



# BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



Facultad de Ciencias Químicas BUAP

**Facultad de Ciencias Químicas**  
**Licenciatura en Químico Farmacobiólogo**  
*Laboratorio de Neurofarmacología*

**“Revisión sistemática del uso de  
cannabinoides sobre las discinesias inducidas  
por L-DOPA”**

**T E S I S**

**PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:  
LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

**Presenta**

José Víctor Crisanto Cuatlayotl

**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 a **07 de Noviembre de 2022**





**BUAP**

**“HUP, 50 años de enseñanza y salud”**

OFICIO C.Q./CT 036A/2022

**Dr. Jorge R. Cerna Cortez**  
**Director Facultad de Ciencias Químicas**  
**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

Los que suscriben, integrantes de la Comisión Revisora de Tesis del alumno de la Licenciatura en Químico Farmacobiólogo

**José Víctor Crisanto Cuatlayotl**

realizada en el área de Farmacia, comunican a Usted la autorización para la publicación del Trabajo de tesis bajo la dirección del D.C. Ilhuicamina Daniel Limón Pérez de León y del Dr. Felipe Patricio Martínez, con el siguiente título:

**“REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL USO DE CANNABINOIDES SOBRE LAS DISCINESIAS INDUCIDAS POR L-DOPA”**

Se extiende la presente, para los usos que al interesado convengan el día 11 de octubre de 2022.

Atentamente

“Pensar bien, para vivir mejor”

H. Puebla de Z., a 11 de octubre de 2022

**Dra. Rosa Elena Arroyo Carmona, PRESIDENTE**

**D.C. Tania Ávila-Ruiz, SECRETARIO**

**M.C. Rogelio Maxil Tirso, VOCAL**  
c.c.p. Archivo

Cadena digital: 8Ax\*Oh-Jr"Mp&Qz#Nr.Az)Op\*Ng)Uo+Ik\$Es+Ih"Qx!Ap.Vn/lv)Ex"Bo,Qu\*Pz\*Fa)In-MI\$Db'Vs\$Bf+Ls,Yu"Bt!Ob\*Qp)To-Yx\$Pp-Zj\*Ec"Vh(Ut)Nc(Yl.Wo\$Wf"Uw&Jd/St/Hc\$Ad(Mo#Ki-Cj&Jy%Hf+St&Rn&Nm%Ui#Yy%Pn/Vp#Sv/Cd)Bx&Kn)Cg#Yx\$Eg\$Nv/RI.Uh#Kf/Dj\$By-Wy-Hs/Dp\*Hq\*Ml,Da+Ks,Ja"Uk+Zb"Lo.Ow#Kt-Ko\*Nz#Cg"Ne"En-Ld\$

Facultad  
de Ciencias  
Químicas

San Claudio No. 1, Edificio FCQ-9  
Ciudad Universitaria, Col. San Manuel  
Puebla, Pue. C.P. 72540  
01 (222) 229 55 00 Ext. 7390

*A mis padres  
Victor y María de Lourdes  
y a mis hermanos  
Guillermo, Arturo y Alejandro  
con cariño*

## Agradecimientos

Agradezco a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y a la Facultad de Ciencias Químicas por moldearme como profesionista



Facultad de Ciencias Químicas BUAP



Agradezco a la comisión revisora por sus observaciones y su dedicación al presente trabajo

D.C. Rosa Elena Arroyo Carmona

D.C. Tania Ávila Ruiz

M.C. Rogelio Maxil Tirso

A mi familia, mis padres Victor Crisanto Martinez y María de Lourdes Cuatlayotl Cuautle, quienes su esfuerzo, cariño y ejemplo me han guiado a ser la persona quien soy, aprendiendo persistir a los días grises, valorar la constancia y la vida. A mis hermanos, Memo, Arturo y Alex, quienes comparto mis días y casa entre risas, alegrías, llantos y retos. Ustedes le dan peso a la palabra hogar.

Al cDr. Felipe Patricio Martínez, al Dr. Ilhuicamina Daniel Limón Perez de León, por todo el de apoyo, enseñanzas y confianza que me han dado en todo este trayecto del presente trabajo. Su paciencia, dedicación y conocimiento han marcado en gran medida el desarrollo de este trabajo y de mi camino profesional.

A los miembros de laboratorio de Neurofarmacología antes de pandemia, Alan, Cecilia, Isael, Sonia, Paty, Marcelo y Olivia, y después de pandemia Enoc, Tamara, Sergio, Edgar, Dulce, quienes, con su amistad, conocimiento, opiniones y entusiasmo en las ciencias. A la Dra. Aleidy Patricio Martínez, por su consejos académicos y gran actitud que la caracteriza, todos han hecho mi estancia en el laboratorio una gran experiencia. A la Dra Angelica Osorio Espinoza, por su gran apoyo, amabilidad y comentarios que influyo positivamente en el desarrollo de este trabajo.

A Miguel, Daniel, Erick, Charly y amigos que la carrera me dio la fortuna de conocer, sin duda, pasear por los pasillos, estudiar, platicar y apoyarnos durante el transcurso de las materias hacen que la carrera no sería igual sin ustedes.

A Brenda, amistad que inició, si no me falla la memoria, con un asiento de las primeras filas de la clase, pasó a ser un gran apoyo y una persona que valoro mucho. Nada como un café mientras escuchamos nuestros audios tamaño podcast sobre la vida.

A Lety, amistad ha estado presente por casi década, me hace agradecer a la vida poder encontrar una persona con quien puedo contar en este mundo. Que mejor arte, que hacer chistes sobre nuestras desventuras. Gracias por escucharme.

## INDICE

1. Introducción.....	1
1.1 Aspectos generales de los cannabinoides .....	1
1.2 Sistema endocannabinoide.....	2
1.2.1 Receptores cannabinoides y su rol en el control del movimiento .....	4
1.3 Los ganglios basales, enfermedad de Parkinson y su relación con las discinesias.....	5
1.4 Los cannabinoides como propuestas para el tratamiento de las discinesias.....	7
1.4.1. Intervención terapéutica con L-DOPA para la Enfermedad de Parkinson.....	9
1.5. Discinesias inducidas por L-DOPA. ....	10
1.6. Modelos animales para el estudio de las discinesias inducidas por L-DOPA.....	13
1.7. Los cannabinoides como propuestas para el tratamiento de las discinesias inducidas por L-DOPA.....	16
2. Justificación. ....	19
3. Objetivos.....	20
3.1 Generales. ....	20
3.2 Particulares. ....	20
4. Metodología. ....	21
5. Resultados.....	24
5.1. Artículos obtenidos de las plataformas de búsqueda .....	24
5.2. Características de los artículos seleccionados.....	26
5.3. Evaluación de sesgo de los artículos de estudio.....	28
5.4 Características sobre los tratamientos y modelos parkinsonianos. ....	30
5.4.1. Fitocannabinoides y endocannabinoides en el modelo de discinesias por L-DOPA .....	31
5.4.2. Cannabinoides sintéticos en el modelo de discinesias por L-DOPA. ....	33
6. Discusión .....	42
7. Conclusión.....	52
8. Bibliografía.....	53

## Índice de figuras

Figura 1. Esquema general de los fitocannabinoides.....	2
Figura 2. Representación esquemática sobre la síntesis y señalización de endocannabinoides.....	4
Figura 3. Representación esquemática de la alteración del circuito de los GB en la EP .....	8
Figura 4. Representación esquemática del circuito de los GB en las LID.. .....	11
Figura 5. Patrón de respuesta motora a L-DOPA cambia durante la progresión de la EP.....	12
Figura 6. Esquema general de los principales modelos neurotóxicos para modelar la enfermedad de Parkinson en animales .....	18
Figura 7. Objetivos cannabinoides en el circuito de los ganglios basales en los desórdenes del movimiento.....	
Figura 8. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas.....	24
Figura 9. Gráfico de número de artículos por tipo de cannabinoide reportado.....	27
Figura 10. Gráfico de número de artículos por modelo experimentales animales.....	27
Figura 11. Gráfico de número de artículos por modelo experimentales para inducir EP.....	28
Figura 12. Diagrama de riesgo de sesgo de acuerdo con los criterios de SYRCLE.....	28

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1. Lista de cannabinoides utilizados en pruebas preclínicas. ....</b>	<b>25</b>
<b>Tabla 2. Lista de fármacos coadministrados en estudios preclínicos .....</b>	<b>34</b>
<b>Tabla 3. Estudios preclínicos de cannabinoides sintéticos en modelos experimental de discinecias con MPTP y otros.....</b>	<b>38</b>
<b>Tabla 4. Estudios preclínicos de cannabinoides sintéticos en modelos experimental de discinecias con 6-OHDA.....</b>	<b>41</b>

## **ABREVIATURAS**

**2-AG: 2-araquidonilglicerol**

**2-AG: 2-araquidonoilglicerol**

**AC: Adenilato Ciclasa**

**ACEA: Araquidonil-2'-cloroetilamida**

**AEA: Anandamida**

**AMPC: Adenosín monofosfato cíclico**

**Ca<sup>2+</sup>: Iones de calcio**

**CB1: receptor cannabinoide-1**

**CBD: Canabidiol**

**CNTF: Factor neurotrófico ciliar**

**CREB: Proteína de enlace de elementos de respuesta a cAMP**

**D1: Receptor dopaminérgico tipo 1**

**D2: Receptor dopaminérgico tipo 2**

**DAG: Diacilglicerol**

**DAGL: Diacilglicerol Lipasa**

**DARPP-32: Fosfoproteína regulada por dopamina y cAMP de 32 kDa**

**DGL: Lipasa de diacilglicerol**

**EH: Enfermedad de Hungntington**

**EP: Enfermedad de Parkinson**

**ERK <sup>1</sup>/<sub>2</sub>: Proteína quinasa regulada por señal extracelular tipo 1 y 2**

**FAAH: Ácido Graso Amida Hidrolasa**

**GB: Ganglios basales**

**GFAP: Proteína acida fibrilar glial**

**Gi/o: Proteínas G de tipo inhibitorio**

**Gi/S: Proteína G Inhibitoria**

**GluR1: Subunidad 1 del receptor ionotrópico AMPA de glutamato**

**GPe: Globo pálido externo**

**GPI: Globo pálido interno**

**IEG: Genes de respuesta temprana**

**IP3: Inositol Trifosfato**

**MGL: Lipasa de monoacilglicerol**

**MIA: Movimientos involuntarios anormales**

**MPTP: 1-metil-4fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina**

**MSK1: Proteína cinasa activada por estrés y mitógenos tipo 1**

**MSX-3: (E)-acidomonofosforico-[3-[8-[2-(3-metoxifenil)vinil]-7-metil-2,6-dioxo-1-prop-2-inil-1,2,6,7-tetrahidropurin-3-il]propil]**

**NAPE: Araquidonoil-fosfatidil-etanolamina**

**NAPE-PLD: N-acil-fosfatidiletanolamida especifico a fosfatidiletanolamida-D**

**NAT: N-acil transferasa**

**NST: El núcleo subtalámico**

**OHDA: 6-hidroxidopamina**

**PEA: Palmitoiletanolamida**

**PhosC: Fosfatidil-colina**

**PhosEA: Fosfatidil-etanolamina**

**PIP2: Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato**

**PKA: Proteína cinasa A**

**PLC: Fosfolipasa C**

**PLD: Fosfolipasa D**

**PP1: Proteína fosfatasa 1**

**PPAR: Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas**

**SNC: Sistema Nervioso Central**

**SNpr: Sustancia nigra pars reticulada**

**THC:  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinidiol**

**TRPV1: Receptor de Potencial Transitorio Vaniloide subtipo 1**

**VMAT2: Transportador vesicular de monoaminas tipo 2**

**VTA: Área tegmental ventral**

## RESUMEN

En estudios recientes se ha resaltado al sistema endocannabinoide como un modulador importante en los procesos motores, ya que puede influir directamente sobre la excitación o la inhibición de los neurotransmisores en núcleos que constituyen al circuito de los ganglios basales (GB). Debido a que los receptores CB1 se expresa ampliamente en dicho circuito, se ha propuesto el uso terapéutico de los cannabinoides tanto en la Enfermedad de Parkinson como en las discinesias inducidas por L-DOPA (LID). El objetivo del presente trabajo de tesis fue realizar una búsqueda exhaustiva de reportes bibliográficos en las bases de datos internacionales, con el fin de discutir las novedosas estrategias terapéuticas de los fitocannabinoides, endocannabinoides y cannabinoides sintéticos en modelos animales de las LID. Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con el formato PRISMA *Checklist for Systematic reviews and meta-analyses* y, por último, con el formato protocolario para revisiones sistemáticas en estudios de intervención animal. Se identificaron a través de las plataformas de búsqueda PUBMED y SCOPUS un total de 180 artículos, posteriormente, sólo se tomaron 24 artículos con apego a los criterios de inclusión y exclusión descritos en el presente trabajo. Como resultados de la presente búsqueda se obtuvieron la identificación de artículos originales que reportan los efectos de los fitocannabinoides, endocannabinoides y cannabinoides sintéticos, para ser considerados como agentes antidiscinéticos. Además, se identificó una mayor presencia de estudios con modelos animales en ratas que con otros animales, tales como ratones o primates. Por otra parte, los modelos tóxicos utilizados con más frecuencia para inducir el modelo de EP fueron con 6-OHDA, MPTP, reserpina, y por último, un modelo innovador que fue el ratón con la mutación en el gen *Pitx3ak*. Si bien, no se ha caracterizado completamente el perfil farmacológico de los receptores CB2, GPR55, TRPV1, y el PPARG en las LID, aún es poco claro visualizar el rol de los receptores en la patología. Sin embargo, es necesario realizar más investigación preclínica para determinar el rol de los cannabinoides sobre el sistema endocannabinoide.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Aspectos generales de los cannabinoides.

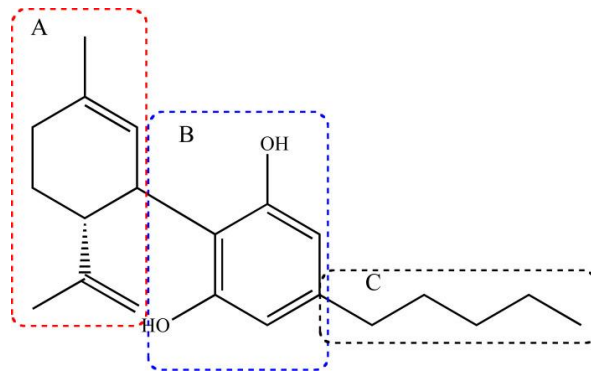
*Cannabis sativa* L., es una planta que pertenece a la familia *Cannabace*, y taxonómicamente se divide en tres especies: *C. sativa*, *C. ruderalis* y *C. indica* (Schilling *et al.*, 2020). La planta sintetiza compuestos llamados fitocannabinoides que, hasta la fecha, se han caracterizado 483 cannabinoides y solo 120 son bioactivos (Scherma *et al.*, 2018). Así mismo, los cannabinoides se han clasificado en tres grupos: endocannabinoides (sustancias producidas de manera endógena en el cuerpo), fitocannabinoides (compuestos sintetizados por la planta) y análogos sintéticos (compuestos sintetizados en laboratorio) (Schilling *et al.*, 2020).

La planta ha tenido atribuciones medicinales desde que se informó por primera vez en el 2600 a.C. (farmacopea china), y se ha utilizado para el tratamiento de algunas enfermedades como el cáncer, dolor, hiperémesis y enfermedades cerebrales (Li, 1974). Sin embargo, también se ha estudiado en las últimas décadas los efectos tóxicos y el abuso del consumo de cannabis de manera recreacional (Hall, 2015).

Los compuestos más abundantes de la planta y más estudiados son, el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). Se le han atribuido al THC los efectos psicoactivos y lúdicos de la planta, sin embargo, cabe resaltar que el compuesto más prometedor para el tratamiento de las enfermedades cerebrales es el CBD (Cassano *et al.*, 2020). De manera general, los cannabinoides se caracterizan por tener una estructura química de esqueleto oxigenado con 21 átomos de carbono, con un fragmento que contiene un anillo dibenzopirano y una cadena alquílica hidrofóbica (Dos Reis Rosa *et al.*, 2021). La variabilidad de los compuestos cannabinoides proviene de las diferencias en los sustituyentes y la estereoquímica de las tres subunidades

estructurales: el residuo de isopropenilo del resto terpenoide (A), el núcleo de resorcinol (B), y la cadena lateral de alquilo (C) (Figura 1).

Se ha reportado que la diversidad de los fitocannabinoides y sus diferentes concentraciones en la planta puede ser influenciada por la zona geográfica o área de cultivo, la especie y el método de su procesamiento. Por lo que es probable que diferentes plantas puedan tener mayores efectos lúdicos o mayores efectos en sus propiedades medicinales (Turner *et al.*, 2017).



**Figura 1. Esquema general de los fitocannabinoides.** Se muestran tres variables estructurales teniendo como base un esqueleto oxigenado con 21 átomos de carbono: residuo isopropenilo de terpenoides (círculo rojo), el núcleo de resorcinol (círculo azul), y una cadena alquilo (círculo gris). Figura tomada de Dos Reis Rosa *et al.*, 2021.

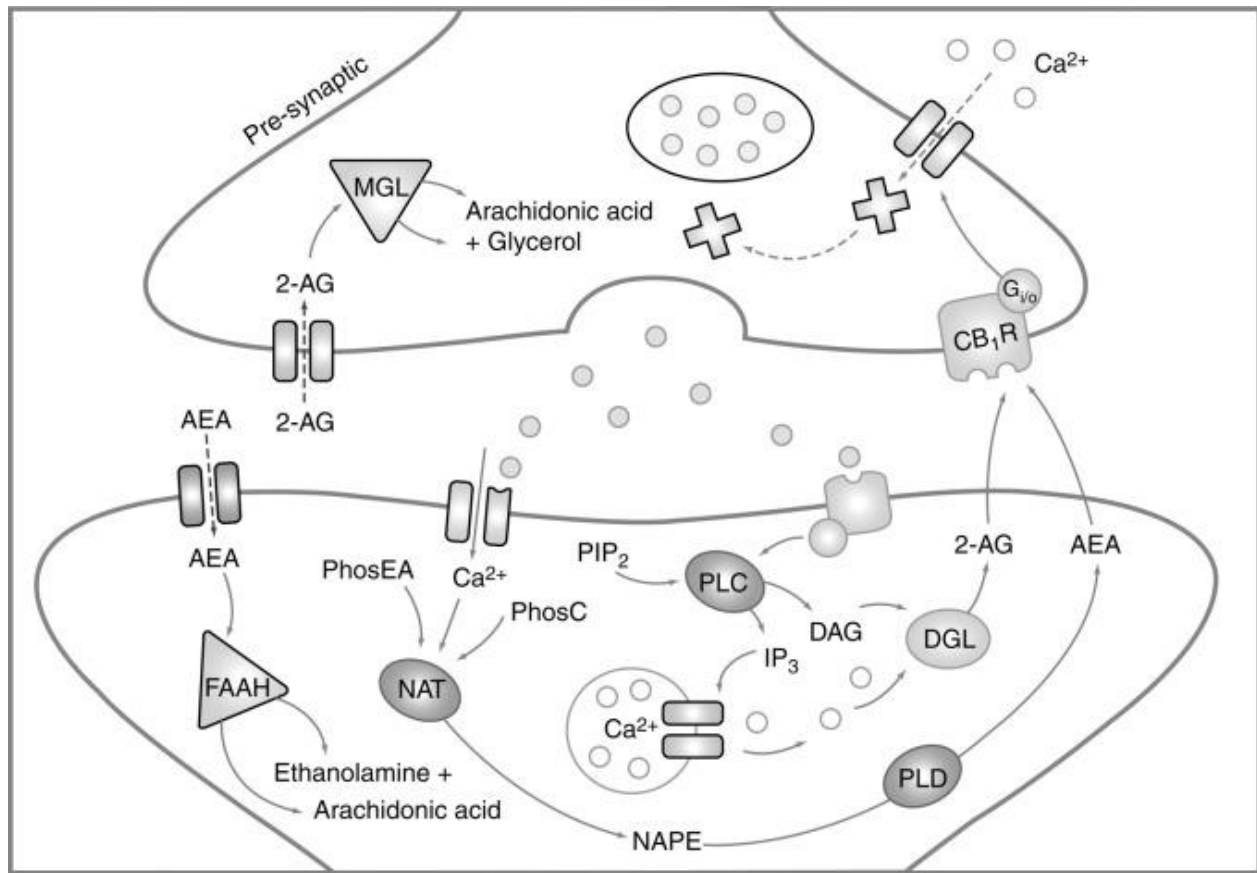
Debido al avance de la ciencia y la tecnología en las últimas décadas, se han realizado investigaciones para entender como los productos exógenos, tales como los fitocannabinoides, podrían interactuar con los sistemas endógenos en los seres vivos. Ahora se conoce ampliamente este sistema, que se le ha denominado, sistema endocannabinoide tanto en animales como en humanos (Morales & Jagerovic, 2020).

