarse, bipedestaciones, giros de la cabeza y temblor de patas). Sin embargo, evaluaciones en el laberinto en cruz elevado mostraron que los biomodelos tratados con CBD y un antagonista del receptor 5-HT_{1A} (WAY100635) pasaban más tiempo en los brazos abiertos, que indica menores rasgos de ansiedad, en comparación con los animales tratados con el antagonista de CB₁, del receptor TRPV1 (Capsazepina) y del receptor de adenosina tipo 2A (SCH 58261) (Myers y cols., 2019).

3.1.3 Efectos del CBD sobre la actividad sináptica en personas con exposición prolongada al alcohol.

Recientemente fueron publicados los resultados de un ensayo clínico exploratorio, en el cual se evaluó la administración de tres diferentes variedades de cannabis en la cantidad de alcohol consumido, una de las variedades de cannabis evaluada tenía un alto porcentaje de CBD (23%). Los resultados demostraron que solo la variedad de cannabis con alto porcentaje de CBD fue capaz de reducir el porcentaje de días que se usó el cannabis en conjunto del consumo de alcohol, el porcentaje de días de uso de alcohol y el número de tragos que se bebieron en cada sesión de consumo (Karoly y cols., 2021). Desafortunadamente no evaluaron ningún marcador relacionado con la actividad sináptica, por lo que, su relevancia es limitada con respecto al objetivo del presente trabajo.

3.1.4 Efectos del CBD sobre la actividad sináptica en modelos animales con exposición prolongada al alcohol

Tabla 3.- Efectos del CBD sobre la actividad sináptica en modelos animales con consumo prolongado de alcohol.

Especie	Evaluaciones conductuales y pruebas moleculares	Características del tratamiento (Dosis y vía de administración)	Régimen de administración	Resultados	Autor
Ratones DBA/2.	Sensibilización motora inducida por alcohol.	a) CBD (2.5 mg/kg), IP. b) CBD (5 mg/kg), IP. c) CBD (10 mg/kg) IP. d) CBD (50 mg/kg) IP.	4 días de administración consecutivos.	a), b), c) y d) no produjeron cambios en la sensibilización motora.	(Filev y cols., 2017)
Ratones C57BL/6 J.	Two bottle choice. Autoadministración operante. Reinstalación inducida por el contexto. RT-PCR.	a) CBD (30 mg/kg/día), SC. b) CBD (60 y 120 mg/kg), IP. c) CBD (30, 60 y 90 mg/kg), IP.	a) Administración después de FR1. b) Se administró cada dosis el primer y segundo día de evaluación respectivamente. c) Se administraron consecutivamente durante 16 días.	c) ↓ el consumo y la preferencia por el alcohol. a) ↓ la autoadministración operante de alcohol. a) ↓ la reinstalación inducida por el contexto. b) ↓ TH en el VTA, CNR1 y GPR55 en el NAcc. c) ↑ CNR2. en el NAcc, a) ↓ TH en el VTA y Oprm1, CNR1 y GPR55 en el NAcc. a) ↑ CNR2 en el NAcc	(Viudez-Martínez y cols., 2018)
Ratas Long Evans.	Reinstalación inducida por el contexto y estrés. Laberinto en cruz elevado. Descuento por retraso.	CBD [15 mg/kg], SC.	Se administró una vez al día durante 7 días consecutivos después de la fase habituación del tratamiento.	↓ reinstalación inducida por el contexto y estrés. ↑ tiempo en los brazos abiertos, incluso si no fueron expuestos al Alcohol. ↓ efectos del alcohol en el modelo de descuento por retraso.	(González-Cuevas y cols., 2018)

Ratones C57BL/6 J.	Autoadministración operante de alcohol. RT-PCR.	CBD (20 mg/kg/día), SC.	Una administración el día después de la estabilización de FR1, 90 min. antes de la evolución de FR1.	↓ condicionamiento operante ↓ BP en PR. ↓ TH en el VTA, y su combinación con NTX provocó un efecto más robusto. ↓ <i>Oprm1</i> en el NAcc. ↓ <i>5-HT1A</i> en el DR. Se revierten los efectos del CBD + NTX con un antagonista del receptor 5-HT _{1A} .	(Viudez-Martínez y cols., 2018)
Ratones macho y hembra C57BL/6 J.	Drinking in the dark. RT-PCR.	a) CBD (15 mg/kg), IP. b) CBD (30 mg/kg), IP. c) CBD (60 mg/kg), IP. CBD (90 mg/kg) IP.	a), b), c) y d) administración el día 4 en la semana 3 de entrenamiento. a), b), c) y d) administración del día uno al cuatro durante la semana 4 de entrenamiento.	b) y c) ↓ el consumo de alcohol solo en ratones macho. d) ↓ el consumo de alcohol tanto en ratones macho como hembras. d) ↓ el consumo de alcohol tanto en ratones macho como hembras. c) ↓ TH en el VTA y <i>Oprm1</i> en el NAcc de ratones macho. b) y c) ↓ <i>CNR1</i> en el NAcc de los ratones macho.	(Viudez-Martínez y cols., 2019)
Ratas sP macho.	Autoadministración operante de Alcohol	a) CBD (6.25 mg/kg), IP. c) CBD (12.5mg/kg), IP. CBD (25 mg/kg), IP. d) CBD (50 mg/kg), IP. CBD (100 mg/kg), IP	Administración 30 min. antes de la evaluación conductual.	a), d) y e) ↓ la cantidad de alcohol consumida en la	(Maccioni y cols., 2021)

Los experimentos realizados por Filev y cols., (2017) no mostraron efectos de la administración continua de CBD en la sensibilización motora que produce el consumo de alcohol en ratas. Luego de la fase de adquisición se administró el CBD durante cuatro días consecutivos, al siguiente día se evaluó la expresión de la sensibilización motora inducida por el alcohol. La sensibilización locomotora es un efecto que produce el alcohol en la actividad sináptica del NAcc, representa la prominencia de incentivo que desencadena la administración repetida de la sustancia de abuso y aumenta la autoadministración de alcohol en modelos animales (Abrahamo y cols., 2013). De este modo, se demostró que dosis bajas de CBD (2.5 mg/kg) no modifican la sensibilización motora inducida por el alcohol, incluso, si se administran dosis más altas de CBD (50 mg/kg) no se demostró ninguna alteración de esta conducta (Datos no mostrados) (Filev y cols., 2017)

En otros estudios se demostró que la administración de dosis crecientes de CBD (30, 60 y 90 mg/kg) durante 16 días reduce el consumo voluntario y la preferencia de alcohol, en el paradigma de elección de dos botes (two bottle choice). Si bien los autores consideran una reducción significativa del consumo de alcohol desde el inicio del tratamiento con CBD, el primer día de evaluación no se observó gráficamente una diferencia entre el grupo que recibió el CBD y el que no lo hizo. Además, se encontró una mayor reducción del consumo de alcohol los días que recibieron la dosis más alta de CBD (90 mg/kg), sin embargo, también puede reflejar una acumulación de dosis, así como en muestras de cerebro de rata luego de la administración oral de CBD (Hložek y cols., 2017). Después de los experimentos conductuales se determinó que la administración continua de CBD a estas dosis revirtió el incremento en la expresión relativa de *TH* en el VTA, del mismo modo, en el NAcc redujo el aumento de la expresión de *Oprm1*, *CNR1* y *GPR55*, además, aumento el nivel de expresión de *CNR2* en el NAcc (Viudez-Martínez y cols., 2018a). En la misma publicación se evaluó, en el paradigma de autoadministración operante de alcohol, una forma farmacéutica de liberación prolongada (14 días) de CBD (30 mg/kg/día), la cual se administró por vía subcutánea (SC). Una sola aplicación SC de CBD reduce el número de presiones de la palanca activa y consecuentemente la cantidad de alcohol consumido tanto en la fase de relación fija 1 y relación fija 3

(FR1 y FR3), del mismo modo se disminuyó el punto de corte (BP) en la fase de relación progresiva (PR), lo que indica una reducción en la motivación por consumir alcohol, además, redujo tanto la expresión relativa de *TH* en el VTA, como de *Oprm1*, *CNR1* y *GPR55* en el NAcc, de mismo modo, se encontró un incremento de la expresión de *CNR2* en el NAcc (Viudez-Martínez y cols, 2018a).

Otra de las conductas evaluadas en estos experimentos fue la recaída inducida por alcohol y los efectos que genera la administración de dos dosis continuas de CBD (60 y 90 mg/kg), este paradigma consta de dos periodos de privación de las sesiones de autoadministración antes de una fase de extinción de cinco días. Durante la fase de reinstalación el primer y segundo día se administró el CBD y se observó hasta el tercer día de evaluación una reducción en el número de presiones de la palanca, así como, una disminución del alcohol consumido (Viudez-Martínez y cols., 2018a).

Un grupo de trabajo diferente realizó experimentos similares, usando una administración continua (siete días) de CBD (15 mg/kg) de liberación prolongada, en este caso, se utilizaron ratas Wistar macho para evaluar la reinstalación inducida por el contexto y por el estrés de la autoadministración operante de alcohol, en comparación con el protocolo desarrollado por Viudez-Martínez y cols., (2018a) los biomodelos solo pasaron 30 minutos en las cámaras de condicionamiento operante y se entregaba 0.1 mL de solución de alcohol (10%), además, un estímulo olfativo indicaba la disponibilidad de alcohol y era combinado con una señal de ruido blanco.

Los resultados mostraron una reducción de la reinstalación inducida por la señal olfativa en la autoadministración operante de alcohol con la primera dosis de CBD, este mismo efecto se observó el día cuatro y siete de tratamiento, esta conducta perduró hasta 138 días después del tratamiento. Del mismo modo, el CBD redujo la reinstalación inducida por la administración de yohimbina (1.25 mg/kg) en la autoadministración operante de alcohol los días 1, 4 y 7 de tratamiento, y este efecto permaneció hasta 138 días después. Para corroborar los resultados de la reinstalación inducida por el estresor yohimbina se compararon los resultados con el estrés que induce un shock eléctrico en los pies (footshock) del biomodelo el día 7 de tratamiento de CBD, se observó una mayor reinstalación de la conducta con el

estresor de choque eléctrico, sin embargo, el CBD también disminuyó la reinstalación inducido por el estresor físico (Gonzales-Cuevas y cols., 2018).

Otra de los resultados mostrados por este estudio fue que el CBD reduce la ansiedad inducida por alcohol evaluada en el laberinto elevado en cruz, además, se realizó una prueba conductual conocida como descuento por retraso, en la cual el biomodelo lleva un control de peso (85-90%) y es expuesto a dos orificios, en donde al colocar su nariz se entregara una recompensa alimentaria inmediata y pequeña, en el otro orificio se entrega una mayor cantidad de comida, pero, con un retraso de tiempo de entrega, el cual aumenta progresivamente por cada intento. En el paradigma de descuento por retraso se evalúa la impulsividad, que se demuestra si el modelo animal disminuye su preferencia por la recompensa con retraso conforme incrementa el tiempo de demora. Se demostró que la administración de CBD reduce la conducta compulsiva inducida por la exposición a alcohol (Gonzales-Cuevas y cols., 2018).

Otra publicación ha demostrado un efecto sinérgico entre el CBD y la Naltrexona (NTX) en la conducta de autoadministración operante de alcohol. Una sola administración subcutánea de la formulación de liberación controlada de CBD (20 mg/kg/día) o la administración de dosis diarias y continuas de NTX (0.7 mg/kg) por vía oral (VO) y su combinación fueron eficaces para reducir el consumo de alcohol en la fase de FR1, por otro lado, solo la coadministración de CBD + NTX pudo disminuir el consumo de alcohol durante la fase de FR3, así mismo, solo esta combinación redujo el BP en la fase de PR. También con ayuda de la técnica RT-PCR se demostró que el CBD revertía el incremento en la expresión relativa e *TH* en el VTA, este efecto fue más robusto con la coadministración de CBD + NTX, así mismo el CBD solo y en combinación con NTX pudo reducir la expresión del gen que codifica al receptor 5-HT_{1A} (*5-HT_{1A}*) en el núcleo del rafe dorsal (DR), pero, la NTX no alteró su expresión, por lo que este efecto se atribuye solamente al CBD, por otro lado, solo la combinación de CBD + NTX logró reducir el incremento en la expresión de *Oprm1* en el NAcc (Viudez-Martínez y cols., 2018b).

El núcleo DR ha mostrado contribuir, por su señalización glutamatérgica, a potenciar el refuerzo de algunas drogas, de otro modo, su señalización de 5-HT reduce las

conductas compulsivas y promueve la espera de recompensas retrasadas (Luo y cols., 2015). Por lo que, se evaluó que efecto podría tener el bloqueo del receptor 5-HT_{1A} en los resultados obtenidos con la coadministración de CBD + NTX en la autoadministración operante de alcohol, para esto fue administrado 2 horas antes de cada ensayo el antagonista del receptor 5-HT_{1A} WAY100635 (WAY) (0.3 mg/kg), los resultados mostraron que la reducción del consumo operante de Alcohol por la combinación de CBD + NTX dependen en gran medida del receptor 5-HT_{1A}, ya que el bloqueo de este receptor revirtió los efectos de la coadministración de CBD + NTX (Viudez-Martínez y cols., 2018b).

En otro estudio más se evaluó si el tratamiento con CBD tiene la misma efectividad reduciendo el consumo de alcohol en ratones macho y hembras, en este caso se utilizó el paradigma de bebiendo en la oscuridad (drinking in the dark) con diferentes dosis y regímenes de tratamiento. Se observó que la administración repetida de CBD a dosis de (30 y 60 mg/kg) durante cuatro días fueron efectivas para reducir el consumo de alcohol solo en ratones macho el día cuatro de evaluación, en el cual se les otorga más tiempo a los modelos animales para consumir alcohol (4 horas), esto podría indicar una acumulación de dosis, ya que los primeros tres días de tratamiento no se observó una reducción del consumo de alcohol significativa. En estos mismos grupos experimentales se determinó que la administración repetida de CBD (60 mg/kg) reduce a expresión relativa de *TH* en el VTA y de *Oprm1* en el NAcc de ratones macho, asimismo las dosis de CBD (30 y 60 mg/kg) administradas repetidamente redujeron la expresión de *CNR1* en el NAcc de los ratones macho (Viudez-Martínez y cols., 2020).

Por otro lado, la administración aguda de CBD (15, 30 y 60 mg/kg) el día cuatro de evaluación no tuvo ningún efecto significativo en ratones macho ni hembra. Sin embargo, la administración aguda de una dosis más alta de CBD (90 mg/kg) en el día cuatro de evaluación disminuyó el consumo de alcohol, tanto en ratones macho como en ratones hembra. La dosis de 90 mg/kg se probó con una administración continua de cuatro días, y se observó una reducción significativa del consumo de Alcohol en ratones macho y hembra (Viudez-Martínez y cols., 2020).

Un último estudio evaluó la autoadministración operante de alcohol después de la

administración aguda de CBD tanto a dosis bajas (6.25, 12.5 y 25 mg/kg) como a dosis altas (25, 50 y 100 mg/k) en ratas sP, las cuales han sido desarrolladas para consumir excesivamente alcohol. En este protocolo la cámara de condicionamiento operante poseía una palanca que entregaba agua y otra que entregaba 0.1 mL de una solución de alcohol al 15%, esta recompensa era entregada junto con un la presentación de un estímulo de luz, a diferencia de los anteriores procedimientos de autoadministración operante, los biomodelos se expusieron al paradigma de two bottle choice durante 10 días con un acceso ilimitado (24 h/día), esto con el objetivo de acostumbrar a los animales al sabor del alcohol y con esto mejorar la respuesta en la autoadministración operante (Maccioni y cols., 2021).

En este caso la fase de FR1 de la autoadministración operante se realizó en cuatro sesiones de 30 min, luego, cambio a relación fija 2 (FR2) por otras cuatro sesiones y posteriormente a relación fija 4 (FR4) durante cuatro sesiones más, en la sesión nueve se comenzó a presentar la solución de Alcohol al 15%. Después de estas sesiones de entrenamiento se colocó a los biomodelos con una sola palanca, la de agua o la de alcohol, cada dos días, para las cuales se requería de FR1 para agua y FR4 para el Alcohol.

Los resultados de estos experimentos demostraron que la administración aguda de CBD a dosis bajas (12.5 y 25 mg/kg) redujo el número de respuestas en la palanca emparejada con el alcohol, pero, solo la dosis de 12.5 mg/kg fue efectiva en reducir significativamente la cantidad de alcohol consumido. Por otro lado, la administración de dosis altas de CBD (25, 50 y 100 mg/kg) redujo el número de respuestas en la palanca que entregaba la recompensa de alcohol, sin embargo, solo las dosis de 50 y 100 mg/kg mostraron una diferencia significativa de la cantidad consumida de alcohol. A diferencia de los anteriores resultados expuestos, en este estudio no se encontró evidencia de que alguna dosis de CBD redujera el número de respuestas a la palanca de alcohol o el alcohol consumido durante la evaluación de PR, solo se halló una ligera tendencia que no se relacionaba con la dosis de CBD administrada (Maccioni y cols., 2021).