## 1.2. Sistema endocannabinoide.

El sistema endocannabinoide está constituido por sistemas complejos de receptores, enzimas de síntesis y degradación, así como de ligandos endógenos (endocannabinoides). Los endocannabinoides más conocidos y estudiados son la

anandamida (AEA) y el 2-araquidonil glicerol (2-AG) que se liberan bajo demanda por precursores fosfolipídicos de la membrana celular tanto del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso periférico (SNP). Estos compuestos no se almacenan en vesículas, sino que se sintetizan rápidamente a partir de enzimas de síntesis a nivel postsináptico (Bisogno *et al.*, 1999). Así mismo, es esencial la liberación de neurotransmisores presinápticos, para que estimulen a receptores acoplados a proteínas G (GPCR) postsináptico, y posteriormente se active la vía de señalización de la fosfolipasa C (PLC) que promoverá la liberación de calcio intracelular, todo esto es necesario para que se lleve a cabo la síntesis de endocannabinoides (Hosking y Zajicek, 2008).

La enzima de síntesis para la AEA es la fosfolipasa-D-N-acil-fosfatidiletanolamida (NAPE-PLD) y, para el 2-AG, es el diacilglicerol lipasa (DAGL). En el sistema nervioso, contrario a los neurotransmisores convencionales, una vez sintetizados los endocannabinoides por la NAPE-PLD y la DAGL, tendrán una señalización retrograda, es decir, de la postsinápsis a la presinápsis. En la presinápsis se expresan los receptores a cannabinoides de tipo 1 (CB1) y los de tipo 2 (CB2), y que una vez que han interactuado con sus receptores, los endocannabinoides se metabolizan para ser degradados por la hidrolasa amida de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL), para la AEA y el 2-AG, respectivamente (Skaper & Di Marzo, 2012). Hasta la fecha se sigue estudiando la farmacología de los receptores cannabinoides sobre los trastornos neurológicos y las enfermedades neurodegenerativas que involucran el aprendizaje y la memoria, el apetito, nocicepción y los procesos motores.



**Figura 2. Representación esquemática sobre la síntesis y señalización de endocannabinoides.** La estimulación presináptica promueve la síntesis de endocannabinoides postsinápticos (eCB). Los eCB con señalización retrógrada hiperpolarizan la terminal presináptica, inhibiendo la liberación de neurotransmisores. Iones de calcio ( $Ca^{2+}$ ); fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato ( $PIP_2$ ); fosfolipasa C (PLC); inositol trifosfato ( $IP_3$ ); diacilglicerol (DAG); diacilglicerol lipasa (DGL); 2-araquidonoilglicerol (2-AG); fosfatidil-etanolamina (PhosEA); fosfatidil-colina (PhosC); N-acil transferasa (NAT); N-araquidonoil-fosfatidil-etanolamina (NAPE); fosfolipasa D (PLD); anandamida (AEA); receptor cannabinoide-1 (CB1); proteína G inhibitoria ( $G_i/o$ ); monoacilglicerol lipasa (MGL); amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH). Figura tomada de Hosking y Zajicek, 2008.

### 1.2.1. Expresión de los receptores cannabinoides en el SNC.

Los receptores CB1 y CB2 están acoplados a proteínas G de tipo inhibitorio ( $G_i/o$ ), y su función es inhibir la liberación de neurotransmisores por la disminución de la concentración AMPc a través de la inhibición del adenilato ciclasa (AC). Otros receptores que se han propuesto como integrantes del sistema endocannabinoide son el receptor de potencial transitorio vaniloide subtipo 1 (TRPV-1), el receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) e incluso el receptor huérfano GPR55 (Patricio

*et al.*, 2020). Estos datos sustentan el rol modulador que puede tener el sistema endocannabinoide sobre los otros sistemas de neurotransmisión y, es probable que su función moduladora dependa de la expresión de los receptores CB1 y CB2. (Peters *et al.*, 2021).

Se ha demostrado una mayor expresión del receptor CB1 en el SNC y principalmente en las regiones de los ganglios basales (GB) como el estriado, globo pálido externo (GPe), globo pálido interno (GPi) y *sustancia nigra pars reticulata* (SNpr). Mientras que el receptor CB2 se encuentra mayoritariamente en el SNP, así como en el sistema inmune como las células gliales (glía y microglía) (Fernández-Ruiz & Gonzáles, 2005; Lu & Mackie, 2021). Sin embargo, recientemente se ha demostrado la expresión del receptor CB2 en neuronas glutamatérgicas del hipocampo, y las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA) (Chen *et al.*, 2017). Debido a que los receptores CB1 se encuentran mayormente expresados en los GB, las investigaciones del sistema endocannabinoide han centrado sus esfuerzos para estudiar agentes farmacológicos para el tratamiento de la EP (Buhmann *et al.*, 2019). Interesantemente, se ha evidenciado que la AEA podría incrementar sus concentraciones en el fluido cerebro espinal de pacientes con EP (Pisani *et al.*, 2005), además, existe una disminución de la expresión del ARNm del receptor CB1 en cerebros post-mortem de pacientes con EP (Hurley *et al.*, 2003).

### **1.3. Estructura y función de los Ganglios Basales y su rol en el control del movimiento.**

Los ganglios basales (GB) son núcleos subcorticales que se localizan en los dos hemisferios cerebrales y su función promueve la coordinación del movimiento voluntario en conjunto con la corteza y el tálamo (McGregor & Nelson, 2019). El circuito de los GB

está constituido por núcleos cerebrales como el estriado, una región compuesta por el caudado, el putamen y el núcleo accumbens; el núcleo subtalámico (STN), el globo pálido externo (GPe) e interno (GPi) y la *sustancia nigra pars reticulata* (SNpr). Dichos núcleos se pueden clasificar funcionalmente por la información proveniente del estriado y su posterior procesamiento de la información que va hacia el tálamo. Por lo tanto, los núcleos se pueden constituir como: núcleo de entrada de la información cortical (estriado), núcleos intermedios (GPe y STN) y núcleos de salida (GPi y SNpr) (Galvan & Wichmann, 2008; Patricio *et al.*, 2020). Es así que el cuerpo estriado (principal núcleo de entrada de la información) posee dos tipos de neuronas GABAérgicas de proyección o también llamadas neuronas espinosas de tamaño medio (NEM). Las NEM ocupan el 90% de neuronas GABAérgicas estriatales que reciben aferencias corticales de tipo glutamatérgico, el resto del 10% son interneuronas (Fazl & Fleisher, 2018).

La dopamina, es un neurotransmisor catecolaminérgico sintetizado por la SNpc, y activa a sus receptores dopaminérgicos de tipo 1 (D1) y de tipo 2 (D2). Los receptores D1 están acoplados a proteínas Gs y, los receptores D2 están acoplados a proteínas Gi (Latif *et al.*, 2021). Se ha propuesto que la dopamina puede modular los efectos glutamatérgicos que caen sobre las NEM del estriado y, además, podrían tener un efecto particular dependiendo del tipo de receptor dopaminérgico que expresen las NEM (Gardoni & Bellone, 2015). Es así que, las NEM pueden proyectar sus terminales nerviosas directamente a los núcleos de salida (GPi y SNpr) o proyectar indirectamente a los núcleos de salida a través del GPe y el STN (Galvan & Wichmann, 2008). Se conoce también como vía directa o vía estriado-nigral a las NEM que proyectan a los núcleos GPi y SNpr y tendrán la particularidad de expresar receptores D1. Por otro lado, se denomina vía indirecta o vía estriado-palidal a las NEM que proyectan al GPe

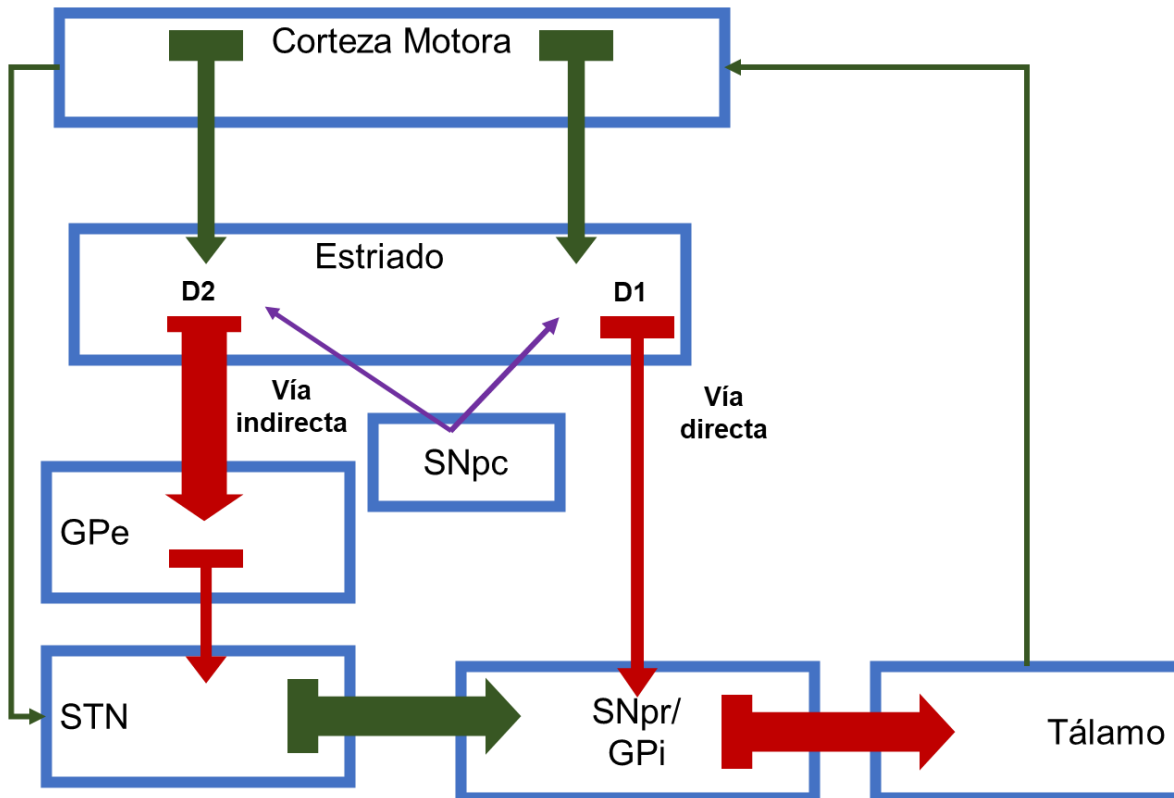
y, su distintivo será que expresan a los receptores D2. Por lo tanto, debido a la característica de los receptores D1 o D2 de poseer proteínas Gs o Gi podrán excitar o inhibir a los núcleos de salida, al GPi y la SNpr (Fazl y Fleisher, 2018).

Una vez realizado el procesamiento de la información en el circuito de los GB, la información enviada a los núcleos de salida, podrán interpretarse como un freno del movimiento (especialmente por la vía indirecta) o como un estímulo al movimiento (especialmente por la vía directa) (Galvan y Wichmann, 2008; Fazl y Fleisher, 2018). Si bien, las proyecciones del GPi y de la SNpr tendrán aferencias a distintas regiones del tálamo, sus conexiones a las neuronas glutamatérgicas hacia la corteza influirán en la activación del tallo cerebral hasta la espina dorsal, estas estructuras del sistema nervioso están encargadas de la ejecución motora (Lanciego *et al.*, 2012). La disfunción motora se ha observado en diferentes patologías que involucran la neurodegeneración, las lesiones mecánicas como traumas o procesos inflamatorios. Sin embargo, pueden resaltar dos patologías importantes que involucran neurodegeneración y las alteraciones de los GB, son la Enfermedad de Parkinson (EP), con síntomas hipocinéticos; y, la Enfermedad de Huntington (EH), con síntomas hiperkinéticos (Alexi *et al.*, 2000).

#### **1.4. Disfunción de los ganglios basales en la Enfermedad de Parkinson.**

La EP es una de las enfermedades con más prevalencia a nivel mundial, ocupa el segundo lugar en el grupo de las enfermedades neurodegenerativas y, el primer lugar en las enfermedades con trastornos del movimiento. La etiología de la EP es desconocida hasta la fecha, y se considera de origen idiopático. Se ha propuesto que pudiera ser generada por factores externos como la exposición a tóxicos o lesiones encefálicas, así como el incremento de factores inflamatorios (Marino *et al.*, 2020). Por

otra parte, se ha demostrado que sólo el 5% de pacientes que padecen la EP es de origen genético, y las proteínas con mutaciones que convergen con la agregación de proteínas es la  $\alpha$ -sinucleína. Este proceso induce muerte neuronal por estrés oxidativo, neuroinflamación y alteración de la función mitocondrial (Simon *et al.*, 2020).



**Figura 3. Representación esquemática de la alteración del circuito de los GB en la EP.** Se muestra una hiperactividad las proyecciones neuronales del estriado al núcleo del GPe (vía indirecta), en consecuencia, aumenta la excitación de GPI/SNpr por parte del STN, aumentando su actividad inhibitoria del GPI/SNpr sobre los núcleos motores talamocorticales. Color verde: representa las proyecciones glutamatérgicas, color rojo: proyecciones GABAérgicas, color morado: proyección dopaminérgica. Figura tomada y modificada de Sharma *et al.*, 2018.

Una característica importante en la EP es la muerte neuronal dopaminérgica de la SNpc, lo que conlleva a la disminución en la concentración de dopamina en el cuerpo estriado y promueve a los síntomas de tipo motor. Además, la disminución de dopamina en el estriado por la muerte neuronal de la SNpc, promueve alteraciones y disfunción en

el circuito de los GB (Lanciego *et al.*, 2012). Se ha observado que la disminución de dopamina y su consecuente desactivación de los receptores D2 de la vía indirecta, disminuye su actividad inhibitoria de las neuronas GABAérgicas de las NEM y, por lo tanto, la vía estriado-palidal se encontrará sobreinhibido por un incremento en la liberación del neurotransmisor GABA (Mamad *et al.*, 2015) (Figura 3). Es así que, la sobreinhibición GABAérgica del GPe promoverá estados hipocinéticos y, por lo tanto, las propuestas farmacológicas hacia el restablecimiento dopaminérgico, como con la levodopa (L-DOPA), es hasta la fecha la terapéutica más efectiva (Gao *et al.*, 2017).

#### **1.4.1. Intervención terapéutica con L-DOPA para la Enfermedad de Parkinson.**

El tratamiento de elección para los pacientes con EP en la clínica médica, es la administración del precursor dopaminérgico, la L-DOPA que se descubrió por medio de la experimentación animal realizada por Arvid Carlsson. Él utilizó conejos reserpinizados que mostraban rigidez muscular, por lo que, al administrar L-DOPA, los conejos podían restaurar sus movimientos al disminuir la rigidez muscular (Andersen, 2009). Posteriormente, Oleh Hornykiewickz demostró que los cerebros de los pacientes con EP tenían un déficit de dopamina en el caudado-putamen, por lo que propuso, con base a los descubrimientos de Arvid Carlsson, la administración de L-DOPA a los pacientes con EP (Lees *et al.*, 2015). En colaboración, Birmayer y Hornykiewickz en 1961, administraron L-DOPA intravenoso a los pacientes y observaron mejoras en los procesos motores disminuyendo la rigidez muscular y el temblor en reposo. Sin embargo, la observación clínica en los pacientes tratados con L-DOPA de manera crónica, demostró una alteración neuronal que sigue en estudio hasta nuestros días, las discinesias inducidas por L-DOPA (LID) (Andersen, 2009; Lees *et al.*, 2015).

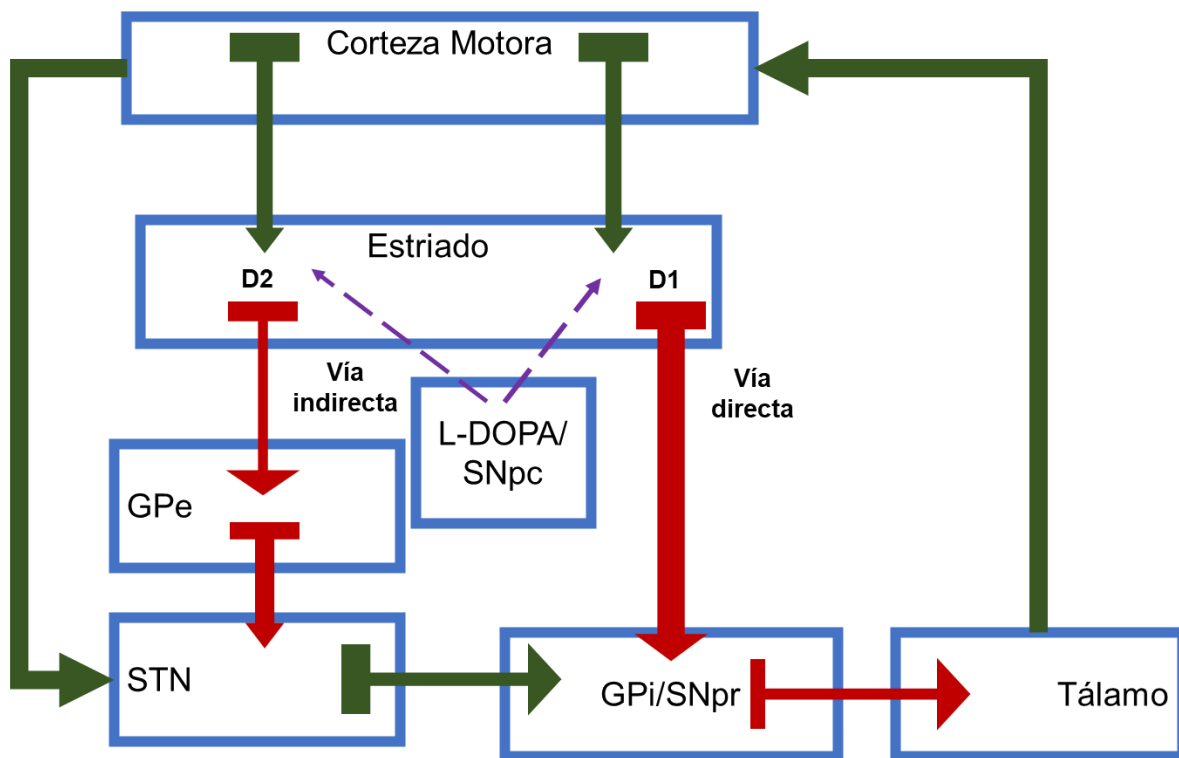
### **1.5. Discinesias inducidas por L-DOPA.**

Las discinesias son una de las principales complicaciones y limitaciones del tratamiento con L-DOPA. La palabra discinesia tiene un origen griego con el prefijo *dys* (*mal o difícil*) y el sufijo *kinesis* (*movimiento*); se define como el desarrollo de movimientos involuntarios anormales (MIAs), y las LID son una de las principales complicaciones y limitaciones del tratamiento a largo plazo con L-DOPA (Poewe *et al.*, 2010). Las LID se pueden reflejar como movimientos coreicos, distónicos, mioclónicos y balísticos con una distribución segmental, focal o generalizada (Leta *et al.*, 2019). Debido a que las discinesias son extremadamente incapacitantes, mucho más que la propia EP, se ha abordado el estudio patológico, celular y molecular de las LID y así contrarrestar el efecto secundario. Esto es debido a que el tratamiento con L-DOPA sigue siendo y será por mucho tiempo la primera elección para el tratamiento de la EP.