4.1 Discusión

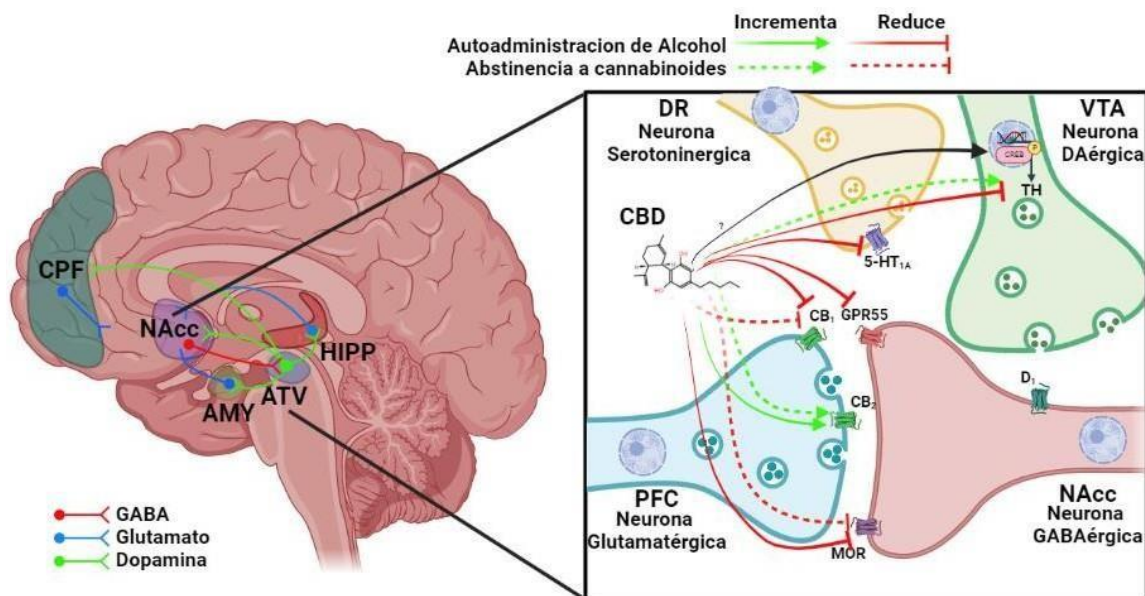


Figura 3.- Efectos del CBD en los modelos de abstinencia a cannabinoides y autoadministración de Alcohol que podrían estar reestableciendo la plasticidad sináptica del NAcc y del VTA.

Las principales evidencias preclínicas de como el CBD puede estar modificando la actividad sináptica y con ello a largo plazo modular la plasticidad sináptica establecida por la drogodependencia de cannabis y alcohol, son los cambios en la expresión relativa de genes que codifican a los receptores CB₁, CB₂, MOR y GPR55 en el NAcc, así como, de los genes que codifican a la enzima limitante en la síntesis de DA, la TH, en el VTA y el receptor 5-HT_{1A} en el DR (Figura 3). Esto se demostró en modelos de; abstinencia espontánea a cannabinoides, autoadministración voluntaria de Alcohol, autoadministración operante de alcohol y autoadministración excesiva de alcohol (binge-drinking) (Navarrete y cols., 2018; Viudez-Martínez y cols., 2018a; 2018b; 2020).

Los efectos del CBD en la conducta de la drogodependencia al cannabis o durante el desarrollo de la drogodependencia al alcohol implican la modulación de la actividad sináptica del VTA, debido a que el CBD revierte los cambios en la expresión relativa de la TH (Navarrete y cols., 2018; Viudez-Martínez y cols., 2018a; 2018b; 2020). Además, a nivel clínico se demostró que el CBD reduce el sesgo de atención (Morgan y cols., 2010a), el cual representa la prominencia de incentivo, y

también revierte los efectos del THC en el valor esperado en la evaluación de gasto de esfuerzo para recompensa (Lawn y cols, 2016), ambas conductas se han relacionado con una deficiente señalización de DA (Field y Cox, 2008; Walton y Bouret, 2019). De este modo, el CBD podría estar modulando la actividad sináptica dependiente de la DA.

Los resultados preclínicos mostraron que de manera directa e indirecta el CBD revierte la hiperexcitabilidad de las neuronas DAérgicas durante el abuso del consumo de alcohol, esta hiperexcitabilidad ocasionada por el alcohol se debe al bloqueo de la LTP en sinapsis GABAérgicas del VTA (Guan y Ye, 2010). Debido a esto, el incremento en la síntesis de DA y en la expresión de la *TH* se redujeron, y con esto se disminuyó la motivación por consumir grandes cantidades de alcohol. También, el CBD puede inhibir el desarrollo del estado hipodopaminérgico en la abstinencia a cannabinoides, que probablemente se relacione con la incapacidad de producir LTD en las sinapsis GABAérgicas que modulan la excitabilidad del VTA (Friend y cols., 2017). Por lo que, a diferencia del abuso de alcohol, durante la abstinencia a cannabinoides el CBD incremento la expresión de *TH*, que se traduce en un aumento en la señalización de DA y la reversión del estado hipodopaminérgico. A nivel molecular la actividad de CREB en el VTA también regula los niveles de expresión de TH, sin embargo, no se ha evaluado que efecto tiene el CBD sobre CREB en modelos de consumo de alcohol o cannabinoides.

El ensayo clínico llevado a cabo por Morgan y cols., (2010a) demuestran que el CBD revierte el deseo implícito hacia el cannabis, evaluado con el sesgo de atención desencadenado por un estímulo visual. A nivel neuroquímico el deseo subjetivo implica al sistema mesocorticolímbico, en especial a la DA que es liberada en el regiones del estriado a causa de la prominencia de incentivos relacionados con las drogas (Berridge y Robinson, 2016), Si bien los efectos se demostraron solo el día que los participantes estuvieron intoxicados se podría reducir la prominencia de incentivo con un tratamiento a largo plazo, y de este modo mantener la abstinencia de cannabis en personas dependientes, algo que se ha demostrado en reportes de casos (Crippa y cols., 2013; Shannon y Opila-Lehman, 2015).

Se ha demostrado que la plasticidad dependiente de eCB está involucrada en el

desarrollo de una conducta adictiva, así como en la modulación de vías de señalización como ERK, la cual es necesaria para la síntesis de proteínas (Sidhpura y Parsons, 2011). Por lo que, es necesario considerar el papel de los receptores cannabinoides en las acciones del CBD sobre la plasticidad que se desarrolla durante la drogodependencia de cannabis y alcohol. El receptor CB₁ es el mayor implicado en la LTD dependiente de eCB en las sinapsis excitatorias del NAcc (Robbe y cols., 2002), debido a esto, el incremento de la expresión del receptor CB₁ como mecanismo contra regulador de la desensibilización de sus mecanismos efectores (Sim y cols., 1996), durante la abstinencia a cannabinoides y la autoadministración de alcohol, podría ser responsable de la incapacidad de generar LTD en las sinapsis excitatorias del NAcc (Spencer y cols., 2018; Spiga y cols., 2014).

Una característica importante de los ligandos de los receptores cannabinoides es que poseen una señalización sesgada, que consiste en estimular determinadas vías de traducción de señales (efectores) y al mismo tiempo disminuir la eficacia de otras vías que promueve el mismo receptor (Khajehali y cols., 2015). Se ha demostrado que la administración de THC produce una internalización del receptor CB₁ dependiente de la señalización de β -arrestina, por lo que la viabilidad del receptor en la membrana celular disminuye y es desensibilizado, por otro lado, el CBD ha demostrado incrementar la disponibilidad del receptor CB₁ membranal en cultivos celulares del estriado de ratones, además, la combinación de THC y CBD bloquea la disminución en la expresión de CB₁ que induce el THC (Lapraire y cols., 2016). De este modo, el mecanismo del CBD como modulador alostérico negativo del receptor CB₁ podría revertir su desensibilización y así rescatar la LTD en las sinapsis excitatorias del NAcc.

Los estudios experimentales también han demostrado que el CBD es capaz de reducir la neurotoxicidad que produce el consumo tanto de cannabis como de alcohol, esto principalmente en el HIPP (Beale y cols., 2018; Hamelik y cols., 2005), la corteza entorrinal (Liput y cols., 2013), estas regiones son muy importante para la memoria. La memoria es la función cerebral más deterioradas por el cannabis y el alcohol, además, se ha observado una reducción del volumen y alteraciones en

la forma del HIPP en personas dependientes del cannabis (Chye y cols., 2019), por lo que, el CBD podría estar restaurando la plasticidad estructural deteriorada a causa de la neurotoxicidad del cannabis y el alcohol en el HIPP, probablemente al promover la neurogenesis.

La subregión conocida como giro dentado (DG) en el HIPP puede llevar a cabo neurogenesis en adultos, esta formación de nuevas neuronas maduras y la invasión con otras neuronas es importante para procesos de aprendizaje, memoria, estados afectivos y la regulación del estrés (Chambers, 2013). La dependencia de cannabis y el alcohol limitan la complejidad y flexibilidad del aprendizaje motivacional a causa de la supresión de la neurogenesis (Clasen y cols. 2020). Por lo que, la neuroprotección del HIPP puede ser un potencial mecanismo a través del cual se podría promover la extinción de la conducta de consumo de drogas. Asimismo, podría relacionarse la neuroprotección del HIPP con los efectos del CBD en la conducta de recaída del consumo de alcohol, en las cuales la administración de CBD fue después de la fase de extinción (Viudez-Martínez y cols., 2018a; González-Cuevas y cols., 2018), por lo que, su eficacia en modelos animales muestra un prometedor beneficio incluso a largo plazo, para personas que buscan disminuir o cesar su consumo de alcohol.

La modulación que produce el CBD en la expresión de genes que codifican al receptor CB₂, el MOR y el receptor 5-HT_{1A} podría implicar cambios en la plasticidad que se desarrolla durante el establecimiento del refuerzo negativo, en el consumo crónico de cannabis y alcohol, sin embargo, ha sido poco estudiado el papel de estos receptores en las alteraciones sobre la generación de la plasticidad estructural, así como LTD y LTP, algo que se puede relacionar con la metaplasticidad que producen las drogas de abuso (Neuhofe y Kalivas, 2018).. El receptor CB₂ ha mostrado modificar la actividad sináptica en el HIPP, así mismo, promueve cambios en la plasticidad estructural (Kim y Li, 2015), por lo que un incremento de su expresión en el NAcc, generado por el CBD en la abstinencia a cannabinoides y la autoadministración de alcohol (Navarrete y cols., 2018; Viudez-Martínez y cols., 2018a; 2018b; 2020), incrementaría su señalización relacionada con la plasticidad sináptica.

El receptor 5-HT_{1A} también ha sido relacionado con efectos neurogenicos en el HIPP, sin embargo, se ha prestado mayor atención a sus efectos en la modulación de conductas depresivas y de ansiedad, se ha demostrado que la activación de este receptor revierte las conductas antes mencionadas, que son inducidas por el alcohol, así como los déficits en la neurogenesis (Belmer y cols., 2018). Las evidencias aquí reunidas muestran que el CBD es capaz de revertir el incremento en la expresión del recetor 5-HT_{1A} inducida por la autoadministración operante de alcohol (Viudez- Martínez y cols., 2018b), este efecto probablemente contribuya a restaurar la actividad sináptica que se reduce en el DR a causa del consumo de alcohol (Pistis y cols., 1997), así como, con los efectos neurogenicos del CBD en el HIPP. Además, se ha demostrado que el incremento de los niveles de 5-HT en la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC), con la administración de CBD, en un modelo de depresión (Linge y cols., 2016), por lo que, probablemente el CBD está restaurando los niveles de 5-HT, de este modo, podría reestablecer la plasticidad sináptica que depende dela activación de sus receptores.

El MOR participa ampliamente en el desarrollo de dependencia de drogas, en el NAcc se expresa principalmente en neuronas que también contienen al receptor D₁ y dinorfina (Castrì y Berridge, 2014), por lo que, la plasticidad que subyace la excesiva liberación de dinorfina, a causa del reclutamiento de sistemas de retroalimentación durante la alostasis, implica las vías de señalización del MOR (Muschamp y Carlezon, 2013). En la conducta de abstinencia a cannabinoides se demostró que las dosis bajas de CBD (5 y 10 mg/kg) revertían tanto la expresión de CNR1 como de Oprm1, ambos genes son modulados por el factor de transcripción ΔFosB, que se ha teorizado como un switch molecular que cambia una conducta adictiva a una conducta de dependencia (Nestler y cols., 2001; Nestler, 2008). Por lo que, probablemente los principales efectos del CBD en la plasticidad neuronal, que subyace la dependencia de cannabis y alcohol, sean en el desarrollo del refuerzo negativo durante la abstinencia, en la cual interviene la via de señalización de MOR.

Una de las principales limitantes de la modulación del preceptor CB₁ a nivel cerebral, es que se han demostrado efectos adversos psiquiátricos graves al bloquear su

actividad. Anteriormente fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) el principio activo Rimonabant, en la forma farmacéutica vendida con el nombre de Acomplia®, el cual fue un fármaco de fase 4 retirado del mercado debido a sus efectos ansiogénicos, asimismo, se observaba un incremento en ideaciones suicidas y eventos adversos relacionados con depresión, por lo que su comercialización se suspendió en Octubre del 2008, otros laboratorios que desarrollaban análogos sintéticos del Rimonabant también detuvieron sus investigaciones, ya que presentaban los mismos efectos adversos (Moreira y Crippa, 2009).

La actividad como modulador alostérico negativo del receptor CB₁ que posee el CBD no ha demostrado ocasionar efectos adversos graves, es bien tolerado en personas normales, y en modelos animales se ha evaluado su efecto en el consumo de recompensas naturales, esto para comprobar si los efectos en la reducción del consumo de alcohol o de cannabis no se deben por una reducción en la motivación general ocasionada por el CBD. En la evaluación de la reinstalación de la autoadministración operante inducida por el contexto y por un estresor farmacológico (yohimbina (1.2 mg/kg) de una solución dulce de glucosa / sacarina se demostró que el tratamiento de 7 días con CBD (15 mg/kg) no modifica la motivación por el consumo de esta recompensa natural (González-Cuevas y cols., 2018), este mismo efecto se observó con la autoadministración de una solución de chocolate, en donde dosis de (100 mg/kg) de CBD no modificaron esta conducta (Maccioni y cols., 2021).

4.2 Conclusión

El CBD ha demostrado incrementar los días de abstinencia en personas con exposición continua de cannabis y alcohol. Además, reduce los síntomas somáticos de la abstinencia a cannabis en estudios preclínicos con modelos murinos, así como en estudios clínicos.

A nivel genético el CBD modula la expresión de *TH*, *CB₁*, *CB₂*, *Oprm1* y *5-HT_{1A}* en el VTA, el NAcc y el DR, esto demostrado en ratones C57BL/6 J. Sin embargo, sigue

siendo desconocido que receptores son más importantes para mediar estos efectos. Aún existe un limitado conocimiento de cómo el CBD modula la plasticidad cerebral en la drogodependencia de cannabis y alcohol. Probablemente sea efectivo reestableciendo la plasticidad dependiente de la DA, de los receptores CB₁, CB₂ MOR y 5-HT_{1A}.

4.3 Direcciones futuras y propuestas experimentales.

El estudio de la vía de señalización de las ERK 1/2 en regiones como el VTA, NAcc o el HIPP podría evidenciar que el CBD puede modular esta ruta bioquímica, y que de esta dependa el restablecimiento de la actividad y plasticidad sináptica, como se ha demostrado en ratas Sprague Dawley con una administración aguda en el hipocampo ventral (vHIPP) de THC+CBD (Hudson y cols., 2019). Esta vía de señalización es muy importante para la inducción de genes tempranos inmediatos como *zif268* y *c-fos*, además del ARNm del BDNF, estos genes se involucran en la formación de memoria asociada con la recompensa (Bouaboula y cols., 1995).

La regulación de la expresión del gen *TH* implica la fosforilación de CREB en el VTA (Olson y cols., 2005), posiblemente e CBD module la expresión de TH a través de la reducción en la fosforilación de CREB en el VTA, así como se ha demostrado en el modelo de CPP inducido por metanfetamina en ratas Sprague Dawley (Yang y cols., 2020). Además, el receptor CB₂ podría estar participando en la modulación de la actividad sináptica del VTA, ya que, en el paradigma de autoadministración de cocaína en ratas Long Evans, su activación es requerida para reducir el consumo de cocaína (Galaj y cols., 2020).

En el NAcc, la actividad del receptor TRPV1 puede ser uno de los objetivos farmacológicos del CBD, ya que se ha demostrado que su actividad es capaz de revertir la incapacidad de producir LTD en el NAcc, esto en un modelo *ex vivo* de ratones C57BL/6 (Renteria y cols., 2014), Además, sería muy relevante el análisis de la vía de señalización del complejo 1 del objetivo de rapamicina en células de mamífero (mTORC1) en esta región, ya que en ratas Sprague Dawley la regulación de esta vía por la administración de CBD en un modelo de sensibilización inducida

por anfetamina (Renard y cols., 2016).

La acumulación de Δ FosB se relaciona con los efectos de la dependencia a largo plazo y el potencial riesgo de recaída (Colby y cols., 2003). La modulación de los niveles de Δ FosB podría ser un potencial mecanismo molecular a través del cual el CBD reduzca las conductas de búsqueda y consumo de drogas a largo plazo, sin los efectos adversos conocidos de la NTX (Li y cols., 2010).

4.3 Bibliografía

Adams, R. Hunt, M. and Clark, J. H. (1940). Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. *J. Am. Chem. Soc.* 62 (1), 196-200

Avchalumov, Y., & Mandyam, C. D. (2021). Plasticity in the Hippocampus, Neurogenesis and Drugs of Abuse. *Brain Sci*, 11(3), 404.

Bali, P., & Kenny, P. J. (2019). Transcriptional mechanisms of drug addiction^[SEP]. *Dialogues Clin Neurosci*, 21(4), 379-387.