Se han propuesto diferentes mecanismos moleculares que podrían estar involucrados con la generación de los MIAs, y se ha descrito que el tratamiento con L-DOPA produce un incremento pulsátil de concentración de dopamina, por lo que conduce alteraciones río abajo en su vía de señalización de tipo dopaminérgico, especialmente por el receptor D1 (Calabresi *et al.*, 2008). Además, se ha documentado que, la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la EP sensibiliza a los receptores D1 en las NEM del estriado, por lo que es probable que su mecanismo esté relacionado principalmente con la vía directa de los GB. El receptor D1 acoplada a una proteína de tipo Gs, estimula la enzima adenil ciclasa (Ac) que promueve la producción de AMP cíclico (AMPc), activando la producción de la proteína quinasa A (PKA), en consecuencia, una mayor actividad a nivel nuclear. También se activa la fosfolipasa C (PLC) que estimula la

liberación de calcio intracelular, por lo que influye en la activación de la proteína quinasa C (PKC) y la liberación de neurotransmisores (Bandopadhyay *et al.*, 2022).

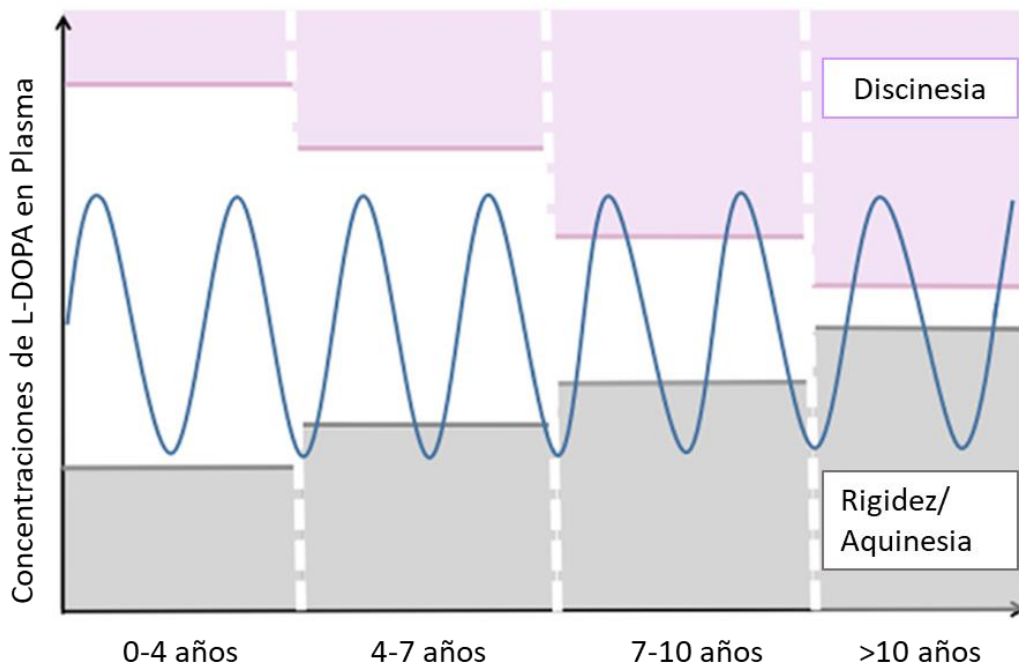
Se ha demostrado en animales discinéticos, que el circuito de los ganglios basales se encuentra alterado y sobreactivado en la vía directa, contrario en la EP donde se observa la vía indirecta sobre inhibido (Figura 4). De tal manera que la sobre activación de la vía directa influye en gran medida sobre los procesos cognitivos y motores observados en las LID (Santini *et al.*, 2008).



**Figura 4. Representación esquemática del circuito de los GB en las LID.** Se observa una disminución en la actividad GABAérgica de la vía indirecta, es decir, reduce la actividad del GPe y disminuye la actividad del STN, por lo tanto, inhibe la actividad neuronal de los núcleos del GPi/SNpr desregulando la activación del mecanismo motor del tálamo. Figura tomada y modificada de Sharma *et al.*, 2018.

Además de sobreactivar a las NEM por los receptores D1 de la vía directa durante el tratamiento con L-DOPA, con el tiempo, los pacientes experimentan fluctuaciones motoras en respuesta a la L-DOPA y además son más difíciles de controlar (Pandey &

Srivanitchapoom, 2017). Estas fluctuaciones se caracterizan por tener dos periodos, síntomas del periodo “ON” y los síntomas del periodo “OFF”. En el periodo “ON” se caracteriza por mantener los beneficios del medicamento, que en relación con el tiempo irán reduciendo. Los periodos “OFF” son los periodos donde el beneficio del medicamento desaparece para los pacientes con EP y los síntomas reaparecen, tal es el caso de la rigidez muscular (van Laar, 2003; Cenci, 2014)) (Figura 5).



**Figura 5. Patrón de respuesta motora a L-DOPA durante la progresión de la EP.** En este diagrama muestra como el efecto terapéutico de la L-DOPA por vía oral se estrecha en la progresión de la EP. Las discinesias se asocian comúnmente a niveles plasmáticos altos de L-DOPA (LID de dosis máximas). La línea azul representa picos y valles en los niveles plasmáticos de L-DOPA de manera conjunta con la terapia oral de L-DOPA. El área vacía del centro representa el rango de concentraciones de L-DOPA que inducen el alivio de los síntomas motores de la EP sin causa discinesias. Figura tomada y modificada de Cenci, 2014.

Cabe destacar que aumenta un 10% de riesgo cada año para desarrollar fluctuaciones a los pacientes quienes se les administra L-DOPA debido a las siguientes tres razones: primero, por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas que conduce a una disminución en la recaptura y regulación de la dopamina; segundo, por las alteraciones

en estructura, número y sensibilidad de los receptores; y, por último, la influencia de la activación de los receptores D1 por la administración de agonistas dopaminérgicos (van Laar, 2003). El sistema dopaminérgico no es el único sistema involucrado, ya que existe la participación de otros sistemas neurotransmisión que también pueden tener un rol importante en el desarrollo de las LID; como ejemplo está, el neurotransmisor glutamato que es responsable del cambio de flujo de calcio intracelular por medio de su interacción con sus receptores NMDA y AMPA/Kainato (Sgambato-Faure y Cenci, 2012).

### **1.6. Modelos animales para el estudio de las discinesias inducidas por L-DOPA.**

Para reproducir el modelo fisiopatológico que ocurre en la EP y en las discinesias inducidas por L-DOPA en animales de experimentación, se puede recurrir a diferentes estrategias, dependiendo el enfoque y cualidades de cada modelo, ya sea inducido por neurotoxinas o por manipulación genética. Las especies animales más utilizadas para mimetizar la EP son: roedores, como la rata y el ratón; así como los primates no humanos (Chia *et al.*, 2020; Hamadjida *et al.*, 2019).

Los modelos genéticos para la EP se inducen con la sobreexpresión de  $\alpha$ -sinucleína, o la expresión de genes relacionados con la EP como Parkin, DJ-1 y PINK1 (Leão *et al.*, 2015). Dichos modelos son utilizados para estudiar el modelo fisiopatológico de la EP por herencia, sin embargo, el porcentaje de incidencia de la EP de tipo genética es reducido, aproximadamente al 5% - 10%, por lo que el 90% restante se considera EP de tipo esporádico (Pang *et al.*, 2019).

Los modelos toxicológicos están dirigidos a producir degeneración en las neuronas dopaminérgicas de la SNpc, por lo que simularán a nivel celular y conductual a la EP de

tipo esporádico. Los principales agentes toxicológicos más utilizados son la 6-hidroxidopamina (6-OHDA), la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), la reserpina, así como, agentes pesticidas como el paraquat o la rotenona, que se han reportado que también muestran efectos asociadas con la EP (Duty y Jenner *et al.*, 2011).

La 6-OHDA es un neurotóxico que induce degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la vía nigroestriatal, el cual requiere ser inyectado de manera intracerebral, puesto que no puede atravesar la barrera hematocefálica (Kirik *et al.*, 1998). Al ingresar a la neurona dopaminérgica por medio de su transportador presináptico, el transportador de dopamina (DAT), induce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) debido a la disfunción mitocondrial, ya que inhibe el complejo I y IV de la cadena transportadora de electrones (CTE) (Blum *et al.*, 2001; Deumens *et al.*, 2002).

Se ha demostrado que la 6-OHDA puede inducir un diferente patrón de neurodegeneración dependiendo del sitio de lesión; por ejemplo, la inyección de 6-OHDA en el estriado induce primeramente un daño en la terminal presináptica y después, al resto de la neurona dopaminérgica de la SNpc. Al contrario, si se administra directamente a los somas neuronales de la SNpc, provocará una destrucción rápida y masiva de neuronas (Glinka *et al.*, 1997; Kirik *et al.*, 1998).

A diferencia de la 6-OHDA, el MPTP que es un análogo de la meperidina, puede atravesar la berrera hematocefálica y por lo tanto así ejercer su mecanismo toxicológico (Blum *et al.*, 2001). El MPTP es metabolizado por la monoamino oxidasa B (MAO-B) de la glía, por lo que se genera el 1-metil-4-fenilpiridinium (MPP<sup>+</sup>), este metabolito es altamente tóxico, dado que ingresa por medio del DAT e inhibe el complejo I de la CTE,

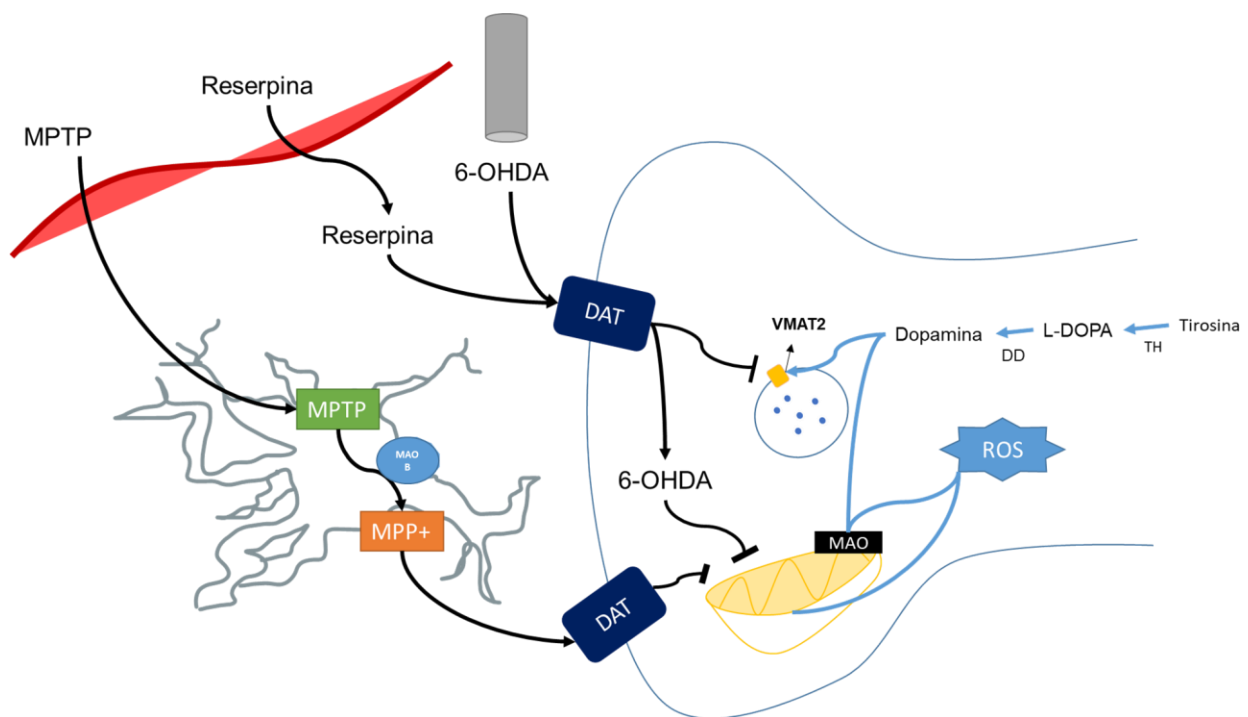
causando una reducción en el metabolismo energético, un incremento en el estrés oxidativo, el proceso inflamatorio y muerte neuronal (Fathi *et al.*, 2022).

La reserpina, que también provoca Parkinsonismo experimental, es un alcaloide que inhibe el transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2), dando como resultado el impedimento del almacenamiento de la dopamina vesicular, por lo tanto, su inhibición al VMAT2 incrementará las concentraciones de dopamina en el citoplasma y en consecuencia el metabolismo de la dopamina generando principalmente estrés oxidativo (Buhidma *et al.*, 2020).

El estrés oxidativo provoca daño celular por la liberación de moléculas pro-oxidantes como el radical hidroxilo, ión superóxido y peróxido de hidrógeno. Así mismo promueve moléculas pro-inflamatorias como las interleucinas y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), es así que los procesos neuroinflamatorios promueven a la activación de la microglía generando óxido nítrico y peroxinitrito. Dichos estados en la desregulación del estado redox e inflamatorio promueven a la muerte neuronal dopaminérgica (Fischer y Maier 2015; Halliwell, 2006).

Como se ha observado en la patología humana, las discinesias se presentan una vez que el paciente ha tomado L-DOPA de manera constante. Es así que, para reproducir las LID en animales, y principalmente en roedores, debe existir una degeneración neuronal de tipo dopaminérgico y, posteriormente, administrar de manera crónica L-DOPA (Chen *et al.*, 2020). Cenci y colaboradores en 1998 observaron y definieron los MIAs, clasificándolos en cuatro movimientos de tipo coreatetóxico en el cuerpo: rotación locomotor, torsión axial, movimientos de extremidades y movimientos orolinguales (Cenci *et al.*, 1998) Por lo que, al estudiar los MIAs, se debe monitorear aproximadamente durante 180 minutos y posteriormente, expresarlos en gráficas con

un puntaje de nueve puntos de la escala. En otro grupo de trabajo (Steece-Collier *et al.*, 2003), desarrollaron una escala de clasificación de movimiento discinéticos con más subcategorías: disfunción postural del cuello, distonía del tronco, distonía de las extremidades delanteras, distonía de las extremidades posteriores, discinesias de las patas delanteras contralaterales, movimientos orolinguales y movimientos delanteros faciales. En general, se realiza una puntuación de cada elemento dependiendo de la intensidad y la frecuencia de los movimientos, así como de su gravedad.



**Figura 6. Esquema general de los principales modelos neurotóxicos para modelar la enfermedad de Parkinson en animales.** Se representan las principales dianas de la 6-OHDA, el MPTP y la reserpina. Figura tomada y modificada de Fathi *et al.*, 2022.

### 1.7. Los cannabinoides como propuestas para el tratamiento de las discinesias inducidas por L-DOPA

Desde tiempos milenarios se ha utilizado a la planta *Cannabis sativa* L., como remedio para diversas enfermedades degenerativas, padecimientos inflamatorios y crónicos. En el siglo pasado, se documentó el uso de los cannabinoides como terapia para los

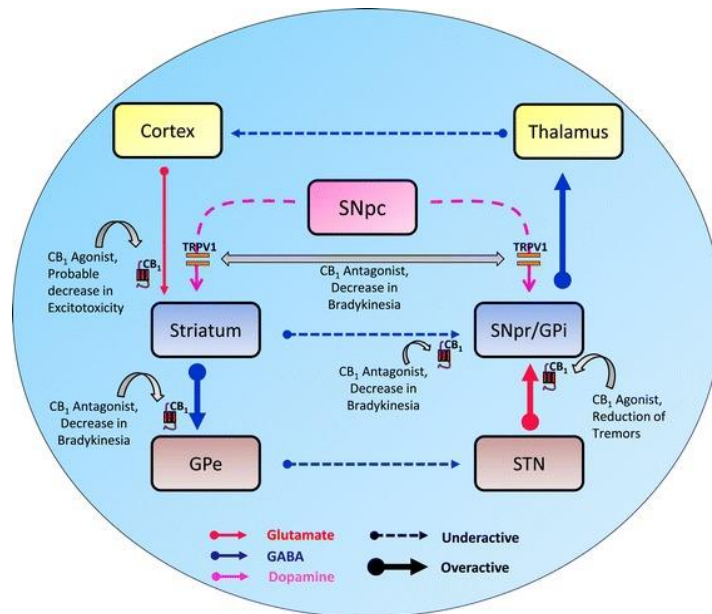
trastornos del movimiento, la epilepsia, y las convulsiones. A mediados de la década de los 1970's, se han evaluado cannabinoides como el  $\Delta^9$ -THC así como agonistas sintéticos de CB1 para el tratamiento de las convulsiones y otras enfermedades cerebrales, sin embargo, los resultados han sido variados y controvertidos (Devinsky *et al.*, 2016).

El mecanismo general de los cannabinoides en los sistemas de neurotransmisión se debe a su interacción con los receptores CB1 y CB2 y sus efectos directos con la liberación de neurotransmisores. Además, cabe resaltar que los cannabinoides no solo interaccionan con los receptores CB1 y CB2, sino también pueden activar a otros receptores fuera del sistema cannabinoide, tal es el caso de los receptores PPAR o los TRPV1 (Patricio *et al.*, 2020).

Se ha relacionado la activación de los receptores TRPV1 con el efecto neuroprotector sobre las neuronas dopaminérgicas, especialmente, con el CBD que mostró un efecto neuroprotector en ratas con lesión intraestriatal unilateral con 6-hidroxidopamina, debido a que disminuyó la conducta de giro y, además, indujo la activación de los receptores TRPV1 y el factor neurotrófico ciliar (CNTF) en los astrocitos, disminuyendo así el proceso inflamatorio (Wi *et al.* 2020). Es así que la actividad pleiotrópica del CBD podría tener no sólo un efecto neuroprotector sino también un efecto neuromodulador, dadas sus interacciones con varios receptores de tipo cannabinoide y no cannabinoide, y por lo tanto, modificar la liberación de neurotransmisores.

Si bien, se ha observado un incremento en las concentraciones de glutamato a nivel cortical en los modelos de LID (Nina *et al.*, 2013), esto podría explicarse por las alteraciones que induce la L-DOPA sobre la actividad neuronal de los núcleos de salida de los GB (SNpr y GPi), ya que sus proyecciones se dirigen hacia el tálamo y,

posteriormente, a la corteza. Interesantemente, el tratamiento actual para las discinesias es la amantadina, que es un antagonista de los receptores NMDA (Bido *et al.*, 2011). Es por ello que los cannabinoides, al interactuar con los receptores CB1, promueven la inhibición de la liberación de neurotransmisores y, podría proponerse como uno de los mecanismos para inhibir la liberación de glutamato a nivel cortical (Figura 7).