Beale, C., Broyd, S. J., Chye, Y., Suo, C., Schira, M., Galettis, P., Martin, J. H., Yücel, M., & Solowij, N. (2018). Prolonged Cannabidiol Treatment Effects on Hippocampal Subfield Volumes in Current Cannabis Users. *Cannabis Cannabinoid Res*, 3(1), 94-107.

Belmer, A., Patkar, O. L., Lanoue, V., & Bartlett, S. E. (2018). 5-HT1A receptor-dependent modulation of emotional and neurogenic deficits elicited by prolonged consumption of alcohol. *Sci Rep*, 8(1), 2099.

Benito, C., Tolón, R. M., Pazos, M. R., Núñez, E., Castillo, A. I., & Romero, J. (2008). Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation. *Br J Pharmacol*, 153(2), 277-285.

Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2016). Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am Psy*, 71(8), 670-679.

Bisogno, T., Hanus, L., De Petrocellis, L., Tchilibon, S., Ponde, D. E., Brandi, I., Moriello, A. S., Davis, J. B., Mechoulam, R., & Di Marzo, V. (2001). Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br. J Pharmacol*, 134(4), 845-852.

Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232(2), 331-356.

Bossong, M., van Berckel, B., Boellaard, R. et al. (2009). Δ 9-Tetrahydrocannabinol Induces Dopamine Release in the Human Striatum. *Neuropsychopharmacol* 34, 759-766

Brown, A. L., Flynn, J. R., Smith, D. W., & Dayas, C. V. (2011). Down-regulated striatal gene expression for synaptic plasticity-associated proteins in addiction and relapse vulnerable animals. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14(8), 1099-1110.

Bystrowska, B., Frankowska, M., Smaga, I. et al. (2018). Effects of Cocaine Self-Administration and Its Extinction on the Rat Brain Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors. *Neurotox Res*, 34, 547-558

Cabé, N., Laniepe, A., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., & Pitel, A. L. (2016). Troubles cognitifs dans l'alcoolodépendance: intérêt du dépistage dans l'optimisation des prises en charge [Cognitive impairments in alcohol dependence: From screening to treatment improvements]. *Encephale*, 42(1), 74-81.

Campos, A. C., Fogaça, M. V., Sonogo, A. B., & Guimarães, F. S. (2016). Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Res*, 112, 119-127.

Castro, D. C., & Berridge, K. C. (2014). Opioid hedonic hotspot in nucleus accumbens shell: mu, delta, and kappa maps for enhancement of sweetness "liking" and "wanting". *J. Neurosci*, 34(12), 4239-4250.

Chambers R. A. (2013). Adult hippocampal neurogenesis in the pathogenesis of addiction and dual diagnosis disorders. *Drug Alcohol Depend*, 130(1-3), 1-12.

Chye, Y., Lorenzetti, V., Suo, C., Batalla, A., Cousijn, J., Goudriaan, A. E., Jenkinson, M., Martin-Santos, R., Whittle, S., Yücel, M., and Solowij, N. (2019). Alteration to hippocampal volume and shape confined to cannabis dependence: a multi-site study, *Addict. Biol.*, 24, 822- 834.

Clasen, M. M., Riley, A. L., & Davidson, T. L. (2020). Hippocampal-Dependent Inhibitory Learning and Memory Processes in the Control of Eating and Drug Taking. *Curr. Pharm. Des.*, 26(20), 2334-2352.

Colby, C. R., Whisler, K., Steffen, C., Nestler, E. J., & Self, D. W. (2003). Striatal cell type-specific overexpression of DeltaFosB enhances incentive for cocaine. *J. Neurosci*, 23(6), 2488-2493.

Crippa, J. A., Hallak, J. E., Machado-de-Sousa, J. P., Queiroz, R. H., Bergamaschi, M., Chagas, M. H., & Zuardi, A. W. (2013). Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 38(2), 162-164.

Curran, H. V., Hindocha, C., Morgan, C., Shaban, N., Das, R. K., & Freeman, T. P. (2019). Which biological and self-report measures of cannabis use predict cannabis dependency and acute psychotic-like effects?. *Psychol. Med*, 49(9), 1574-1580.

de Guglielmo, G., Kallupi, M., Pomrenze, M. B., Crawford, E., Simpson, S., Schweitzer, P., Koob, G. F., Messing, R. O., & George, O. (2019). Inactivation of a CRF-dependent amygdalofugal pathway reverses addiction-like behaviors in alcohol-dependent rats. *Nat. Commun.*, 10(1), 1238.

De Petrocellis, L., Ligresti, A., Moriello, A. S., Allarà, M., Bisogno, T., Petrosino, S., Stott, C. G., & Di Marzo, V. (2011). Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br. J. Pharmacol*, 163(7), 1479-1494.

Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85(14), 5274-5278.

D'Souza, D. C., Cortes-Briones, J. A., Ranganathan, M., Thurnauer, H., Creatura, G., Surti, T., Planeta, B., Neumeister, A., Pittman, B., Normandin, M., Kapinos, M., Ropchan, J., Huang, Y., Carson, R. E., & Skosnik, P. D. (2016). Rapid Changes in CB1 Receptor Availability in Cannabis Dependent Males after Abstinence from Cannabis. *Biological psychiatry. Cogn. Neurosci*, 1(1), 60-67.

Field, M., & Cox, W. M. (2008). Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences, *Drug Alcohol Depend*, 97(1-2), 1-20.

Filev, R., Engelke, D. S., Da Silveira, D. X., Mello, L. E., & Santos-Junior, J. G. (2017). THC inhibits the expression of ethanol-induced locomotor sensitization in mice. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 65, 31-35.

Freeman, T. P., Hindocha, C., Baio, G., Shaban, N., Thomas, E. M., Astbury, D., Freeman, A. M., Lees, R., Craft, S., Morrison, P. D., Bloomfield, M., O'Ryan, D., Kinghorn, J., Morgan, C., Mofeez, A., & Curran, H. V. (2020). Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *Lancet. Psychiatry*, 7(10), 865-874.

Friend, L., Weed, J., Sandoval, P., Nufer, T., Ostlund, I., & Edwards, J. G. (2017). CB1-Dependent Long-Term Depression in Ventral Tegmental Area GABA Neurons: A Novel Target for Marijuana. *J Neurosci*, 37(45), 10943-10954.

Galaj, E., Bi, G. H., Yang, H. J., & Xi, Z. X. (2020). Cannabidiol attenuates the rewarding effects of cocaine in rats by CB2, 5-HT1A and TRPV1 receptor mechanisms. *Neuropharmacol*, 167, 107740.

Gaoni, Y. and Mechoulam R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 86 (8), 1646-1647.

Gass, J. T., & Chandler, L. J. (2013). The Plasticity of Extinction: Contribution of the Prefrontal Cortex in Treating Addiction through Inhibitory Learning. *Front. Psychiatry*, 4, 46.

Gates, P. J., Sabioni, P., Copeland, J., Le Foll, B., & Gowing, L. (2016). Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2016(5), CD005336.

GBD 2016 Alcohol Collaborators (2018). Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*, 392(10152), 1015-1035.

George, O., Le Moal, M., & Koob, G. F. (2012). Allostasis and addiction: role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems. *Physiol. Behav*, 106(1), 58-64.

Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat. Rev. Neurosci.*, 12(11), 652-669.

Gonzalez-Cuevas, G., Martin-Fardon, R., Kerr, T. M., Stouffer, D. G., Parsons, L. H., Hammell, D. C., Banks, S. L., Stinchcomb, A. L., & Weiss, F. (2018). Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: preclinical proof of principle. *Neuropsychopharmacol*, 43(10), 2036-2045.

Guan, Y. Z., & Ye, J. H. (2010). Ethanol blocks long-term potentiation of GABAergic synapses in the ventral tegmental area involving mu-opioid receptors. *Neuropsychopharmacol*, 35(9), 1841-1849.

Guttmannova, K., Fleming, C. B., Rhew, I. C., Alisa Abdallah, D., Patrick, M. E., Duckworth, J. C., & Lee, C. M. (2021). Dual trajectories of cannabis and alcohol use among young adults in a state with legal nonmedical cannabis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 45(7), 1458-1467.

Hamelink, C., Hampson, A., Wink, D. A., Eiden, L. E., & Eskay, R. L. (2005). Comparison of cannabidiol, antioxidants, and diuretics in reversing binge ethanol-induced neurotoxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, *314*(2), 780-788.

Hebb D. O. (1972). *Textbook of Psychology*. 3. W.B. Saunders; Philadelphia:

Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Buchholz, H. G., Gründer, G., Kumakura, Y., Cumming, P., Schreckenberger, M., Smolka, M. N., Rösch, F., Mann, K., & Bartenstein, P. (2005). Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability: a combined [18F]DOPA and [18F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *The American journal of psychiatry*, *162*(8), 1515-1520.

Hirvonen, J., Zanotti-Fregonara, P., Umhau, J. C., George, D. T., Rallis-Frutos, D., Lyoo, C. H., Li, C. T., Hines, C. S., Sun, H., Terry, G. E., Morse, C., Zoghbi, S. S., Pike, V. W., Innis, R. B., & Heilig, M. (2013). Reduced cannabinoid CB1 receptor binding in alcohol dependence measured with positron emission tomography. *Mol. Psy*, *18*(8), 916-921.

Hložek, T., Uttl, L., Kadeřábek, L., Balíková, M., Lhotková, E., Horsley, R. R., Nováková, P., Šíchová, K., Štefková, K., Tylš, F., Kuchař, M., & Páleníček, T. (2017). Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. *Eur Neuropsychopharmacol*, *27*(12), 1223-1237.

Hoffman, A. F., Oz, M., Yang, R., Lichtman, A. H., & Lupica, C. R. (2007). Opposing actions of chronic Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinoid antagonists on hippocampal long-term potentiation. *Learn. Mem. (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *14*(1-2), 63-74.

Hudson, R., Renard, J., Norris, C., Rushlow, W. J., & Laviolette, S. R. (2019). Cannabidiol Counteracts the Psychotropic Side-Effects of Δ -9-

Tetrahydrocannabinol in the Ventral Hippocampus through Bidirectional Control of ERK1-2 Phosphorylation. *J.Neurosci*, 39(44), 8762-8777.

Jacob, A.; Todd, A. R. 119. (1940). Cannabis Indica. Part II. Isolation of Cannabidiol from Egyptian Hashish. Observations on the Structure of Cannabinol. *J. Chem. Soc.*, 649- 653,

Jones, R. T., & Stone, G. C. (1970). Psychological studies of marijuana and alcohol in man. *Psychopharmacol*, 18(1), 108-117.

Karoly, H. C., Mueller, R. L., Andrade, C. C., & Hutchison, K. E. (2021). THC and CBD effects on alcohol use among alcohol and cannabis co-users. *Psychol Addict Behav*, 35(6), 749-759.

Kathmann, M., Flau, K., Redmer, A., Tränkle, C., & Schlicker, E. (2006). Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 372(5), 354-361.

Kendler KS, Myers J, Prescott CA. (2007). Specificity of Genetic and Environmental Risk Factors for Symptoms of Cannabis, Cocaine, Alcohol, Caffeine, and Nicotine Dependence. *Arch Gen Psychiatry*.;64(11):1313-1320.

Khajehali, E., Malone, D. T., Glass, M., Sexton, P. M., Christopoulos, A., & Leach, K. (2015). Biased Agonism and Biased Allosteric Modulation at the CB1 Cannabinoid Receptor. *Mol Pharmacol*, 88(2), 368-379.

Kim, J., & Li, Y. (2015). Chronic activation of CB2 cannabinoid receptors in the hippocampus increases excitatory synaptic transmission. *J. Physiol*, 593(4), 871-886.

Kim, J., & Li, Y. (2015). Chronic activation of CB2 cannabinoid receptors in the hippocampus increases excitatory synaptic transmission. *The Journal of physiology*, 593(4), 871-886.

Koob G. F. (2021). Drug Addiction: Hyperkatifeia/Negative Reinforcement as a Framework for Medications Development. *Pharmacological reviews*, 73(1), 163-201.

Koob, G. F., & Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology : Neuropsychopharmacol* 24(2), 97-129.

Koob, G. F., & Schulkin, J. (2019). Addiction and stress: An allostatic view. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 106, 245-262
Koya, E., Uejima, J. L., Wihbey, K. A., Bossert, J. M., Hope, B. T., & Shaham, Y. (2009). Role of ventral medial prefrontal cortex in incubation of cocaine craving. *Neuropharmacol*, 56 Suppl 1(Suppl 1), 177-185

Kranzler, H. R., & Soyka, M. (2018). Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA*, 320(8), 815-824.

Laprairie, R. B., Bagher, A. M., Kelly, M. E., & Denovan-Wright, E. M. (2016). Biased Type 1 Cannabinoid Receptor Signaling Influences Neuronal Viability in a Cell Culture Model of Huntington Disease. *Mol. Pharmacol*, 89(3), 364-375.

Laprairie, R. B., Bagher, A. M., Kelly, M. E., & Denovan-Wright, E. M. (2015). Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br. J Pharmacol*, 172(20), 4790-4805.

Lawn, W., Freeman, T. P., Pope, R. A., Joye, A., Harvey, L., Hindocha, C., Mokrysz, C., Moss, A., Wall, M. B., Bloomfield, M. A., Das, R. K., Morgan, C. J., Nutt, D. J., & Curran, H. V. (2016). Acute and chronic effects of cannabinoids on effort-related decision-making and reward learning: an evaluation of the cannabis 'amotivational' hypotheses. *Psychopharmacol*, 233(19-20), 3537-3552.

Lazenka, M. F., David, B. G., Lichtman, A. H., Nestler, E. J., Selley, D. E., & Sim-Selley, L. J. (2014). Delta FosB and AP-1-mediated transcription modulate cannabinoid CB₁ receptor signaling and desensitization in striatal and limbic brain

regions. *Biochem. pharmacol.*, 91(3), 380-389.

Lees, B., Debenham, J., & Squeglia, L. M. (2021). Alcohol and Cannabis Use and the Developing Brain. *Alcohol Res Health*. 41(1), 11.

Levy, Y. Z., Levy, D. J., Barto, A. G., & Meyer, J. S. (2013). A computational hypothesis for allostasis: delineation of substance dependence, conventional therapies, and alternative treatments. *Front. Psychiatry*, 4, 167.

Li, J., Cheng, Y., Bian, W., Liu, X., Zhang, C., & Ye, J. H. (2010). Region-specific induction of FosB/ Δ FosB by voluntary alcohol intake: effects of naltrexone. *Alcohol. Clin. Exp. Res*, 34(10), 1742-1750.

Linge, R., Jiménez-Sánchez, L., Campa, L., Pilar-Cuéllar, F., Vidal, R., Pazos, A., Adell, A., & Díaz, Á. (2016). Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacol*, 103, 16-26.

Liput, D. J., Hammell, D. C., Stinchcomb, A. L., & Nixon, K. (2013). Transdermal delivery of cannabidiol attenuates binge alcohol-induced neurodegeneration in a rodent model of an alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav*, 111, 120-127.

Lorenzetti, V., Solowij, N., & Yücel, M. (2016). The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. *Biol psy*, 79(7), e17- e31.

Lowe, D., Sasiadek, J. D., Coles, A. S., & George, T. P. (2019). Cannabis and mental illness: a review. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 269(1), 107-120.

Luo, M., Zhou, J., & Liu, Z. (2015). Reward processing by the dorsal raphe nucleus: 5-HT and beyond. *Learn. Mem* (Cold Spring Harbor, N.Y.), 22(9), 452-460.

Ma, Z., Gao, F., Larsen, B., Gao, M., Luo, Z., Chen, D., Ma, X., Qiu, S., Zhou, Y., Xie, J., Xi, Z. X., & Wu, J. (2019). Mechanisms of cannabinoid CB₂ receptor-mediated reduction of dopamine neuronal excitability in mouse ventral tegmental

area. *EBioMedicine*, 42, 225-237.

Maccioni, P., Bratzu, J., Carai, M., Colombo, G., & Gessa, G. L. (2021). Reducing Effect of Cannabidiol on Alcohol Self-Administration in Sardinian Alcohol-Preferring Rats. *Cannabis Cannabinoid Res*, 10.1089/can.2020.0132.

Manno, Joseph E., Kiplinger, Glenn F., Scholz, Norman, Forney, Robert B., Haine, Susan E., (1971), The influence of alcohol and marihuana on motor and mental performance, *Clin. Pharm. Therap.*, 12

Marks, D. F., & MacAvoy, M. G. (1989). Divided attention performance in cannabis users and non-users following alcohol and cannabis separately and in combination. *Psychopharmacol*, 99(3), 397-401.

Martínez-Pinilla, E., Varani, K., Reyes-Resina, I., Angelats, E., Vincenzi, F., Ferreiro-Vera, C., Oyarzabal, J., Canela, E. I., Lanciego, J. L., Nadal, X., Navarro, G., Borea, P. A., & Franco, R. (2017). Binding and Signaling Studies Disclose a Potential Allosteric Site for Cannabidiol in Cannabinoid CB2 Receptors. *Front. Pharmacol.*, 8, 744.

Mason, N. L., Theunissen, E. L., Hutten, N., Tse, D., Toennes, S. W., Stiers, P., & Ramaekers, J. G. (2019). Cannabis induced increase in striatal glutamate associated with loss of functional corticostriatal connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol*, 29(2), 247-256

McMahon L. R. (2016). Enhanced discriminative stimulus effects of $\Delta(9)$ -THC in the presence of cannabidiol and 8-OH-DPAT in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend*, 165, 87-93.

Medina, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-Zion, M., Nagel, B. J., & Tapert, S. F. (2007). Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal volume and asymmetry. *Neurotoxicol. Teratol.*, 29(1), 141-152.