**Figura 7. Blancos moleculares de los cannabinoides en el circuito de los ganglios basales en los trastornos del movimiento.** En el diagrama se muestran los posibles objetivos relacionados al sistema cannabinoide (receptores CB1, CB2 y TRPV1) para mitigar diversos síntomas motores. Figura tomada de More y Choi, 2015.

Cabe mencionar que la maquinaria para la síntesis de dopamina se lleva a cabo también por las neuronas serotoninérgicas. Sin embargo, también se debe considerar su activación de los receptores D1, que al no existir una modulación por el autorreceptor D2, la liberación excesiva de dopamina en el estriado es la causa de la activación de los receptores dopaminérgicos de la vía directa. Por lo que, la modulación del autorreceptor de serotonina 5-HT1B y los receptores 5-HT1A serían un blanco terapéutico para las discinesias (Carta & Tronci, 2014).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Se ha propuesto que el sistema endocannabinoide ejerce un papel regulador de la actividad motora, ya que los receptores cannabinoides se encuentran de manera abundante en el área del circuito de los GB, y ejercen un efecto modulador de la excitación o inhibición de neurotransmisores. Es por ello que los cannabinoides podrían generar modificaciones en los sistemas de neurotransmisión, sobre la liberación de GABA y glutamato en el estriado y sobre los núcleos de salida de los GB, que están sobre estimulados por la L-DOPA. Una de las posibles estrategias para corregir la hipercinesia, observadas en las LID, es el uso terapéutico de los cannabinoides, debido a que podrían tener un mecanismo neuromodulador en el circuito de los GB, sin retirar los efectos benéficos de la L-DOPA.

Además, recientes estudios proponen que los cannabinoides pueden modular microglía y a los astrocitos, debido a que disminuyen su actividad proinflamatoria por medio de los receptores CB2. Así mismo, pueden modular otros receptores no cannabinoides y receptores huérfanos que promueven la disminución de ambientes altamente oxidantes e inestabilidad en los sistemas de neurotransmisión.

Debido a estos hallazgos, actualmente existe un gran interés para estudiar agentes terapéuticos con base a los endocannabinoides, fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos para el tratamiento de las LID. Aun cuando el horizonte es lejano para los pacientes quienes sufren las LID, los estudios sobre los efectos paliativos en las enfermedades neurodegenerativas y cannabinoides incrementan considerablemente en estos últimos 20 años, razón por la que este trabajo reunirá evidencia que aporte nuevos caminos terapéuticos a enfermedades del control motor.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo general**

A través de una revisión sistemática, mostrar la capacidad de los componentes cannabinoides para reducir signos y síntomas que ocurren en las discinesias inducidas por L-DOPA y comparar sus efectos en la administración aislada o coadministrada con fármacos auxiliares.

#### **3.2. Objetivos particulares**

**3.2.1.** Analizar mediante reportes bibliográficos el efecto de la administración de cannabinoides en modelos animales con discinesias inducidas por L-DOPA.

**3.2.2.** Comparar resultados de los estudios experimentales sobre el uso de cannabinoides y la coadministración con otros fármacos auxiliares para las discinesias inducidas por L-DOPA en modelos animales.

#### 4. MATERIALES Y MÉTODOS

En la presente tesis de revisión sistemática se utilizó literatura de fuentes primarias, específicamente de artículos originales, sobre el uso terapéutico de los cannabinoides como propuestas farmacológicas para el tratamiento de las discinesias inducidas por L-DOPA (LID). Este trabajo se realizó de acuerdo con PRISMA 2009 *Checklist for Systematic reviews and meta-analyses* (Page et al., 2021) y en el formato de preparación protocolario para revisiones sistemáticas en estudios de intervención animal (de Vries et al., 2015)

Se incluyeron estudios experimentales que tuvieran las siguientes características: modelos animales (ratas, ratones y primates.), tratamiento con sustancias cannabinoides (fitocannabinoides, endocannabinoides y cannabinoides sintéticos), tratamiento exclusivo con L-DOPA para inducir discinesias, y que los resultados contengan pruebas bioquímicas, moleculares y conductuales. Se excluyeron reportes de casos clínicos, ensayos aleatorizados controlados o artículos de revisión. Los datos que se obtuvieron fue el diseño del estudio, la especie animal, el modelo parkinsoniano, la dosis y vía de administración de los fármacos, las diferencias entre los grupos experimentales, el primer autor y el año de publicación del artículo. Cabe destacar que las poblaciones de estudio fueron exclusivamente con modelos de experimentación animal, que se les indujeron las discinesias con L-DOPA y que fueron tratados con agentes cannabinoides. Así mismo, se excluyeron aquellos estudios donde sólo evaluaron la expresión de receptores a cannabinoides.

El presente estudio identificó diversos artículos de investigación a través de la búsqueda de las bases de datos de PUBMED (n=93) y SCOPUS (n=87), en un periodo

que inicia desde el año 2000 y finaliza hasta agosto del año 2022. La búsqueda fue restringida al idioma inglés y se utilizaron las siguientes palabras clave en el título y/o en el *abstract*:

URB-597	Cb2	Oleoythanolamide
Sr141716a	$\Delta$ -9-	$\Delta$ -9thc
"HU-211"	tetrahydrocannabinol	"cannabinoid agonist"
"HU-210"	delta-9-	"cannabinoid antagonist"
"CP-55,940"	tetrahydrocannabinol	"levodopa induce
"WIN-55,212"	Endocannabinoid	dyskinesia"
Anandamide	Cannabidivarin	"l-dopa induce
Rimonabant	Cannabinoid	dyskinesia"
"2-arachidonylglycerol"	Cannabidiol	lid
Cb1	Phytocannabinoid	

Los resultados fueron revisados por el sustentante de la presente tesis y los respectivos directores del trabajo así que, se recolectó y se realizó el cribado de los estudios por medio de la aplicación web Rayyan (Ouzzani et al., 2016), de acuerdo con los criterios de exclusión anteriormente establecidos, y se realizó la búsqueda de la siguiente manera:

EN PUBMED:

((URB-597 OR sr141716a OR "HU-211" OR "HU-210" OR "CP-55,940" OR "WIN-55,212" OR anandamide OR rimonabant OR "2-arachidonylglycerol" OR cb1 OR cb2 OR  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol OR delta-9-tetrahydrocannabinol OR endocannabinoid OR cannabidivarin OR cannabinoid OR cannabidiol OR phytocannabinoid OR

oleoythanolamide OR  $\Delta$ -9thc OR "cannabinoid agonist" OR "cannabinoid antagonist")  
AND (("levodopa induce dyskinesia") OR ("l-dopa induce dyskinesia") OR lid))

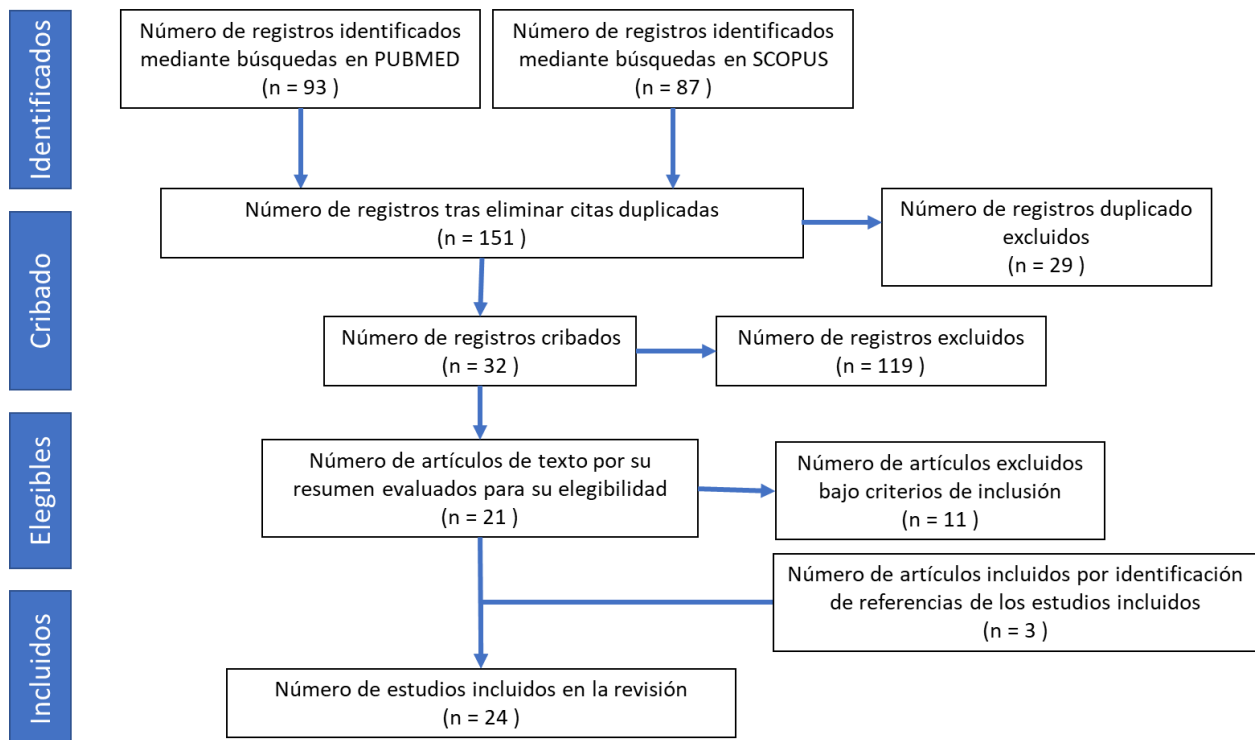
EN SCOPUS:

TITLE-ABS-KEY ( ( ( urb-597 OR sr141716a OR "HU-211" OR "HU-210" OR "CP-55,940" OR "WIN-55,212" OR anandamide OR rimonabant OR "2-arachidonylglycerol" OR cb1 OR cb2 OR  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol OR delta-9-tetrahydrocannabinol OR endocannabinoid OR cannabidivarin OR cannabinoid OR cannabidiol OR phytocannabinoid OR oleoythanolamide OR ce OR  $\Delta$ -9thc OR "cannabinoid agonist" OR "cannabinoid antagonist" ) AND ( ( "levodopa induce dyskinesia" ) OR ( "l-dopa induce dyskinesia" ) OR lid ) ) ).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Artículos obtenidos de las plataformas de búsqueda.

Una vez obtenidos los resultados de PUBMED y de SCOPUS, se reportaron los siguientes datos. Se arrojaron 180 artículos en total, posteriormente, se tuvieron que eliminar 29 estudios duplicadas por ambas plataformas, por lo que quedaron un total de 151 artículos. Se realizó un cribado de los estudios bajo los criterios de selección/exclusión y se excluyeron 119 artículos de los registros cribados.



**Figura 8. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas.** Se describe el procedimiento realizado en la búsqueda de los resultados los resultados de la base de datos.

Se eligieron 21 estudios del total y, además 3 artículos fueron añadidos manualmente a partir de las referencias de los artículos ya incluidos por lo que los artículos elegidos fueron en total 24 artículos incluidos en la presente tesis (Figura 9). En la (Tabla 1) se

muestran los artículos incluidos respecto al cannabinoide estudiado en los respectivos reportes (fitocannabinoides, endocannabinoides y sintéticos).

**Tabla 1. Lista de cannabinoides utilizados en pruebas preclínicas.**

<b>Cannabinoide.</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Propiedades</b>	<b>Referencia</b>
2-AG	Endocannabinoide	Agonista CB	(Wang <i>et al.</i> , 2018)
AEA	Endocannabinoide	Agonista CB	(Wang <i>et al.</i> , 2018)
OEA	Endocannabinoide	Antagonista de TRPV1, agonista PPAR-alfa.	(Gonzales-Aparicio <i>et al.</i> , 2014; Martinez <i>et al.</i> , 2015)
7-hidroxicannabidiol	Fitocannabinoide		(Gilgun Sherki <i>et al.</i> , 2003)
Delta 9 THC	Fitocannabinoide	Antagonista CB1, agonista CB2, agonista GPR55	(Espadas <i>et al.</i> , 2020)
Cannabidiol	Fitocannabinoide	Agonista activo de GPR55, PPAR, inhibidor de FAAH	(Gilgun Sherki <i>et al.</i> , 2003; Santos-Pereira <i>et al.</i> , 2016; Santos-Pereira <i>et al.</i> , 2021)
AM251	Sintético	Antagonista CB1	(Lee <i>et al.</i> , 2006; Morgense <i>et al.</i> , 2007, Walsh <i>et al.</i> , 2010)
AM404	Sintético	Inhibidor del transporte de recaptura endocannabinoide	(Segovia <i>et al.</i> , 2003)
ACEA	Sintético	Agonista CB1	(Leija-Salazar <i>et al.</i> , 2020)
HU-210	Sintético	Agonista selectivo CB1	(Gilgun Sherki <i>et al.</i> , 2003; Walsh <i>et al.</i> , 2010)
HU-308	Sintético	Agonista selectivo CB2	(Rentsch <i>et al.</i> , 2019)
Nabilona	Sintético	Agonista CB1	(Fox <i>et al.</i> , 2002)
Rimonabant	Sintético	Antagonista CB1	(Ferrer <i>et al.</i> , 2003; van der Stelt <i>et al.</i> , 2005; Kelsey <i>et al.</i> , 2009; Guitiérrez-Valdez; Pinna <i>et al.</i> , 2014)
SR141716	Sintético	Antagonista CB1	(Segovia <i>et al.</i> , 2003)
SR144528	Sintético	Agonista selectivo CB2	(Rentsch <i>et al.</i> , 2019)
URB597	Sintético	Inhibidor de la FAAH	(Morgense <i>et al.</i> , 2007; Johnston <i>et al.</i> , 2010)
WIN 55,212-2	Sintético	Agonista selectivo CB1	(Segovia <i>et al.</i> , 2003; Ferrer <i>et al.</i> , 2003; Morgense <i>et al.</i> , 2007; Martinez <i>et al.</i> , 2011; Smith <i>et al.</i> , 2012)
WIN 55,212-3	Sintético	Antagonista CB1 poco activo	(Ferrer <i>et al.</i> , 2003)

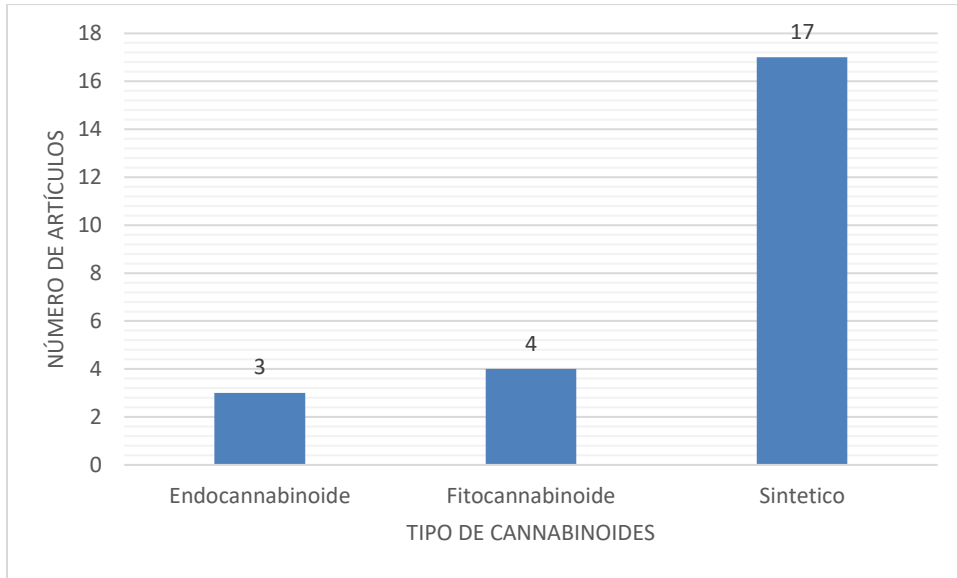
## 5.2. Características de los artículos seleccionados.

La observación principal de los artículos incluidos en la presente tesis de revisión sistemática se resume principalmente, del modelo de discinesias inducidas por L-DOPA en EP, así como del método para inducir el modelo de la EP, la dosis utilizada de L-DOPA y la especie animal, ya que dichas variables pueden alterar los mecanismos de respuestas a las LID.

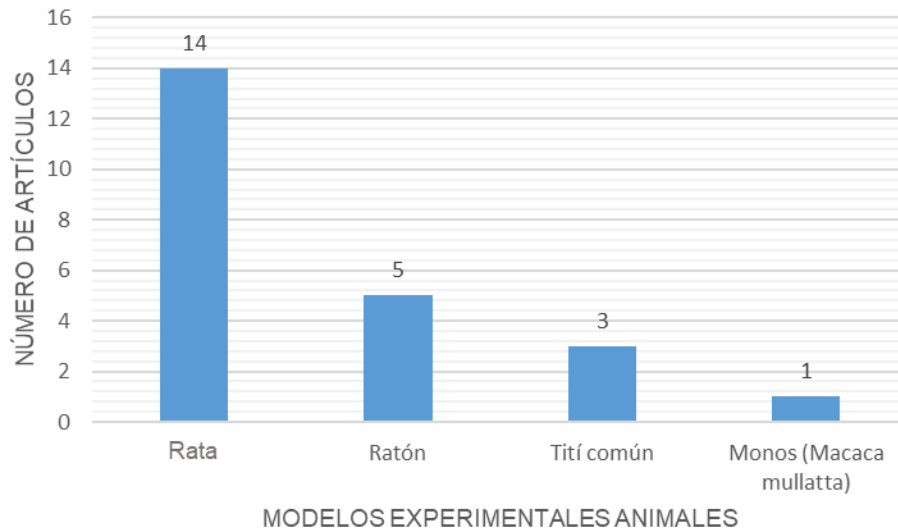
Del total del 24 de los artículos incluidos en la presente tesis de revisión, cuatro de estos artículos estudiaron los efectos de los fitocannabinoides (n=4), tres endocannabinoides (n=3), y diecisiete estudiaron los efectos de los cannabinoides sintéticos (n=17) (Figura 9).

Por otra parte, sobre los modelos animales experimentales se han utilizado catorce artículos con ratas (n=14), cinco artículos se han utilizado ratones (n=5), tres artículos han utilizado tití común (*Callithrix jacchus*) (n=3) y un solo artículo ha utilizado monos (*Macaca mullatta*) (n=1) (Figura 10).

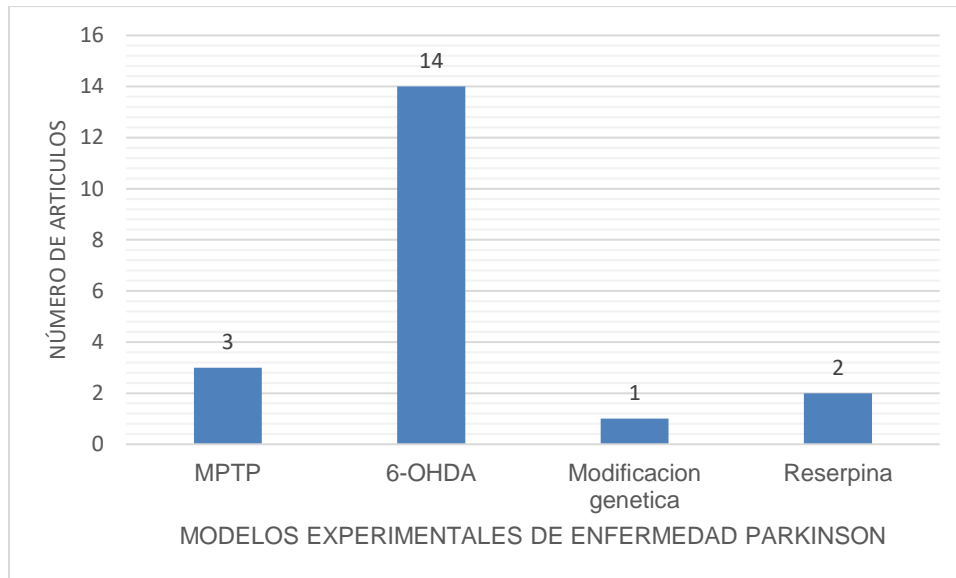
Además, para inducir el modelo de la EP, catorce artículos se trabajaron con el modelo de lesión con 6-OHDA en el estriado dorso lateral o en el haz del cerebro anterior (n=14); tres artículos trabajaron con el modelo de MPTP (n=3), dos trabajos utilizaron el modelo de reserpina (n=2) y, finalmente, un estudio realizó un modelo inducido por mutación del gen *Pitx3ak* (Figura 11)



**Figura 9. Número de artículos reportados por fitocannabinoides, endocannabinoides y cannabinoides sintéticos en la revisión.** Se reportan un mayor número de artículos que estudiaron cannabinoides sintéticos ( $n=17$ ), que endocannabinoide ( $n=3$ ) y fitocannabinoides ( $n=4$ ).