Melis, M., Diana, M., Enrico, P., Marinelli, M., & Brodie, M. S. (2009). Ethanol and acetaldehyde action on central dopamine systems: mechanisms, modulation, and relationship to stress. *Alcohol* (Fayetteville, N.Y.), 43(7), 531-539.

Metrik, J., Gunn, R. L., Jackson, K. M., Sokolovsky, A. W., & Borsari, B. (2018). Daily Patterns of Marijuana and Alcohol Co-Use Among Individuals with Alcohol and Cannabis Use Disorders. *Alcoholism, Clin. Exp. Res*, 42(6), 1096-1104.

Misra, K., Pandey, S. (2006). The Decreased Cyclic-AMP Dependent-Protein Kinase A Function in the Nucleus Accumbens: A Role in Alcohol Drinking but not in Anxiety-Like Behaviors in Rats. *Neuropsychopharmacol* 31, 1406-1419

Moreira, F. A., & Crippa, J. A. (2009). The psychiatric side-effects of rimonabant. *Rev. Bras. de Psiquiatr* (Sao Paulo, Brazil : 1999), 31(2), 145-153.

Morgan, C. J., Freeman, T. P., Schafer, G. L., & Curran, H. V. (2010a). Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacol* 35(9), 1879-1885.

Morgan, C. J., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T. P., Warrington, P., Rupasinghe, I., Ramoutar, A., Tan, N., Wingham, G., Lewis, S., & Curran, H. V. (2012). Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol. Med*, 42(2), 391-400.

Morgan, C. J., Schafer, G., Freeman, T. P., & Curran, H. V. (2010b). Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *Br J. Psychiatry* 197(4), 285-290.

Morgan, C., Freeman, T. P., Hindocha, C., Schafer, G., Gardner, C., & Curran, H. V. (2018). Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. *Trans. Psychiatry*, 8(1), 181.

Mori, M. A., Meyer, E., Soares, L. M., Milani, H., Guimarães, F. S., & de Oliveira, R. (2017). Cannabidiol reduces neuroinflammation and promotes neuroplasticity and functional recovery after brain ischemia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 75, 94-105. Muschamp, J. W., & Carlezon, W. A., Jr (2013). Roles of nucleus accumbens CREB and dynorphin in dysregulation of motivation. *Cold Spring Harb. perspect. med.* 3(2), a012005.

Myers, A. M., Siegele, P. B., Foss, J. D., Tuma, R. F., & Ward, S. J. (2019). Single and combined effects of plant-derived and synthetic cannabinoids on cognition and cannabinoid-associated withdrawal signs in mice. *Br. J Pharmacol*, 176(10),

Navarrete, F., Aracil-Fernández, A., & Manzanares, J. (2018). Cannabidiol regulates behavioural alterations and gene expression changes induced by spontaneous cannabinoid withdrawal. *Br. J Pharmacol*, 175(13), 2676-2688.

Nestler E. J. (2008). Review. Transcriptional mechanisms of addiction: role of DeltaFosB. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.s*, 363(1507), 3245-3255.

Nestler, E. J., Barrot, M., & Self, D. W. (2001). DeltaFosB: a sustained molecular switch for addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(20),

O'Brien, C. P., Volkow, N., & Li, T. K. (2006). What's in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *The American journal of psychiatry*, 163(5), 764-765.

Olson, V. G., Zabetian, C. P., Bolanos, C. A., Edwards, S., Barrot, M., Eisch, A. J., Hughes, T., Self, D. W., Neve, R. L., & Nestler, E. J. (2005). Regulation of drug reward by cAMP response element-binding protein: evidence for two functionally distinct subregions of the ventral tegmental area. *J. Neurosci*, 25(23), 5553-5562.

Palafox-Sanchez, V., Sosti, V., Ramirez-García, G., Kulisevsky, J., Aguilera, J., & Limón, I. D. (2019). Differential Expression of Striatal Δ FosB mRNA and FosB mRNA

After Different Levodopa Treatment Regimens in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Neurotox. Res.*, 35(3), 563-574.

Pandolfo, P., Silveirinha, V., dos Santos-Rodrigues, A., Venance, L., Ledent, C., Takahashi, R. N., Cunha, R. A., & Köfalvi, A. (2011). Cannabinoids inhibit the synaptic uptake of adenosine and dopamine in the rat and mouse striatum. *Eur J Pharmacol*, 655(1-3), 38-45.

Panlilio, L. V., & Justinova, Z. (2018). Preclinical Studies of Cannabinoid Reward, Treatments for Cannabis Use Disorder, and Addiction-Related Effects of Cannabinoid Exposure. *Neuropsychopharmacol*, 43(1), 116-141.

Patel, S., Topiwala, K., & Hudson, L. (2018). Wernicke's Encephalopathy. *Cureus*, 10(8), e3187.

Patricio, F., Morales-Andrade, A. A., Patricio-Martínez, A., & Limón, I. D. (2020). Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease. *Fr. Pharmacol.*, 11, 595635.

Pearson-Fuhrhop, K. M., & Cramer, S. C. (2010). Genetic influences on neural plasticity. *PM & R : J Injury Func. Rehab*, 2(12 Suppl 2), S227-S240.

Pistis, M., Muntoni, A. L., Gessa, G., & Diana, M. (1997). Effects of acute, chronic ethanol and withdrawal on dorsal raphe neurons: electrophysiological studies. *Neurosci*, 79(1), 171-176.

Razavi, Y., Keyhanfar, F., Haghparast, A., Shabani, R., & Mehdizadeh, M. (2021). Cannabidiol promotes neurogenesis in the dentate gyrus during an abstinence period in rats following chronic exposure to methamphetamine. *Metab. Brain Dis*, 36(6), 1381-1390

Reiman, A. (2009). Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs. *Harm Reduct J* 6, 35

Renard, J., Loureiro, M., Rosen, L. G., Zunder, J., de Oliveira, C., Schmid, S., Rushlow, W. J., & Laviolette, S. R. (2016). Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway. *J Neurosci*, 36(18), 5160-5169.

Renteria, R., Jeanes, Z. M., & Morrisett, R. A. (2014). Ethanol attenuation of long-term depression in the nucleus accumbens can be overcome by activation of TRPV1 receptors. *Alcohol. Clin. Exp. Res*, 38(11), 2763-2769.

Rhindress, K., Robinson, D. G., Gallego, J. A., Wellington, R., Malhotra, A. K., & Szeszko, P. R. (2017). Hippocampal subregion volume changes associated with antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Psychol. Med*, 47(10), 1706-1718.

Robbe, D., Kopf, M., Remaury, A., Bockaert, J., & Manzoni, O. J. (2002). Endogenous cannabinoids mediate long-term synaptic depression in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(12), 8384-8388.

Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 363(1507), 3137-3146.

Rodríguez de Fonseca, F., Carrera, M. R., Navarro, M., Koob, G. F., & Weiss, F. (1997). Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Sci. (New York, N.Y.)*, 276(5321), 2050-2054.

Russo, E. B., Burnett, A., Hall, B., & Parker, K. K. (2005). Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem. Res.*, 30(8), 1037-1043.

Scherma, M., Masia, P., Satta, V., Fratta, W., Fadda, P., & Tanda, G. (2019). Brain activity of anandamide: a rewarding bliss?. *Acta Pharmacol. Sin.*, 40(3), 309-323.

Schuster, R. M., Potter, K., Lamberth, E., Rychik, N., Hareli, M., Allen, S., Broos, H. C., Mustoe, A., Gilman, J. M., Pachas, G., & Evins, A. E. (2021). Alcohol substitution during one month of cannabis abstinence among non-treatment seeking youth. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, *107*, 110205.

Seeman P. (2016). Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Transl. Psychiatry*, *6*(10), e920.

Shannon, S., & Opila-Lehman, J. (2015). Cannabidiol Oil for Decreasing Addictive Use of Marijuana: A Case Report. *Integr. Med. Int (Encinitas, Calif.)*, *14*(6), 31-35.

Sidhpura, N., & Parsons, L. H. (2011). Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity and addiction-related behavior. *Neuropharmacol*, *61*(7), 1070-1087.

Silvestro, S., Mammana, S., Cavalli, E., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Mol. (Basel, Switzerland)*, *24*(8), 1459.

Sim, L. J., Hampson, R. E., Deadwyler, S. A., & Childers, S. R. (1996). Effects of chronic treatment with delta9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid-stimulated [35S]GTPgammaS autoradiography in rat brain. *J Neurosci*, *16*(24), 8057-8066.

Solowij, N., Broyd, S. J., Beale, C., Prick, J. A., Greenwood, L. M., van Hell, H., Suo, C., Galettis, P., Pai, N., Fu, S., Croft, R. J., Martin, J. H., & Yücel, M. (2018). Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological Symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users: A Pragmatic Open-Label Clinical Trial. *Cannabis Cannabinoid Res*, *3*(1), 21-34.