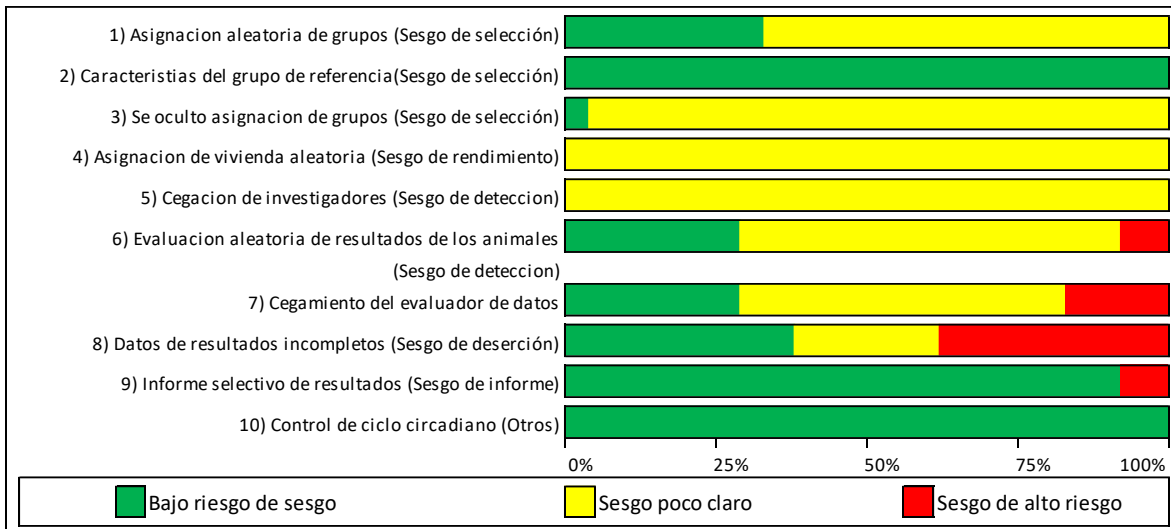
**Figura 10. Número de artículos reportados por cada modelo animal utilizado.** Se reporta un mayor número de artículos con ratas ( $n=14$ ), cinco artículos se reportan con ratón ( $n=5$ ), tres artículos reportan utilizar tití común ( $n=3$ ) y un solo artículo reportan monos (*Macaca mullatta*) ( $n=1$ )



**Figura 11. Número de artículos reportados por cada modelo experimentales utilizado para inducir EP.** Se reporta un mayor número de artículos que utilizan 6-OHDA, que otros modelos como MPTP ( $n=3$ ) o reserpina ( $n=2$ ), hasta el momento se ha utilizado la mutación del gen *Pitx3ak*.

### 5.3. Evaluación de sesgo de los artículos de estudio.

Para evaluar el riesgo de sesgo en los artículos estudiados, se utilizó la herramienta de SYRCLE (Hoojimans *et al.* 2014). Para puntualizar el sesgo se asignaron valores como bajo riesgo (ítem descrito como una alteración en el análisis respecto a su descripción de referencia), riesgo de sesgo poco claro (ítem descrito como algo faltante o poco descriptivo), y bajo riesgo (ítem descrito a detalle sobre su procedimiento) (Figura 13).



**Figura 12. Diagrama de riesgo de sesgo de acuerdo con los criterios de SYRCLE.** Se presentan en color verde (bajo riesgo), en amarillo (poco claro), en rojo (alto riesgo) sobre los artículos estudiados. Diagrama elaborado con formato de Kok, 2017.

De acuerdo con los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo presentados en la figura 10, existen riesgos de sesgo menores del 25% en la evaluación de resultados incompletos, con el cegamiento del evaluador de los datos, en la evaluación aleatoria de resultados de los animales y en el informe selectivo de resultados.

El total de los artículos evaluados no es claro la descripción en el cegamiento de los investigadores o en la asignación aleatoria de los animales que se encontraban en alojamiento. Existe una descripción de una evaluación aleatoria en el 29% de los artículos referenciados, donde se ha cegado al observador de los resultados obtenidos en solo el 29% de estos estudios. Así mismo, el 38% de los valores mostraron todos los datos obtenidos en los experimentos y un total de los estudios mostraron un informe completo de los resultados, además del conteo de los animales iniciales y terminales de los experimentos.

#### **5.4. Características sobre los tratamientos y modelos parkinsonianos.**

En la Tabla 1 se observa una mayor cantidad de artículos que estudian los efectos de los cannabinoides sintéticos en las LID, en comparación con los estudios con fitocannabinoides o endocannabinoides. De hecho, se podría determinar el uso de cannabinoides sintéticos con su selectividad a los receptores que se estudiaron, ya sea para receptores CB1, CB2 o TRPV1. De la misma manera, se toma en cuenta que tanto los fitocannabinoides como los endocannabinoides, pueden interaccionar con más de un receptor, integrante del sistema endocannabinoide. El carácter pleiotrópico de los cannabinoides se ha demostrado en diferentes estudios, mostrando que los fitocannabinoides podrían tener diferente afinidad a los receptores CB1 o CB2, no obstante, también podría tener la capacidad de modular a otros receptores, tales como los GPCR's (huérfanos), TRPV o los PPAR (Schurman *et al.*, 2020).

#### **5.5. Uso de los cannabinoides sobre la reducción de discinesias.**

En un periodo anterior a la década de los 2000's, se introdujo el uso de cannabinoides para reducir los síntomas de diversas enfermedades crónicas. El equipo de Fox y colaboradores en 2002 demostró en estudios preclínicos que, al evaluar el efecto de los cannabinoides sobre las LID, que los cannabinoides sintéticos podrían regular las discinesias por medio del WIN 55,212, agonista del receptor CB1. Los resultados habían sido favorables en diferentes estudios, pero el probable efecto modulador de los cannabinoides podría depender de otros factores, como las dosis utilizadas tanto para las LID o la EP, y además, era un gran reto determinar el mecanismo de acción de los diferentes cannabinoides existentes. Debido a estos hallazgos, comenzó un estudio amplio de los cannabinoides en la EP, pero también para las LID.

### **5.5.1. Fitocannabinoides y endocannabinoides en el modelo de discinesias por L-DOPA.**

Las características farmacológicas de los fitocannabinoides y endocannabinoides abrieron partida para alternativas terapéuticas, mostrando resultados variables a cada cannabinoide de acuerdo a su afinidad, por ejemplo, el fitocannabinoide CBD y su primer metabolito 7-hidroxi-cannabidiol, mostro un efecto nulo para reducir la conducta de giro inducida por L-DOPA (Gilgun-Sherki *et al.*, 2003), esto centrado en su interacción con el receptor CB1, siendo que 7-hidroxi-cannabidiol tiene baja afinidad al receptor (McPartland *et al.*, 2007).

Debido a que el CBD podría activar al receptor TRPV1 y al receptor PPAR $\gamma$ , dos Santos-Pereira *et al.*, 2016 estudiaron los probables roles que pueden tener dichos receptores sobre la reducción de las LID. Su grupo de trabajo coadministró capsazepina (CPZ) y observó un efecto antidiscinético, y además, redujo los marcadores relacionados a las LID: p-ERK  $\frac{1}{2}$ , pACh3, COX2 y NF- $\kappa$ B. También se comprobó que al bloquear CB1 o PPAR $\gamma$  disminuyó el efecto antidiscinético de CPZ más CBD.

La oleoiletanolamida (OEA), ha mostrado su eficacia para reducir las MIAs y la conducta de giro con dosis de 5 mg/kg, distinguiéndose del CBD al inhibir los receptores TRPV1 y activar los receptores del receptor PPAR $\alpha$  (Gonzales-Aparicio *et al.*, 2014). La dosis de 5 mg/kg de OEA es efectiva después de 40 min post-administración de L-DOPA, reduciendo la expresión de FosB y pACh3 en el sitio de lesión, sin embargo, el estudio de (Martinez *et al.*, 2015) muestra resultados que son contradictorios, debido a que no se muestran efectos positivos con la OEA y otros

agonistas de PPAR $\alpha$  directos. Los autores comentan que puede ser por el modelo animal utilizado y el sitio de lesión con 6-OHDA.

Para establecer un efecto directo de los endocannabinoides, (Wang *et al.*, 2018) realizaron una microinyección en el estriado por medio de una cánula en ratas Sprague Dawley con LID, observando una reducción de las discinesias severas, por medio de la administración de AEA y 2-AG, saturando el tejido con este endocannabinoide. Espadas *et al.*, 2020, utilizaron el  $\Delta^9$ -THCV en un modelo parkinsoniano de ratones mutantes Pitx3ak en la SN y el VTA, ya que sin la presencia de este gen reduce la síntesis dopaminérgica en el sistema, siendo asociado a la EP los polimorfismos de Pitx3. (Nunes *et al.*, 2003). Se demostró una reducción de las MIAs a una dosis de 2 mg/kg después de 30 minutos, redujo la expresión de FosB e pACh3 en el cuerpo estriado. Así mismo, redujo tanto el número como la intensidad de la inmunotinción, respecto a pACh3, que solo redujo la intensidad de tinción de los núcleos. Por otro lado, se buscó probar la capacidad anti discinética de  $\Delta^9$ THCV, administrando el  $\Delta^9$ -THCV dos semanas después de la dosis crónica de L-DOPA durante 3 días, mostrando una reducción en la expresión de MIAs. Los mecanismos anti discinéticos de  $\Delta^9$ -THCV que sugiere Espadas *et al.*, 2020, es su actividad antagonista del receptor CB1, ya que otra opción es su actividad agonista del receptor CB2, visto como en la administración de HU-308, cannabinoide sintético agonista selectivo del receptor CB2 (Rentsch *et al.*, 2020)

Dos Santos Pereira, se realizó un estudio más profundo a los efectos del CBD en LID, coadministrando con CPZ, evaluó los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), las concentraciones de glutamato y la activación de astrocitos evaluando Iba-1 y la

proteína acida fibrilar glial (GFAP) (dos Santos-Pereira *et al.*, 2021). GFAP es un antígeno de los astrocitos propio de su estado activado (Wilhelmsson *et al.*, 2006) e Iba-1 proteína presente de la microglía activada (Imai *et al.*, 1996). Se reportó que el tratamiento crónico de L-DOPA causa una activación densa de las células gliales del tejido estriado en ratas hemiparkinsonianas y se revirtió con los cannabinoides (dos Santos-Pereira *et al.*, 2021). En el estudio se mostró una reducción de TNF- $\alpha$  y Glu, moléculas relacionadas con la excitabilidad celular ya que incrementa la activación de los astrocitos y su cascada de señalización proinflamatoria. CPZ+CBD redujeron la neuroinflamación provocada por la administración de L-DOPA crónica.

#### **5.5.2. Cannabinoides sintéticos en el modelo de discinesias por L-DOPA.**

En un estudio propusieron a nabilona, agonista sintético del receptor CB1, como opción para reducción de las discinesias en un modelo de MPTP (Fox *et al.*, 2002), observando una reducción de las MIAs en el primer periodo de 75 min después de administrar L-DOPA. Esto está relacionado con la reducción de la actividad de la adenilciclase, reduciendo así la liberación del glutamato sobre el estriado y la excitación de la vía directa, durante los primeros 75 minutos de la prueba solo la dosis más alta de la prueba 0.10 mg/kg es efectiva para reducir las discinesias, después de 75 minutos no existe diferencia significativa entre las distintas dosis para reducir estos síntomas motores.

**Tabla 2. Estudios preclínicos de los fitocannabinoides y endocannabinoides en modelo de LID.**

Especie	Modelo parkinsoniano	Modelo discinético (Dosis/periodo)	Tratamiento cannabinoide	Observaciones conductuales	Observaciones de los marcadores moleculares	Referencia
Ratas macho Sprague Dawley	6-OHDA dos inyecciones en el estriado dorso lateral [6µg/3µl]	L-DOPA (50mg/kg) + Carbidopa (5mg/kg)	HU-210 (0.005, 0.05 mg/kg i.p.) HU-211 (0.5 mg/kg i.p.) Cannabidiol (15 mg/kg) 7-hidroxicanbidiol (15 mg/kg)	No cambios de rotaciones en CBD y 7-hidroxicanbidiol		(Gilgun-Sherki <i>et al.</i> , 2003)
Ratón Cepa: C57/BL6	6-OHDA dos inyecciones en el estriado dorsolateral [5µg/1µL]	L-DOPA (20 mg/kg i.p.) + Benzerazida (10 mg/kg i.p.) La admón. se realizó por 18 días.	OEA (0.5, 5 o 20 mg/kg i.p.) 15 min antes de la L-DOPA	OEA (5mg/kg) ↓ MIAs axial, miembro, orolingual y total	OEA (5mg/kg) ↓ la expresión de FosB y pACh3 vía receptor TRPV1.	(Gonzalez-Aparicio <i>et al.</i> , 2014)
Ratas Wistar macho (270-280 g)	6-OHDA dos inyecciones en el haz del cerebro anterior izquierdo [4µg/µL]	L-DOPA (6mg/kg s.c.) + Benserazida (12.5 mg/kg s.c.) La admón. se realizó 13 días pos-lesión.	CPZ (10 mg/kg,i.p.) URB597 (0.3 mg/kg, i.p.) OEA (5, 10 mg/kg, s.c)	URB597+CPZ ↓ MIAs	PPARγ se expresa en NEM de la vía directa e indirecta. Incremento [AEA]. ↓ Expresión de zif-268, dinorfinas y p-ERK ½.	(Martinez <i>et al.</i> , 2015)
Ratones macho adultos Cepa C57/BL6	6-OHDA dos inyecciones en la región dorsal estriatal. [5µg/2µL]	L-DOPA (25mg/kg) + Benserazida (10 mg/kg)	CPZ (1 y 5 mg/kg) AA-5HT (5mg/kg i.p.) AM251 (1 mg/kg) CBD	CBD sin cambios. CBD+CPZ (1 o 5 mg/kg) reducción de MIAs	CPZ+CBD ↓ expresión de p-ERK ½, pACh3, COX-2, NF-κB CBD+CPZ induce <i>downregulation</i> de CB1 y PPAR γ	(Dos Santos Pereira <i>et al.</i> 2016)

(15,20 y 60 mg/kg i.p.) GW9662 (4 mg/kg)						
Ratas Sprague-Dawley (225-240 g)	6-OHDA con dos inyecciones en el haz del cerebro anterior izquierdo [3µg/µL]	L-DOPA (12 mg/kg i.p.) + Benserazida (6 mg/kg i.p.) 21 días	AEA [50 µM] inyección intraestriatal por cánula guía 2-AG [50µM] inyección intraestriatal por cánula guía	↓ MIAs totales con AEA y 2-AG.	↓ expresión de genes que inducen producción de AEA y 2-AG en modelo de discinesias.	(Wang <i>et al.</i> , 2018)
Ratones Cepa (000942 Laboratorios Jackson)	Modelo de mutación de gen Pitx3ak (proteína relacionada en la producción dopamina)	L-DOPA (25 mg/kg i.p.) Benserazida (10 mg/kg i.p.)	Δ9-thcv (2 mg/kg)	↓ MIAs.	↓ La expresión de Fos-B y pACh3	(Espadas <i>et al.</i> 2020)
Ratones Cepa C57/BL6	6-OHDA en una inyección en la región dorsal estriatal [7.5µg/µL]	L-DOPA (25mg/kg) Benserazida (10 mg/kg)	CPZ (5 mg/kg; i.p.) CBD (30 mg/kg; i.p.)		CBD+CPZ ↓ [TNF-α] No cambios de IL-1β ↑ [Iba-1] y [GFAP] por acción de glutamato [50 y 500 µM] ↑ [glutamato] estimulado por TNF-α CPZ no ejerce ningún cambio en [Iba-1] o [GFAP]	(Dos Santos Pereira <i>et al.</i> 2021)

En un modelo de reserpina hecho por Segovia *et al.*, 2003, demostraron que a altas dosis el agonista cannabinoide de CB1, el WIN 55,212-2 (1 y 3 mg/kg) redujo los movimientos en vertical y horizontal, y el receptor antagonista CB1 SR141716 (1 y 3 mg/kg) redujo los movimientos anormales en vertical en un modelo de LID a una dosis de 150 mg/kg en ratas. Con el mismo modelo de reserpina y L-DOPA, se probaron diferentes moléculas contra las discinesias, donde URB597 (10 mg/kg), el inhibidor selectivo de la enzima hidrolasa de los aminoácidos grasos (FAAH), disminuyó la actividad anormal motora tanto en plano vertical como horizontal (Lee *et al.*, 2006). Este efecto es revertido por medio de capsazepina (inhibidor de TRPV1) o AM251 (inhibidor de CB1). También se encontró en el trabajo de Johnston *et al.*, 2010, un estudio hecho con monos titi (*Callithrix jacchus*), la administración de URB-597 y se mostró que incrementó los niveles de endocannabinoides en plasma (URB-597: 5.0, 7.7 y 7.0 ng/ml vs. vehículo: 0.49, 0.98 y 4.34 de AEA, OEA y PEA respectivamente) en condiciones discinéticas, reduciendo la de conducta hiperactiva en un 32% a comparación del grupo discinético.

Por otra parte, se comprobó que OMDM-2, un inhibidor de recaptura de anandamida, con una dosis de 5 mg/kg, no redujo los movimientos anormales por L-DOPA en los planos vertical y horizontal (Lee *et al.*, 2006), dando como referencia a de Lago *et al.*, 2004, que explica que solo es efectivo OMDM reduciendo la hiperlocomoción coadministrando anandamida. El efecto del rimonabant es observado en el trabajo de van der Stelt *et al.*, 2005 con monos titi administrados con MPTP (2 mg/kg) y L-DOPA (8 mg/kg), a una dosis efectiva (3 mg/kg). Se observó la reducción a un 30% de animales incapacitados por las discinesias siendo funcional como monoterapia (Guitierrez-Valdez

*et al.*, 2013), además se observa un cambio en el nivel de muerte neuronal en la reducción de pérdida de células positivas a tirosina hidroxilasa (TH). Siguiendo la estrategia al antagonizar el receptor CB1, Cao *et al.*, 2007 utilizaron un antagonista selectivo de CB1, el ácido 1-(7-(2-clorofenil)-8-(4-clorofenil-2-metilpirazolo(1,5-a)-(1,3,5)triazin-4-yl)-3-etilaminoazetidina-3-carboxílico (CE) como monoterapia para las LID en el modelo de monos *Macaca mulatta* con MPTP. Los resultados arrojados por Cao *et al.*, fue el hecho que CE potencializa los efectos antiparkinsonianos de la L-DOPA en MPTP reduciendo los síntomas de rigidez motora, incluso prolongando su duración efectiva un 30% en una dosis baja de L-DOPA, sin embargo, no logro reducir los síntomas discinéticos. Las conclusiones generan controversia en este grupo de estudio (Cao *et al.*, 2007) sobre el papel del antagonismo de CB1 y las características de los modelos experimentales, ya que, en modelos roedores o primates no humanos en la inducción a los síntomas de EP y discinesias por L-DOPA toma una mayor velocidad, al contrario que con modelos primates, ya que estos están expuestos una mayor cantidad de L-DOPA y MPTP por un tiempo prolongado.

Tomando en cuenta los resultados de (Sherki *et al.*, 2003) demostraron que por medio de HU-210, cannabinoide agonista selectivo de CB1, reducía la intensidad de la asimetría motora de manera significativa, corroborando con otros estudios relacionados de la época (Ferrer *et al.*, 2003; Segovia *et al.*, 2002; Morgese *et al.*, 2007), que administrando agonistas de CB1 como WIN 55,212-2 y CP 55,940 atenúan los movimientos anormales inducidos por L-DOPA, pero en este estudio no mostro neuroprotección por parte de HU-210, destacando en (Walsh *et al.*, 2010), que es efectivo su efecto antidiscinético a dosis altas.

**Tabla 3. Estudios preclínicos de cannabinoides sintéticos en modelos experimental de LID y MPTP.**

Especie	Modelo parkinsoniano	Modelo discinético	Tratamiento cannabinoide	Observaciones conductuales	marcadores moleculares	Referencia
Titi comun (Callithrix jacchus)	MPTP admón. durante 5 días consecutivos (2mg/kg s.c.)	L-DOPA (8 y 12.5 mg/kg v.o.) + Carbidopa (2 y 3.125 mg/kg v.o.) respectivamente	Nabilona (0.01, 0.03 y 0.10mg/kg v.o.)	↓ LID con Nabilona solo a dosis (0.1 mg/kg v.o.) 75 min		(Fox <i>et al.</i> 2002)
Ratas macho Sprague Dawley	Reserpina (3 mg/kg s.c.)	L-DOPA (150 mg/kg i.p.) + Carbidopa (50 mg/kg i.p.)	SR141716 (0.1, 0.3, 1 y 3 mg/kg i.p.) WIN 55,212-2 (0.1, 0.3, 1 y 3 mg/kg i.p.)	↓ MIAs verticales y centrales con SR141716 (1 y 3 mg/kg i.p.). ↓ MIAs verticales con WIN 55,212-2 (3 mg/kg i.p.)		(Segovia <i>et al.</i> 2003)
Titi comun (Callithrix jacchus)	MPTP (2 mg/kg s.c.) 5 días consecutivos	L-DOPA (12.5 mg/kg v. o.) Después de 12 semanas	Rimonabant (0.3, 1 y 3 mg/kg i.p.)	↓ MIAs en cualquier dosis de Rimonabant (3 mg/kg)		(van der Stelt <i>et al.</i> 2005)
Ratas Sprague Dawley	Reserpina (4 mg/kg s.c.)	L-DOPA (125 mg/kg i.p.) Carbidopa (50 mg/kg i.p.)	URB597 (10mg/kg i.p.) OMDM-2 (5mg/kg i.p.) AM251 (2 mg/kg i.p.)	↓ MIAs horizontal y vertical con URB597 Efecto hipocinético de URB597 es revertido con AM251 o CPZ No cambios con OMDM-2		(Lee <i>et al.</i> 2006)
Monos ( <i>Macaca mulatta</i> )	MPTP (0.5-0.8 mg/kg i.v.) Una vez a la semana por 6 meses o más.	L-DOPA (100-200 mg o 50-100 mg por día) Carbidopa (25mg/100mg de L-DOPA por día)	CE (0.03, 0.1, 0.3, 1 y 3 mg/kg s.c.) CP 55940 (0.78 mg/kg s.c.)	CE no cambios en discinesias		(Cao <i>et al.</i> 2007)
Monos titis hembra ( <i>Callithrix jacchus</i> )	MPTP (2 mg/kg) 5 días consecutiva	L-DOPA (15 mg/kg i.p.) Carbidopa (3.5 mg/kg i.p.) Mínimo 30 días hasta el desarrollo de discinesias.	URB-597 (3, 10, 30 y 60 mg/kg)	↓ hiperactividad un 32% con URB597 (10 mg/kg).	↑ AEA, 2-AG, OEA y PEA.	(Johnston <i>et al.</i> , 2011)

Ferrer *et al.*, 2003, además de la reducción de MIAs, observó que por medio de la estimulación de los receptores D2, incrementa sustancialmente las concentraciones de anandamida en la sustancia nigra. La reducción de MIAs oro-linguales está asociado a la desregulación que ocurre en la degeneración de neuronas dopaminérgicas y la desregulación del estímulo que provoca la L-DOPA crónica. Por último, de este estudio, la poca efectividad de WIN55,212-3 es debido a la menor afinidad que tiene la molécula al receptor CB1. Correlacionado a WIN-55,212-2 y URB597, Morgense *et al.*, 2007, mostraron que la activación directa por parte de WIN a CB1 disminuye las MIAs inducidas por L-DOPA, en relación a esta respuesta, al incrementar los niveles de anandamida por medio del inhibidor de la FAAH URB597, tiene un efecto antidiscinetico significativo al antagonizar los receptores TRPV1, en este caso, coadministrando capsazepina con URB597.

Un par de años más tarde, Morgense *et al.*, 2009 continuando con las pruebas de WIN 55,212-2, mostró que después de 8 días de administración crónica de L-DOPA en un modelo de lesión unilateral con 6-OHDA, al coadministrar WIN+L-DOPA en los últimos 3 días, redujo las MIAs después de 20-40 minutos de administración de L-DOPA. Además, la administración de WIN reduce significativamente los niveles de glutamato (GLU) en el lado no lesionado, resaltando que existe una correlación de GLU con la expresión de MIAs inducidas por L-DOPA, sin embargo, el agonista cannabinoide atenuó la disminución del lado lesionado. Después de la degeneración neuronal dopaminérgica y la administración de dopamina crónica, los agonistas cannabinoides pueden ejercer distintos efectos en función de los cambios de expresión del receptor CB1.

En el estudio de Herman *et al.*, 2002 mencionan es posible generarse una co-expresión de los receptores CB1 con los receptores de D2 sobre su proteína Gq. En una administración concomitante de agonistas cannabinoides y dopaminérgicos pueden promover la formación de este heterodímero, y cambiar la función de la proteína Gq del receptor CB1 a Gs, alterando así la respuesta del sistema cannabinoide (Morgese *et al.*, 2009). El grupo de (Martinez *et al.*, 2012) muestran que la administración de WIN reduce la fosforilación de PKA/DARPP-32-Thr-34. En la evaluación de HU-308, (Rentsch *et al.*, 2020), realizaron una prueba dosis/respuesta siendo efectivo en (2.5 y 5 mg/kg) para reducir la MIAs inducidas por L-DOPA, este cannabinoide es afín al receptor CB2, aunque no tanto con CB1, demostrado al coadministrar con un antagonista de CB2 SR14528, inhibiendo así su efecto anti discinético. Además, fue puesto a prueba otro fármaco anti discinético, amantadina, reduciendo la MIAs a un 30% y una reducción de 45% en la expresión de FosB a una dosis de (40 mg/kg).

Rentsch *et al.*, 2019., comentan que la magnitud del efecto antidiscinético es muy similar con HU-308 a dosis (2.5 mg/kg), reduciendo la MIAs a un 31% y fos B a un 50%. Con esta respuesta, realizaron una coadministración HU-308+Amantadina, esto provocó una sinergia en su eficacia. Por otra parte (Leija-Salazar *et al.*, 2020), estudiaron araquidonicil-2'-cloroetilamida (ACEA), agonista de CB1, al administrarlo en los últimos 3 días de administración crónica de 12 días seguidos, mostro una reducción de las MIAs axial, oral y límbica. Este último comportamiento no es reducido en gran medida por otros agonistas de CB1. Sin embargo, destaca el grupo de estudio, que para generar MIAs de tipo locomotor es necesario inducir las a altas dosis de L-DOPA.

**Tabla 4. Estudios preclínicos de cannabinoides sintéticos en modelos experimental de discinesias con 6-OHDA.**

Especie	Modelo parkinsoniano	Modelo discinético	Tratamiento cannabinoide	Observaciones conductuales	Observaciones de los marcadores moleculares	Referencia
Ratas Sprague-Dawley	Lesión con 6-OHDA con dos inyecciones en el estriado dorsolateral [5µg/µL]	L-DOPA (50 mg/kg i.p.) Carbidopa (5 mg/kg i.p.)	HU-210 (0.05 y 0.005 mg/kg) HU-211 (0.5 mg/kg)	↓ 44% asimetría motora por HU-210 (0.05 mg/kg) y 35% a (0.005 mg/kg). ↓ MIAs en campo abierto con HU-210 solo en dosis mayores a 0.1 mg/kg HU-211 (0.5 mg/kg) no cambios en número de rotaciones.		(Gilgun - Sherki <i>et al.</i> 2003)
Ratas Wistar	Lesión con 6-OHDA con una inyección en el estriado dorsolateral [8µg/4µL]	L-DOPA (150 mg/kg i.p.) Carbidopa (50 mg/kg i.p.) Por 11 días	WIN (1 mg/kg i.p.) WIN55,212-3 (1 mg/kg i.p.) Rimonabant (0.3 mg/kg I.p.)	↓ MIAs orales por WIN-55,212 WIN55,212-3 sin cambios.	↑ AEA en GB por estimulación de D1 y D2 en estado hemiparkinsoniano. No cambios en actividad de FAAH. ↓ AEA en GB por L-DOPA crónica en grupos hemiparkinsonianos	(Ferrer <i>et al.</i> 2003)
Ratas Macho Wistar	Lesión con 6-OHDA con dos inyecciones en el estriado dorso lateral [4µg/µL]	L-DOPA (6 mg/kg i.p.) Benzerazida dosis (12 mg/kg i.p.) La admón. se realizó por 12 días	WIN 55,212-2 (0.5, 1.0, 2.5 mg/kg) URB597 (0.3 mg/kg, i.p.) AM251 (1mg/kg, i.p.) SR141716A (1 mg/kg i.p.)	↓ MIAs por WIN 55,212-2 (1 mg/kg i.p.)		(Morgese <i>et al.</i> 2007)
Ratas macho Wistar	Lesión con 6-OHDA con dos inyecciones en el haz del cerebro anterior izquierdo [4µg/µL]	L-DOPA (6 mg/kg s.c.) Benzerazida dosis (12 mg/kg s.c.)	WIN 55,212-2 (1 mg/kg i.p.)	↓ MIAs WIN 55,212-2.	↓ Reducción de Glu modulado por WIN 55212-2 Correlación de los niveles de Glu con la expresión de LID al admón. WIN 55,212-2	(Morgense <i>et al.</i> , 2009)
Ratas macho Long Evans	Lesión con 6-OHDA con dos inyecciones en el haz del cerebro anterior izquierdo	L-DOPA (8 mg/kg)	Rimonabant (0.05, 0.1, 1.0 mg/kg)	↑ Control de coordinación ipsilateral.		(Kelsey <i>et al.</i> , 2009)

	[4µg/µL]					
Ratas Sprague Dawley	Lesión con 6-OHDA con 3 inyecciones en el estriado dorso lateral [4µg/µL]	L-DOPA (10mg/kg s.c.) Benzerazida (15 mg/kg s.c.)	HU210 (0.5, 5.0 y 50.0 µg/kg) AM251 (0.0 and 3.0 mg/kg i.p.) Rimonabant (0.0 y 3.0 mg/kg i.p.)	↓ MIAs a por HU210 a (50.0 µg/kg) Rimonabant no cambios por admón. en el estriado		(Walsh <i>et al.</i> 2010)
Ratas Wistar macho	Lesión con 6-OHDA con dos inyecciones en el estriado dorsolateral [4µg/µL]	L-DOPA (6 mg/kg i.p.) Benzerazida dosis (12.5 mg/kg i.p.)	WIN (1mg/kg i. p.) AM251 (1mg/kg i. p.)	↓ MIAs en admón. de WIN	↓ Expresión de DARPP-32 y PKA significativamente después de 60-120 min pos L-DOPA ↓ Fosforilación de Thr34 y TH75 por WIN	(Martínez <i>et al.</i> , 2012)
Ratas Wistar	Lesión con 6-OHDA con dos inyecciones en el haz del cerebro anterior izquierdo [4µg/2µL]	L-DOPA (30 mg/kg) Carbidopa (25mg por cada 250 mg de L-DOPA)	Rimonabant (1 mg/kg)	↓ MIAs por Rimonabant	↓ Pérdida de células TH positivas.	(Gutierrez-Valdez <i>et al.</i> , 2013)
Ratones macho adultos Ceba C57/BL6	Lesión con 6-OHDA con dos inyecciones en el haz del cerebro anterior izquierdo [3µg/0.2µL]	L-DOPA (6 mg/kg i.p.) Benzerazida dosis (12 mg/kg i.p.)	HU-308 (1, 2.5 y 5 mg/kg) SR144528 (1mg/kg) Amantadina (40 mg/kg)	↓ MIAs con HU-308 (2.5 y 5 mg/kg) La admón. de amantadina+HU-308 es mayor que la solo HU-308	↓ Liberación de citoquinas pro-inflamatorias inducidas por TNFα y IL-1β, expresión de [NF-κB(Ser536)] ↓ Citoquinas pro-inflamatoria por amantadina+HU-308	(Rentsch <i>et al.</i> , 2020)
Ratas Sprague-Dawley	Lesión con 6-OHDA con dos inyecciones en el estriado dorsolateral [4µg/µL]	L-DOPA (10 mg/kg i.p.) Benzerazida dosis (15 mg/kg i.p.)	ACEA (1mg/kg)	↓ asimetría motora ↓ MIAs	↑ Cnr1 principalmente en el estriado.	(Leija-Salazar <i>et al.</i> , 2020)

## 6. DISCUSIÓN

En un principio, durante el periodo que se generó las primeras evidencias del mecanismo que provocan las discinesias inducidas por L-DOPA (Crossman, 1990), se desarrollaron nuevas hipótesis que explicaban como se podrían reducir los síntomas discinéticos, entre las posibles opciones se encontraron: la introducción de nuevos agentes dopaminérgicos. La neuroprotección fue una de las primeras estrategias, sin embargo, fue necesario vislumbrar más allá del sistema dopaminérgico, fue ahí donde se consideró la posibilidad de que los cannabinoides podrían ser útiles para las LID (Brotchie, 1998).

Considerar a los cannabinoides como posible tratamiento para los problemas motores se han aplicado con anterioridad en distintas pruebas clínicas y preclínicas, por ejemplo, Consroe, 1991, evaluó efectos terapéuticos y adversos con CBD, donde se mostró inefectivo en la reducción de movimientos distónicos, pero demostró que es inocuo en pacientes con la enfermedad de Huntington. El equipo de Sieradzan *et al.*, 2001, realizaron un estudio doble ciego, para evaluar el efecto de la nabilona, agonista selectivo del receptor CB1, en 9 pacientes diagnosticados con EP idiopático con tratamiento de L-DOPA, alrededor de 25% a 50% de los pacientes presentaban discinesias. Este estudio demostró que existe una reducción en un 22% de la expresión de las discinesias durante el periodo ON durante los primeros 160 minutos en los pacientes discinéticos, en el mismo estudio relaciona estos cambios en la conducta motora debido a la reducción de la recaptura de GABA en corte de glóbulo pálido de rata Sprague-Dawley con 10  $\mu$ M y 100  $\mu$ M en un 44% y 48% correspondientemente.

En un estudio posterior, se reportó una reducción de las discinesias administrando nabilona (0.01, 0.03 y 0.01), en un modelo de MPTP con titi común (*Callithrix jacchus*), siendo efectivo durante el primer periodo de 125 minutos después de administrar L-DOPA (Fox *et al.*, 2002). Se ha reportó que la AEA y el 2-araquidonilglicerol, agonistas endógenos de CB1 y CB2, además, HU-210, ACEA y WIN 55,212-2, agonistas sintéticos del receptor CB1, reducen la hipercinesia provocada por L-DOPA. HU-210 cambia el comportamiento de rotación inducida por los agentes dopaminérgicos apomorfina y L-DOPA, este último es reducido en 34% el número de rotaciones, pero solamente a dosis altas de HU-210, en el caso de WIN 55,212-3 no se observan cambios en la inducción a rotación (Gilgun-Sherki *et al.*, 2003).

WIN 55,212-2 (1 mg/kg) se ha observado reducir las MIAs orolinguales a dosis alta de L-DOPA (50 mg/kg) sin modificar o reducir la conducta de giro o inducir catalepsia en el modelo de rata, se efectividad en el CB1 se comprueba al inhibir con SR141716 (Ferrer *et al.*, 2003) o AM251 (Martinez *et al.*, 2011). Se correlaciona estos resultados con Morgese *et al.*, 2007 y con Segovia *et al.*, 2003, debido a que WIN 55,212-2, redujeron las MIAs de tipo axial, de extremidades y orofaciales después de 60 min, y más intenso esta reducción después de 100 minutos pos-dosis de L-DOPA. Esto indica que WIN 55,212-2 tiene una capacidad reducida para aliviar las discinesias a dosis máxima L-DOPA (50 mg/kg (Ferrer *et al.*, 2003); 150 mg/kg (Segovia *et al.*, 2003) pero relacionado al caso (Sieradzan *et al.*, 2001), tendría una mayor capacidad contra las discinesias diafásicas o en estados "Off". Estos resultados favorables no se ven observado en las discinesias inducidas por anfetamina por injerto trasplantado de ratas discinéticas (Smith *et al.*, 2012).

Se ha reportado que los niveles de GLU presináptico se incrementan en el tejido estriado lesionado por 6-OHDA y administración crónica de L-DOPA (Morgese *et al.*, 2009). WIN 55,212-2 no altera los niveles de concentración de dopamina o la producción de su metabolito ácido homovalínico en el modelo de LID, sin embargo, disminuye la concentración de GLU tanto en el sitio lesionado como el intacto WIN a dosis crónicas (Morgese *et al.*, 2009). Además, se ha observado una reducción de la actividad de PKA y cambios *downstream* sobre la fosforilación DARPP-32 en el sitio tirosina 75 (Thr-75), pero no cambia la actividad de calcineurina (PP2B). PP2B se ha reportado que desfosforila DARPP-32-Thr-75, esto implica de WIN 55,212-2 disminuye la actividad mediante una vía alternativa a PP2B (Martinez *et al.*, 2011).

Estos resultados difieren con Andersson *et al.*, 2005, indicando que la activación de DARPP-32 es dependiente de la expresión cannabinoide, ya que la activación o inhibición del receptor CB1 estimula la fosforilación de DARPP-32-Thr34, implicando un mecanismo adicional a la modulación de glutamato específicamente de las células del estriado. En la administración de araquidonil-2'-cloroetilamida (ACEA) se reduce un 61.2% del promedio total de MIAs, reduciendo las MIAs, de tipo axial, extremidades y orolinguales. Es reducido un 81.2% en la inducción de giro contralateral, contrario a nabilona el cual no tiene una reducción significativa en el giro contralateral, pero si en las MIAs, estos resultados diferentes en relación con el CB1 (Leija-Salazar *et al.*, 2020).