Spencer, S., Neuhofer, D., Chioma, V. C., Garcia-Keller, C., Schwartz, D. J., Allen, N., Scofield, M. D., Ortiz-Ithier, T., & Kalivas, P. W. (2018). A Model of Δ 9-Tetrahydrocannabinol Self-administration and Reinstatement That Alters Synaptic Plasticity in Nucleus Accumbens. *Biol. Psychiatry*, *84*(8), 601-610.

Spiga, S., Talani, G., Mulas, G., Licheri, V., Fois, G. R., Muggironi, G., Masala, N., Cannizzaro, C., Biggio, G., Sanna, E., & Diana, M. (2014). Hampered long-term depression and thin spine loss in the nucleus accumbens of ethanol-dependent rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(35), E3745-E3754.

Subbaraman, M. S., Metrik, J., Patterson, D., & Swift, R. (2017). Cannabis use during treatment for alcohol use disorders predicts alcohol treatment outcomes. *Addict. (Abingdon, England)*, 112(4), 685-694.

Szalavitz, M., Rigg, K. K., & Wakeman, S. E. (2021). Drug dependence is not addiction-and it matters. *Annals of medicine*, 53(1), 1989-1992.

The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2020). World Drug Report 2020. *UNODC*.

Thomas, A., Baillie, G. L., Phillips, A. M., Razdan, R. K., Ross, R. A., & Pertwee, R. G. (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br. J Pharmacol*, 150(5), 613-623.

Tremwel, M. F., & Hunter, B. E. (1994). Effects of chronic ethanol ingestion on long-term potentiation remain even after a prolonged recovery from ethanol exposure. *Synapse (New York, N.Y.)*, 17(2), 141-148.

Valjent, E., Pagès, C., Rogard, M., Besson, M. J., Maldonado, R., & Caboche, J. (2001). Delta 9-tetrahydrocannabinol-induced MAPK/ERK and Elk-1 activation in vivo depends on dopaminergic transmission. *Eur. J. Neurosci.*, 14(2), 342-352.

van de Giessen, E., Weinstein, J. J., Cassidy, C. M., Haney, M., Dong, Z., Ghazzaoui, R., Ojeil, N., Kegeles, L. S., Xu, X., Vadhan, N. P., Volkow, N. D., Slifstein, M., & Abi-Dargham, A. (2017). Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Molecular psychiatry*, 22(1), 68-75.

Vann, R. E., Gamage, T. F., Warner, J. A., Marshall, E. M., Taylor, N. L., Martin, B.

R., & Wiley, J. L. (2008). Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Drug Alcohol Depend*, 94(1-3), 191-198.

Vengeliene, V., Bilbao, A., Molander, A., & Spanagel, R. (2008). Neuropharmacology of alcohol addiction. *Br. J. Pharmacol*, 154(2), 299-315.

Villatoro-Velázquez, J. A., Reséndiz-Escobar, E., Mujica-Salazar, A., Breton-Cirett, M., Cañas-Martínez, V., Soto-Hernández, I., Fregoso-Ito, D., Fleiz-Bautista, C., Medina-Mora, M. E., Gutiérrez-Reyes, J., Franco-Núñez, A., Romero-Martínez, M. y Mendoza-Alvarado, L. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas. (2017a). Ciudad de Mexico, Mexico: *INFPEM*

Villatoro-Velázquez, J. A., Reséndiz-Escobar, E., Mujica-Salazar, A., Breton-Cirett, M., Cañas-Martínez, V., Soto-Hernández, I., Fregoso-Ito, D., Fleiz-Bautista, C., Medina-Mora, M. E., Gutiérrez-Reyes, J., Franco-Núñez, A., Romero-Martínez, M. y Mendoza-Alvarado, L. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Alcohol. (2017b). Ciudad de Mexico, Mexico: *INFPEM*

Viudez-Martínez, A., García-Gutiérrez, M. S., & Manzanares, J. (2020). Gender differences in the effects of cannabidiol on ethanol binge drinking in mice. *Addict. Biol*, 25(3), e12765.

Viudez-Martínez, A., García-Gutiérrez, M. S., Fraguas-Sánchez, A. I., Torres-Suárez, A. I., & Manzanares, J. (2018b). Effects of cannabidiol plus naltrexone on motivation and ethanol consumption. *Br. J. Pharmacol*, 175(16), 3369-3378

Viudez-Martínez, A., García-Gutiérrez, M. S., Navarrón, C. M., Morales-Calero, M. I., Navarrete, F., Torres-Suárez, A. I., & Manzanares, J. (2018a). Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice. *Addict. Biol*, 23(1), 154-164.

Walton, M. E., & Bouret, S. (2019). What Is the Relationship between Dopamine and

Effort?. *Trends Neurosci*, 42(2), 79-91. Whyte, L. S., Ryberg, E., Sims, N. A., Ridge, S. A., Mackie, K., Greasley, P. J., Ross,

R. A., & Rogers, M. J. (2009). The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*106(38), 16511-16516.

Yang, G., Liu, L., Zhang, R., Li, J., Leung, C. K., Huang, J., Li, Y., Shen, B., Zeng, X., & Zhang, D. (2020). Cannabidiol attenuates methamphetamine-induced conditioned place preference via the Sigma1R/AKT/GSK-3 β /CREB signaling pathway in rats. *Toxicol. Res*, 9(3), 202-2



Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease

Felipe Patricio¹, Alan Axel Morales-Andrade¹, Aisdy Patricio-Martínez^{1,2} and Rhuacarina Daniel Limón^{1*}

¹Laboratorio De Neurofarmacología, Facultad De Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México, ²Facultad De Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

OPEN ACCESS

Edited by

Giuseppe Cappello-Corbelli,
Lazio State University, United States

Reviewed by

Xavier Nadal-Ruvo,
Independent researcher, Colombia,
Spain

Teresa Sánchez-Hernández,
University of the Balearic Islands,
Spain

*Correspondence

Rhuacarina Daniel Limón
rdlimon@yahoo.com.mx
www.rhuacarina.com.mx

Specialty section

This article was submitted to
Neuropharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 17 August 2020

Accepted: 10 November 2020

Published: 15 December 2020

Citation

Patricio F, Morales-Andrade AA,
Patricio-Martínez A and Limón D (2020)
Cannabidiol as a Therapeutic Target:
Evidence of its Neuroprotective and
Neuromodulatory Function in
Parkinson's Disease.
Front. Pharmacol. 11:596088.
doi: 10.3389/fph.2020.596088

The phytocannabinoids of *Cannabis sativa* L. have, since ancient times, been proposed as a pharmacological alternative for treating various central nervous system (CNS) disorders. Interestingly, cannabinoid receptors (CBRs) are highly expressed in the basal ganglia (BG) circuit of both animals and humans. The BG are subcortical structures that regulate the initiation, execution, and orientation of movement. CBRs regulate dopaminergic transmission in the nigro-striatal pathway and, thus, the BG circuit also. The functioning of the BG is affected in pathologies related to movement disorders, especially those occurring in Parkinson's disease (PD), which produces motor and non-motor symptoms that involving GABAergic, glutamatergic, and dopaminergic neural networks. To date, the most effective medication for PD is levodopa (L-DOPA); however, long-term levodopa treatment causes a type of long-term dyskinesias, L-DOPA-induced dyskinesias (LIDs). With neuromodulation offering a novel treatment strategy for PD patients, research has focused on the endocannabinoid system (ECS), as it participates in the physiological neuromodulation of the BG in order to control movement. CBRs have been shown to inhibit neurotransmitter release, while endocannabinoids (eCBs) play a key role in the synaptic regulation of the BG. In the past decade, cannabidiol (CBD), a non-psychotropic phytocannabinoid, has been shown to have compensatory effects both on the ECS and as a neuromodulator and neuroprotector in models such as 6-hydroxydopamine (6-OHDA), 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), and reserpine, as well as other PD models. Although the CBD-induced neuroprotection observed in animal models of PD has been attributed to the activation of the CB1 receptor, recent research conducted at a molecular level has proposed that CBD is capable of activating other receptors, such as CB2 and the TRPV-1

Keywords: 1-AI, 2-arachidonyl-glycerol, 6-OHDA, 6-hydroxydopamine, AEA, anandamide, BG, basal ganglia, CB1, cannabinoid receptor type-1, CB2, cannabinoid receptor type-2, CBD, cannabidiol, CBDA, cannabidiol acid, CBG, cannabinoid receptors, CFA, cAMP-protein kinase A/cyclic nucleoside monophosphate, ECS, endocannabinoid system, FAAH, fatty acid amide hydrolase, GPR, glutamate-preferring receptor, GPR55, glutamate-preferring receptor, GPR55, G protein-coupled receptor, L-DOPA, Levodopa, LID, L-DOPA-induced dyskinesia, MPTP, 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, PD, Parkinson's disease, PPAR- γ , Purkinje cell, reserpine, striatal dopamine, TRPV, vanilloid type 1, vanilloid type 1 receptor, TRPV1, vanilloid receptor potential, vanilloid 1.