Se comenta que es a consecuencia de modelos de estudio de inducción a rotación diferente, sugiriendo que existe dificultad en la estandarización de MIAs y discinesias de inducción rotacional anormal. La inducción de rotación por L-DOPA se utiliza en modelos experimentales que simulan las discinesias por altas dosis en plasma, por lo

tanto, la dosis de L-DOPA para inducción de rotación es mayor que en el modelo de inducción de MIAs, donde se administra una dosis media o baja, modelos más semejantes a las discinesias disfásicas y distonía en periodo "Off" (Leta *et al.*, 2019).

En el mismo estudio de Leija-Salazar *et al.*, 2020, destaca que existe una reducción de un tercio en los receptores CB1 en los hemisferios lesionados de ratas discinéticas comparado con las ratas intactas. En administración de ACEA, existe aumento en la expresión del receptor CB1 mayor al de las ratas no lesionadas. Además, se estima que existe un 63.4% más la expresión de receptores CB1 en el estriado que en el glóbulo pálido, y ACEA aumenta la expresión con creces los receptores. Se destaca que la vía nigrostriatal dopaminérgica no expresa los receptores CB1, pero expresa los receptores CB2, TRPV-1 y PPAR $\gamma$  (Leija-Salazar *et al.*, 2020).

En cuestión de la AEA, además de ser el ligante endógeno del receptor CB1, se ha reportado que existe alteraciones de la concentración del endocannabinoides en ratas discinéticas, resultando en un cambio de reducción favorable en la expresión de MIAs, al administrar directamente intraestriatal los dos endocannabinoides endógenos, AEA y 2-AG (P=0.005 y P=0.01 respectivamente) (Wang *et al.*, 2018). Este cambio puede deberse a que altas concentraciones de los endocannabinoides en el estriado modulen la transmisión sináptica hiperexcitada a una frecuencia menor (Wang *et al.*, 2018), también se ha descrito que activa los receptores TRPV1 de manera intracelular.

Se ha encontrado que existe una reducción de la concentración de AEA y 2-AG en animales con LID, a comparación con animales no discinéticos (Wang *et al.*, 2018), correspondiendo a sus observaciones en un estudio anterior, la administración crónica

de L-DOPA provocó una *downregulation* sobre genes involucrados en la señalización cannabinoide (Wang *et al.*, 2014), situación contraria en el modelo parkinsoniano en roedores, donde se reporta un incremento de AEA (Maccarrone *et al.*, 2003). El rol de los receptores TRPV1, receptor canal iónico termo sensible se ha reportado que, mediante ligandos como la capsaicina, controla en las terminales centrales la liberación de glutamato, la liberación independiente del potencial de acción y la liberación asincrónica dependiente del potencial de acción (Wu *et al.*, 2014). Su activación promueve la fusión y liberación de vesículas, posiblemente bajo la influencia directa del flujo de  $Ca^{2+}$  o  $Na^{+}$  (Wu *et al.*, 2015). Además, se ha documentado que los receptores se activan por los endocannabinoides AEA, 2-AG y otros lípidos de la membrana (Clapham *et al.*, 2001). Sin embargo, la AEA promueve la influencia de  $Ca^{+}$  con poco cambio de la corriente total de la despolarización o neurotransmisión (Fenwick *et al.*, 2017). Es mayor la magnitud de cambios mediante la activación por Capsaicina o mediante el bloqueo de CB1, a comparación de la administración de AEA exógena, que es un agonista poco a fin y poco eficaz para TRPV1 (Fenwick *et al.*, 2017).

Al inhibir la FAAH, se incrementa los niveles endógenos de AEA 15 veces, así también incrementa de manera similar otros lípidos de la membrana como N-Oleiletanolamida y palmitoiletanolamida (Cravatt *et al.*, 2001). El análisis de los receptores CB2 en el modelo discinético no es muy amplio, estos receptores en cerebros sanos son encontrados principalmente en microglía y astrocitos, sin embargo, existe una “*up regulation*” en patologías neurodegenerativas como EP, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Alzheimer (Rentsch *et al.*, 2019). Se sugiere que la “*up regulation*” de CB2 es parte de la respuesta homeostática de la glia, puesto que su activación

parece reducir los mecanismos proinflamatorios de la glía y microglía activada (Ashton & Glass, 2007).

A una dosis de (5 mg/kg) o (2.5 mg/kg) de HU-308, agonista sintético de CB2, se mostró una reducción de MIAs en un 31%, además mediante un análisis de Western Blot se observó una reducción de FosB en 50% y de TH del estriado ipsilateral comparado del hemisferio contralateral en cualquier dosis, se correlaciona con una reducción de manera significativa de la microglía y astrocitos activada (Rentsch *et al.*, 2019). El mismo estudio de HU-308 se coadministro amantadina más HU-308 (Rentsch *et al.*, 2019), inhibidor de los receptores, siendo que la amantadina por si sola ha mostrado la reducción de 56% las LID en pacientes parkinsonianos (Metman *et al.*, 1999).

Cabe destacar que no todos los pacientes toleran el tratamiento prolongado de amantadina, sobre todo aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática (Chang & Ramphul, 2022). El efecto de amantadina+HU-308 crea un sinergismo en su efecto antidiscinético y antiinflamatorio, debido a la modulación de la expresión de moléculas proinflamatorias NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Además, se evaluó la coadministración de HU-308 más amantadina, inhibidor de los receptores NMDA, mostrando una sinergia de los efectos de la HU-308 sin afectar el estímulo anti parkinsoniano (Rentsch *et al.*, 2019).

También se ha reportado que antagonistas de CB1, como rimonabant, disminuye la expresión de MIAs de tipo axial y extremidades, en L-DOPA crónica en ratas (Ferrer *et al.*, 2003; Walsh *et al.*, 2010; Pinna *et al.*, 2014;) y en primates no humanos (titi común) en un 30% respecto a control (van der Stelt *et al.*, 2005). Resultado distinto con AM251,

antagonista de CB1, se mostró que no era capaz de reducir el desarrollo en las MIAs, solo a altas dosis (50 µg/kg), pero si reduce el comportamiento locomotor a bajas dosis (0.5 µg/kg), caso contrario a rimonabant, es capaz reducir el puntaje global de MIAs, pero no el puntaje locomotor (inducción de giro por L-DOPA) (Walsh *et al.* 2010).

A dosis baja de rimonabant, se ha observado aumentar los efectos antiparkinsonianos de la L-DOPA, se observa una reducción de las discinesias en ratas en el periodo (Kelsey *et al.*, 2009). Además, se ha observado que rimonabant, atiene una propiedad de conservación de las células dopaminérgicas de SNpc y de las NSM debido a que se muestra una reducción de la dilatación del botón presináptico, característica observada de los grupos solo-tratados con 6-OHDA (Guitierrez-Valdez *et al.*, 2013).

Se ha reportado que la actividad endógena cannabinoide se incrementa en los tejidos lesionados con células dopaminérgicas de ambos hemisferios (Yang *et al.*, 2007). Se hipotetiza que la administración de rimonabant como monoterapia con levodopa disminuye la actividad cannabinoide en las neuronas dopaminérgicas de la SNpc (Guitierrez-Valdez *et al.*, 2013). Se observaron una mayor reducción de discinesias, con el propósito de modula la excitación de la NEM del estriado, con una excepción (Cao *et al.*, 2007), donde CE no redujo los movimientos involuntarios, sin embargo, realizo sinergia con la L-DOPA reduciendo los síntomas de rigidez.

Es relacionado a la sobreactividad que induce la levodopa el estrés oxidativo en SNpc y estriado, reduciendo la actividad mitocondrial del complejo 1. En estudios anteriores se ha reportado que existe una relación como hetero u homodimeros entre el receptor CB1, el receptor de adenosina A2A y el receptor D2, de tal manera que la actividad

hipocinética de los agonistas de CB1 es reducida completamente mediante un antagonista de A2A (Carriba *et al.*, 2007). En un estudio experimental, se realizó un análisis de radio ligando para detectar el número de heterodímeros de receptores de adenosina, dopamina y cannabinoides en las membranas del estriado (Pinna *et al.*, 2014). Los receptores heterómeros son aquellos receptores con la unión del ligando puede modular la unión del ligando del receptor socio (Ferré *et al.*, 2009).

Se mostró una reducción de la afinidad del receptor D2 a dopamina en administración sola de los ligandos de CB1 y A2A, pero no del receptor D1, esto plantea la posible presencia de un receptor heterómero CB1-D2- A2A en el estriado de ratas intactas y hemiparkinsonianas, sin embargo, en ratas discinéticas se muestra una reducción del trímero (Pinna *et al.*, 2014). Se reportó una reducción de la señalización cruzada entre estos receptores en una administración crónica o aguda de L-DOPA, esto señala que la coadministración de rimonabant y de (E)-acidomonofosforico-[3-[8-[2-(3-metoxifenil)vinil]-7-metil-2,6-dioxo-1-prop-2-inil-1,2,6,7-tetrahidropurin-3-il]propil] (MSX-3) o SCH58261, antagonistas de A2A, no produce una respuesta considerable contra las discinesias (Pinna *et al.*, 2014).

En relación con el tratamiento de la neuroinflamación y neuroprotección, los cannabinoides muestran activar PPAR, se observó en un modelo experimental con el péptido  $\beta$ -amiloide la modulación de la transcripción y expresión de la proteína acida fibrilar glial monoclonal (GFAP) en astrocitos, mediante la administración de palmitoiletanolamida (PEA) (Scuderi *et al.*, 2011). GFAP se considera como marcador de astrocitos activados ante una lesión (Messing & Brenner, 2020).

En estudios relacionados en reducir la neuro inflamación y neuro protección por parte de fitocannabinoides por medio de activación de PPAR, (Scuderi *et al.*, 2011) en un modelo experimental del toxico péptido  $\beta$ -amiloide con palmitoiletanolamida (PEA) en astrocitos, logro reducir la transcripción y expresión de la proteína acida fibrilar glial monoclonal (GFAP). Esta molécula se considera marcador de astrocitos activado ante una lesión (Messing y Brenner, 2020). Los modelos discinéticos inducidos por L-DOPA tienen diferentes variables, como la clase de animal experimental o el método de inducción a EP idiopático, ya sea por métodos clásicos como 6-OHDA, MPTP o reserpina, además con el tiempo se utilizó diferentes dosis de L-DOPA al comprobar los diferentes compuestos. En administración de ACEA se observó un estímulo de la expresión de mRNA del receptor CB1 sobre ganglios basales, reduciendo las discinesias por este medio más que por su agonismo de CB1 (Leijia *et al.*, 2020).

La respuesta positiva del antagonismo del receptor CB1 como en el rimonabant, supone que el efecto de CB1 es diferente de acuerdo con el sitio de impacto del fármaco en los ganglios basales en neuronas GABA o glutamato (van der Stelt *et al.*, 2005). Por ese lado, una estrategia en base al agonismo de CB1, y considerando el efecto agonista de los endocannabinoides sobre distintos receptores que activan mecanismos neuromoduladores y neuro protectores, incrementar anandamida en el medio es una opción.

Esto es observado en pruebas que utilizan URB597 inhibiendo la FAAH aumento las concentraciones de anandamida en el medio, mostrando una reducción de las discinesias (Morgense *et al.*, 2009). En esta misma estrategia (Martines *et al.*, 2015) realizo con OEA, una reducción de las discinesias acompañado de efectos neuro

protectores, no solo al inhibir la FAAH, también activando los mecanismos de PPAR, reduciendo el nivel de impacto de daño neuronal. Efectos similares se observó en cannabidiol en receptores relacionados con cannabinoides, al coadministrar con un antagonista del receptor TRPV1 CPZ, fue efectivo en reducir los síntomas hiperkinéticos de la L-DOPA, realizando este efecto modulador de neurotransmisores y reducción de marcadores discinéticos como FosB o pACh3, al disminuir el mecanismo estimulante de las vías dependientes de la adenilciclase (dos Santos-Pereira *et al.*, 2021).

La OEA se ha reportado que es agonista del receptor PPAR $\alpha$  (Lo Verme *et al.*, 2005) y antagonista de los receptores TRPV1, por medio de este último receptor modula la actividad de neurotransmisión de los ganglios basales, esto por su capacidad de incrementar la permeabilidad a iones Ca<sup>+</sup> al activarse el receptor. (Gonzales-Aparicio *et al.*, 2014). Receptores acoplados a un canal iónico que actúa como un sensor de temperatura, además, reaccionan con moléculas endolipídicas presentes en el núcleo caudado, siendo la anandamida el primer ligante endógeno a TRPV1 descubierto de tipo lipídico (Bevan *et al.*, 2014). Estos marcadores están correlacionados con la sobre activación de las quinasas reguladas por señal extracelular (ERK 1/2), en consecuencia, del aumento de AMPc inducida por L-DOPA. (Pavón *et al.*, 2006). Se sugiere que el efecto antidiscinético de URB-597 es por medio de ambos receptores, activando TRPV1 y CB1 por medio del incremento de anandamida (Lee *et al.*, 2006). La amantadina ejerce acción sobre los receptores NMDA reduciendo la proliferación de la microglía, al analizar la expresión del marcador de astrocitos activos GFAP<sup>+</sup>, y la actividad de los marcadores proinflamatorios NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ .

## **7. CONCLUSIÓN**

Los endocannabinoides modulan las discinesias mediante la regulación de diferentes mecanismos de transmisión de neurotransmisores, modulando la liberación/recaptura de GABA, la modulación de liberación de dopamina de la SNpc. Los receptores TRPV1 y PPAR están estrechamente relacionados en la modulación de liberación de neurotransmisores y neuroprotección ante el estrés oxidativo junto con el sistema endocannabinoide. Los antagonistas del receptor CB1 tienen resultados contundentes en la modulación de glutamato de las neuronas estriadas en discinesias difásicas y posiblemente a las discinesias, pero no son eficaces contra discinesias de altas concentraciones de L-DOPA.

## 1. BIBLIOGRAFÍA

- Alexi, T., Borlongan, C. V., Faull, R. L., Williams, C. E., Clark, R. G., Gluckman, P. D., & Hughes, P. E. (2000). Neuroprotective strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson's and Huntington's diseases. *Prog Neurobiol.* 60(5):409-70. doi: 10.1016/s0301-0082(99)00032-5.
- Andersen J. K. (2009). Arvid Carlsson: an early pioneer in translational medicine. *Sci Transl Med.* 1(2):2ps3. doi: 10.1126/scitranslmed.3000149.
- Andersson, M., Usiello, A., Borgkvist, A., Pozzi, L., Dominguez, C., Fienberg, A. A., Svenningsson, P., Fredholm, B. B., Borrelli, E., Greengard, P., & Fisone, G. (2005). Cannabinoid action depends on phosphorylation of dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa at the protein kinase A site in striatal projection neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(37), 8432–8438. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1289-05.2005>
- Ashton, J. C., & Glass, M. (2007). The cannabinoid CB2 receptor as a target for inflammation-dependent neurodegeneration. *Current neuropharmacology*, 5(2), 73–80. <https://doi.org/10.2174/157015907780866884>
- Bandopadhyay, R., Mishra, N., Rana, R., Kaur, G., Ghoneim, M. M., Alshehri, S., Mustafa, G., Ahmad, J., Alhakamy, N. A., & Mishra, A. (2022). Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: A Perspective Through Preclinical and Clinical Evidence. *Front Pharmacol.* 13:805388. doi: 10.3389/fphar.2022.805388.
- Bevan, S., Quallo, T., & Andersson, D. A. (2014). TRPV1. *Handbook of experimental pharmacology*, 222, 207–245. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-54215-2\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-642-54215-2_9)
- Bido, S., Marti, M., & Morari, M. (2011). Amantadine attenuates levodopa-induced dyskinesia in mice and rats preventing the accompanying rise in nigral GABA levels. *Journal of neurochemistry*, 118(6), 1043–1055. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07376.x>
- Bisogno, T., Berrendero, F., Ambrosino, G., Cebeira, M., Ramos, J. A., Fernandez-Ruiz, J. J., & Di Marzo, V. (1999). Brain regional distribution of endocannabinoids: implications for their biosynthesis and biological function. *Biochem Biophys Res Commun.* 256(2):377-80. doi: 10.1006/bbrc.1999.0254.
- Blum, D., Torch, S., Lambeng, N., Nissou, M., Benabid, A. L., Sadoul, R., & Verna, J. M. (2001). Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 65(2):135-72. doi: 10.1016/s0301-0082(01)00003-x.
- Brotchie J. M. (1998). Adjuncts to dopamine replacement: a pragmatic approach to reducing the problem of dyskinesia in Parkinson's disease.

Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 13(6), 871–876. <https://doi.org/10.1002/mds.870130603>

- Buhidma, Y., Rukavina, K., Chaudhuri, K. R., & Duty, S. (2020). Potential of animal models for advancing the understanding and treatment of pain in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2020 Jan 6;6:1. doi: 10.1038/s41531-019-0104-6.
- Buhmann, C., Mainka, T., Ebersbach, G., & Gandor, F. (2019). Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 126(7):913-924. doi: 10.1007/s00702-019-02018-8.
- Calabresi, P., Di Filippo, M., Ghiglieri, V., & Picconi, B. (2008). Molecular mechanisms underlying levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord.* 23 Suppl 3:S570-9. doi: 10.1002/mds.22019.
- Cao, X., Liang, L., Hadcock, J. R., Iredale, P. A., Griffith, D. A., Menniti, F. S., Factor, S., Greenamyre, J. T., & Papa, S. M. (2007). Blockade of cannabinoid type 1 receptors augments the antiparkinsonian action of levodopa without affecting dyskinesias in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated rhesus monkeys. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 323(1), 318–326. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.125666>
- Carriba, P., Ortiz, O., Patkar, K., Justinova, Z., Stroik, J., Themann, A., Müller, C., Woods, A. S., Hope, B. T., Ciruela, F., Casadó, V., Canela, E. I., Lluís, C., Goldberg, S. R., Moratalla, R., Franco, R., & Ferré, S. (2007). Striatal adenosine A2A and cannabinoid CB1 receptors form functional heteromeric complexes that mediate the motor effects of cannabinoids. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(11), 2249–2259. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301375>
- Carta, M., & Tronci, E. (2014). Serotonin System Implication in L-DOPA-Induced Dyskinesia: From Animal Models to Clinical Investigations. *Frontiers in neurology*, 5, 78. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00078>
- Cassano, T., Villani, R., Pace, L., Carbone, A., Bukke, V. N., Orkisz, S., Avolio, C., & Serviddio, G. (2020). From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Front Pharmacol.* 2020 Mar 6;11:124. doi: 10.3389/fphar.2020.00124.
- Cenci M. A. (2014). Presynaptic Mechanisms of L-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications. *Front Neurol.* 5:242. doi: 10.3389/fneur.2014.00242.
- Cenci, M. A., Lee, C. S., & Björklund, A. (1998). L-DOPA-induced dyskinesia in the rat is associated with striatal overexpression of prodynorphin- and glutamic acid decarboxylase mRNA. *Eur J Neurosci.* 10(8):2694-706.

- Chang, C., & Ramphul, K. (2022). Amantadine. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Chen, D. J., Gao, M., Gao, F. F., Su, Q. X., & Wu, J. (2017). Brain cannabinoid receptor 2: expression, function and modulation. *Acta Pharmacol Sin.* 38(3):312-316. doi: 10.1038/aps.2016.149.
- Chen, X., Wang, Y., Wu, H., Cheng, C., & Le, W. (2020). Research advances on L-DOPA-induced dyskinesia: from animal models to human disease. *Neurol Sci.* 41(8):2055-2065. doi: 10.1007/s10072-020-04333-5.
- Chia, S. J., Tan, E. K., & Chao, Y. X. (2020). Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 21(7):2464. doi: 10.3390/ijms21072464.
- Clapham, D. E., Runnels, L. W., & Strübing, C. (2001). The TRP ion channel family. *Nature reviews. Neuroscience,* 2(6), 387–396. <https://doi.org/10.1038/35077544>
- Cravatt, B. F., Demarest, K., Patricelli, M. P., Bracey, M. H., Giang, D. K., Martin, B. R., & Lichtman, A. H. (2001). Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 98(16), 9371–9376. <https://doi.org/10.1073/pnas.161191698>
- Crossman A. R. (1990). A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie levodopa- or dopamine agonist-induced dyskinesia in Parkinson's disease: implications for future strategies in treatment. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society,* 5(2), 100–108. <https://doi.org/10.1002/mds.870050203>
- de Vries, R. B. M., Hooijmans, C. R., Langendam, M. W., van Luijk, J., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M., & Wever, K. E. (2015). A protocol format for the preparation, registration and publication of systematic reviews of animal intervention studies: Protocol format for animal systematic reviews. *Evidence-Based Preclinical Medicine,* 2(1), e00007. <https://doi.org/10.1002/ebm2.7>
- Deumens, R., Blokland, A., & Prickaerts, J. (2002). Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol.* 175(2):303-17. doi: 10.1006/exnr.2002.7891.
- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R., Maclean, J., Nangia, S., Singhal, N. S., Wilson, C. A., ... Cilio, M. R. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet. Neurology,* 15(3), 270–278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)
- Dos Reis Rosa Franco, G., Smid, S., & Viegas, C. (2021). Phytocannabinoids: General Aspects and Pharmacological Potential in Neurodegenerative

Diseases. *Curr Neuropharmacol.* 19(4):449-464. doi: 10.2174/1570159X18666200720172624.

- Dos Santos Pereira, M., Abreu, G., Rocca, J., Hamadat, S., Raisman-Vozari, R., Michel, P. P., & Del Bel, E. (2021). Contributive Role of TNF- $\alpha$  to L-DOPA-Induced Dyskinesia in a Unilateral 6-OHDA Lesion Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in pharmacology*, 11, 617085. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.617085>
- Dos-Santos-Pereira, M., da-Silva, C. A., Guimarães, F. S., & Del-Bel, E. (2016). Co-administration of cannabidiol and capsazepine reduces L-DOPA-induced dyskinesia in mice: Possible mechanism of action. *Neurobiology of disease*, 94, 179–195. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.06.013>
- Duty, S., & Jenner, P. (2011). Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br J Pharmacol.* 164(4):1357-91. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01426.x.
- Espadas, I., Keifman, E., Palomo-Garo, C., Burgaz, S., García, C., Fernández-Ruiz, J., & Moratalla, R. (2020). Beneficial effects of the phytocannabinoid  $\Delta$ 9-THCV in L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 141, 104892. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104892>
- Fathi, M., Vakili, K., Yaghoobpoor, S., Qadirifard, M. S., Kosari, M., Naghsh, N., Asgari Taei, A., Klegeris, A., Dehghani, M., Bahrami, A., Taheri, H., Mohamadkhani, A., Hajibeygi, R., Rezaei Tavirani, M., & Sayehmiri, F. (2022). Pre-clinical Studies Identifying Molecular Pathways of Neuroinflammation in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci.* 14:855776. doi: 10.3389/fnagi.2022.855776.
- Fazl, A., & Fleisher, J. (2018). Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol.* 25:2-9. doi: 10.1016/j.spen.2017.12.005.
- Fenwick, A. J., Fowler, D. K., Wu, S. W., Shaffer, F. J., Lindberg, J., Kinch, D. C., & Peters, J. H. (2017). Direct Anandamide Activation of TRPV1 Produces Divergent Calcium and Current Responses. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 200. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00200>
- Fernández-Ruiz, J., & Gonzáles, S. (2005). Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia. *Handb Exp Pharmacol.* (168):479-507. doi: 10.1007/3-540-26573-2\_16.
- Ferrer, B., Asbrock, N., Kathuria, S., Piomelli, D., & Giuffrida, A. (2003). Effects of levodopa on endocannabinoid levels in rat basal ganglia: implications for the treatment of levodopa-induced dyskinesias. *The European journal of neuroscience*, 18(6), 1607–1614. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02896.x>

- Fischer, R., & Maier, O. (2015). Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid Med Cell Longev*. 2015:610813. doi: 10.1155/2015/610813.
- Fox, S. H., Henry, B., Hill, M., Crossman, A., & Brotchie, J. (2002). Stimulation of cannabinoid receptors reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned nonhuman primate model of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 17(6), 1180–1187. <https://doi.org/10.1002/mds.10289>
- Galvan, A., & Wichmann, T. (2008). Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol*. 119(7):1459-74. doi: 10.1016/j.clinph.2008.03.017.
- Gao, L. L., Zhang, J. R., Chan, P., & Wu, T. (2017). Levodopa Effect on Basal Ganglia Motor Circuit in Parkinson's Disease. *CNS Neurosci Ther*. 23(1):76-86. doi: 10.1111/cns.12634.
- Gardoni, F., & Bellone, C. (2015). Modulation of the glutamatergic transmission by Dopamine: a focus on Parkinson, Huntington and Addiction diseases. *Front Cell Neurosci*. 9:25. doi: 10.3389/fncel.2015.00025.
- Gilgun-Sherki, Y., Melamed, E., Mechoulam, R., & Offen, D. (2003). The CB1 cannabinoid receptor agonist, HU-210, reduces levodopa-induced rotations in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Pharmacology & toxicology*, 93(2), 66–70. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2003.930202.x>
- Glinka, Y., Gassen, M., & Youdim, M. B. (1997). Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity. *J Neural Transm Suppl*. 50:55-66. doi: 10.1007/978-3-7091-6842-4\_7.
- González-Aparicio, R., & Moratalla, R. (2014). Oleoylethanolamide reduces L-DOPA-induced dyskinesia via TRPV1 receptor in a mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 62, 416–425. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.10.008>
- Gutiérrez-Valdez, A. L., García-Ruiz, R., Anaya-Martínez, V., Torres-Esquivel, C., Espinosa-Villanueva, J., Reynoso-Erazo, L., Tron-Alvarez, R., Aley-Medina, P., Sánchez-Betancourt, J., Montiel-Flores, E., & Avila-Costa, M. R. (2013). The combination of oral L-DOPA/rimonabant for effective dyskinesia treatment and cytological preservation in a rat model of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Behavioural pharmacology*, 24(8), 640–652. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000004>
- Hall W. (2015). What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use?. *Addiction*. 110(1):19-35. doi: 10.1111/add.12703.
- Halliwell B. (2006). Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now?. *J Neurochem*. 97(6):1634-58. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03907.x.

- Hamadjida, A., Frouni, I., Kwan, C., & Huot, P. (2019). Classic animal models of Parkinson's disease: a historical perspective. *Behav Pharmacol.* 30(4):291-310. doi: 10.1097/FBP.0000000000000441.
- Hermann, H., Marsicano, G., & Lutz, B. (2002). Coexpression of the cannabinoid receptor type 1 with dopamine and serotonin receptors in distinct neuronal subpopulations of the adult mouse forebrain. *Neuroscience*, 109(3), 451–460. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00509-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00509-7)
- Hooijmans, C. R., Rovers, M. M., de Vries, R. B., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M., & Langendam, M. W. (2014). SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC medical research methodology*, 14, 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>
- Hosking, R. D., & Zajicek, J. P. (2008). Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. *Br J Anaesth.* 101(1):59-68. doi: 10.1093/bja/aen119.
- Hurley, M. J., Mash, D. C., & Jenner, P. (2003). Expression of cannabinoid CB1 receptor mRNA in basal ganglia of normal and parkinsonian human brain. *J Neural Transm (Vienna)*. 110(11):1279-88. doi: 10.1007/s00702-003-0033-7.
- Imai, Y., Iбата, I., Ito, D., Ohsawa, K., & Kohsaka, S. (1996). A novel gene iba1 in the major histocompatibility complex class III region encoding an EF hand protein expressed in a monocytic lineage. *Biochemical and biophysical research communications*, 224(3), 855–862. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1112>
- Johnston, T. H., Huot, P., Fox, S. H., Wakefield, J. D., Sykes, K. A., Bartolini, W. P., Milne, G. T., Pearson, J. P., & Brotchie, J. M. (2011). Fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition reduces L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced hyperactivity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned non-human primate model of Parkinson's disease. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 336(2), 423–430. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.169532>
- Kelsey, J. E., Harris, O., & Cassin, J. (2009). The CB(1) antagonist rimonabant is adjunctively therapeutic as well as monotherapeutic in an animal model of Parkinson's disease. *Behavioural brain research*, 203(2), 304–307. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.04.035>
- Kirik, D., Rosenblad, C., & Björklund, A. (1998). Characterization of behavioral and neurodegenerative changes following partial lesions of the nigrostriatal dopamine system induced by intrastriatal 6-hydroxydopamine in the rat. *Exp Neurol.* 152(2):259-77. doi: 10.1006/exnr.1998.6848.
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2(12):a009621. doi: 10.1101/cshperspect.a009621.

- Latif, S., Jahangeer, M., Maknoon Razia, D., Ashiq, M., Ghaffar, A., Akram, M., El Allam, A., Bouyahya, A., Garipova, L., Ali Shariati, M., Thiruvengadam, M., & Azam Ansari, M. (2021). Dopamine in Parkinson's disease. *Clin Chim Acta*. 522:114-126. doi: 10.1016/j.cca.2021.08.009.
- Leão, A. H., Sarmiento-Silva, A. J., Santos, J. R., Ribeiro, A. M., & Silva, R. H. (2015). Molecular, Neurochemical, and Behavioral Hallmarks of Reserpine as a Model for Parkinson's Disease: New Perspectives to a Long-Standing Model. *Brain Pathol*. 25(4):377-90. doi: 10.1111/bpa.12253.
- Lee, J., Di Marzo, V., & Brotchie, J. M. (2006). A role for vanilloid receptor 1 (TRPV1) and endocannabinoid signalling in the regulation of spontaneous and L-DOPA induced locomotion in normal and reserpine-treated rats. *Neuropharmacology*, 51(3), 557–565. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.04.016>
- Lees, A. J., Tolosa, E., & Olanow, C. W. (2015). Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. *Mov Disord*. 30(1):19-36. doi: 10.1002/mds.26120.
- Leija-Salazar, M., Bermúdez de León, M., González-Horta, A., & González-Hernández, B. (2020). Arachidonyl-2'-chloroethylamide (ACEA), a synthetic agonist of cannabinoid receptor, increases CB1R gene expression and reduces dyskinesias in a rat model of Parkinson's disease. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 194, 172950. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172950>
- Leta, V., Jenner, P., Chaudhuri, K. R., & Antonini, A. (2019). Can therapeutic strategies prevent and manage dyskinesia in Parkinson's disease? An update. *Expert Opin Drug Saf*. 18(12):1203-1218. doi: 10.1080/14740338.2019.1681966.
- Leta, V., Jenner, P., Chaudhuri, K. R., & Antonini, A. (2019). Can therapeutic strategies prevent and manage dyskinesia in Parkinson's disease? An update. *Expert opinion on drug safety*, 18(12), 1203–1218. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1681966>
- Li, H.L. (1974). An archaeological and historical account of cannabis in China. *Economic Botany*. 28:437–448
- Lo Verme, J., Gaetani, S., Fu, J., Oveisi, F., Burton, K., & Piomelli, D. (2005). Regulation of food intake by oleoylethanolamide. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 62(6), 708–716. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4494-0>
- Lu, H. C., & Mackie, K. (2021). Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 6(6):607-615. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016.
- Maccarrone, M., Gubellini, P., Bari, M., Picconi, B., Battista, N., Centonze, D., Bernardi, G., Finazzi-Agrò, A., & Calabresi, P. (2003). Levodopa treatment reverses endocannabinoid system abnormalities in experimental parkinsonism.

- Journal of neurochemistry, 85(4), 1018–1025. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01759.x>
- Mamad, O., Delaville, C., Benjelloun, W., & Benazzouz, A. (2015). Dopaminergic control of the globus pallidus through activation of D2 receptors and its impact on the electrical activity of subthalamic nucleus and substantia nigra reticulata neurons. *PLoS One*. 10(3):e0119152. doi: 10.1371/journal.pone.0119152.
  - Marino, B., de Souza, L. R., Sousa, K., Ferreira, J. V., Padilha, E. C., da Silva, C., Taft, C. A., & Hage-Melim, L. (2020). Parkinson's Disease: A Review from Pathophysiology to Treatment. *Mini Rev Med Chem*. 20(9):754-767. doi: 10.2174/1389557519666191104110908.
  - Martinez, A. A., Morgese, M. G., Pisanu, A., Macheda, T., Paquette, M. A., Seillier, A., Cassano, T., Carta, A. R., & Giuffrida, A. (2015). Activation of PPAR gamma receptors reduces levodopa-induced dyskinesias in 6-OHDA-lesioned rats. *Neurobiology of disease*, 74, 295–304. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.11.024>
  - Martinez, A., Macheda, T., Morgese, M. G., Trabace, L., & Giuffrida, A. (2012). The cannabinoid agonist WIN55212-2 decreases L-DOPA-induced PKA activation and dyskinetic behavior in 6-OHDA-treated rats. *Neuroscience research*, 72(3), 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.12.006>
  - McGregor, M. M., & Nelson, A. B. (2019). Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron*. 101(6):1042-1056. doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.004.
  - McPartland, J. M., Glass, M., & Pertwee, R. G. (2007). Meta-analysis of cannabinoid ligand binding affinity and receptor distribution: interspecies differences. *British journal of pharmacology*, 152(5), 583–593. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707399>
  - Messing, A., & Brenner, M. (2020). GFAP at 50. *ASN neuro*, 12, 1759091420949680. <https://doi.org/10.1177/1759091420949680>
  - Metman, L. V., Del Dotto, P., LePoole, K., Konitsiotis, S., Fang, J., & Chase, T. N. (1999). Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Archives of neurology*, 56(11), 1383–1386. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.11.1383>
  - Morales, P., & Jagerovic, N. (2020). Novel approaches and current challenges with targeting the endocannabinoid system. *Expert Opin Drug Discov*. 15(8):917-930. doi: 10.1080/17460441.2020.
  - Morgese, M. G., Cassano, T., Cuomo, V., & Giuffrida, A. (2007). Anti-dyskinetic effects of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: role of CB(1) and TRPV1 receptors. *Experimental neurology*, 208(1), 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.07.021>

- Morgese, M. G., Cassano, T., Gaetani, S., Macheda, T., Laconca, L., Dipasquale, P., Ferraro, L., Antonelli, T., Cuomo, V., & Giuffrida, A. (2009). Neurochemical changes in the striatum of dyskinetic rats after administration of the cannabinoid agonist WIN55,212-2. *Neurochemistry international*, 54(1), 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.10.007>
- Nunes, I., Tovmasian, L. T., Silva, R. M., Burke, R. E., & Goff, S. P. (2003). Pitx3 is required for development of substantia nigra dopaminergic neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(7), 4245–4250. <https://doi.org/10.1073/pnas.0230529100>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pandey, S., & Srivanitchapoom, P. (2017). Levodopa-induced Dyskinesia: Clinical Features, Pathophysiology, and Medical Management. *Ann Indian Acad Neurol*. 20(3):190-198. doi: 10.4103/aian.AIAN\_239\_17.
- Pang, S. Y., Ho, P. W., Liu, H. F., Leung, C. T., Li, L., Chang, E., Ramsden, D. B., & Ho, S. L. (2019). The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*. 8:23. doi: 10.1186/s40035-019-0165-9.
- 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. *Front Pharmacol*. 11:595635. doi: 10.3389/fphar.2020.595635.
- Pavón, N., Martín, A. B., Mendiola, A., & Moratalla, R. (2006). ERK phosphorylation and FosB expression are associated with L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian mice. *Biological psychiatry*, 59(1), 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.044>
- Peters, K. Z., Cheer, J. F., & Tonini, R. (2021). Modulating the Neuromodulators: Dopamine, Serotonin, and the Endocannabinoid System. *Trends Neurosci*. 44(6):464-477. doi: 10.1016/j.tins.2021.02.001.
- Pinna, A., Bonaventura, J., Farré, D., Sánchez, M., Simola, N., Mallol, J., Lluís, C., Costa, G., Baqi, Y., Müller, C. E., Cortés, A., McCormick, P., Canela, E. I., Martínez-Pinilla, E., Lanciego, J. L., Casadó, V., Armentero, M. T., & Franco, R. (2014). L-DOPA disrupts adenosine A(2A)-cannabinoid CB(1)-dopamine D(2) receptor heteromer cross-talk in the striatum of hemiparkinsonian rats: biochemical and behavioral studies. *Experimental neurology*, 253, 180–191. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.12.021>

- Pisani, A., Fezza, F., Galati, S., Battista, N., Napolitano, S., Finazzi-Agrò, A., Bernardi, G., Brusa, L., Pierantozzi, M., Stanzione, P., & Maccarrone, M. (2005). High endogenous cannabinoid levels in the cerebrospinal fluid of untreated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol.* 57(5):777-9. doi: 10.1002/ana.20462.
- Poewe, W., Antonini, A., Zijlmans, J. C., Burkhard, P. R., & Vingerhoets, F. (2010). Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging.* 5:229-38. doi: 10.2147/cia.s6456.
- Rentsch, P., Stayte, S., Egan, T., Clark, I., & Vissel, B. (2020). Targeting the cannabinoid receptor CB2 in a mouse model of l-dopa induced dyskinesia. *Neurobiology of disease*, 134, 104646. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104646>
- Santini, E., Valjent, E., & Fisone, G. (2008). Parkinson's disease: levodopa-induced dyskinesia and signal transduction. *FEBS J.* 275(7):1392-1399. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06296.x.
- Scherma, M., Masia, P., Deidda, M., Fratta, W., Tanda, G., & Fadda, P. (2018). New Perspectives on the Use of Cannabis in the Treatment of Psychiatric Disorders. *Medicines (Basel).* 5(4):107. doi: 10.3390/medicines5040107.
- Schilling, S., Melzer, R., & McCabe, P. F. (2020). Cannabis sativa. *Curr Biol.* 30(1):R8-R9. doi: 10.1016/j.cub.2019.10.039.
- Schurman, L. D., Lu, D., Kendall, D. A., Howlett, A. C., & Lichtman, A. H. (2020). Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handbook of experimental pharmacology*, 258, 323–353. [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_298](https://doi.org/10.1007/164_2019_298)
- Scuderi, C., Esposito, G., Blasio, A., Valenza, M., Arietti, P., Steardo, L., Jr, Carnuccio, R., De Filippis, D., Petrosino, S., Iuvone, T., Di Marzo, V., & Steardo, L. (2011). Palmitoylethanolamide counteracts reactive astrogliosis induced by  $\beta$ -amyloid peptide. *Journal of cellular and molecular medicine*, 15(12), 2664–2674. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01267.x>
- Segovia, G., Mora, F., Crossman, A. R., & Brotchie, J. M. (2003). Effects of CB1 cannabinoid receptor modulating compounds on the hyperkinesia induced by high-dose levodopa in the reserpine-treated rat model of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 18(2), 138–149. <https://doi.org/10.1002/mds.10312>
- Sgambato-Faure, V., & Cenci, M. A. (2012). Glutamatergic mechanisms in the dyskinesias induced by pharmacological dopamine replacement and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 96(1):69-86. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.10.005.
- Sieradzan, K. A., Fox, S. H., Hill, M., Dick, J. P., Crossman, A. R., & Brotchie, J. M. (2001). Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's

- disease: a pilot study. *Neurology*, 57(11), 2108–2111. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.11.2108>
- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. 36(1):1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002.
  - Skaper, S. D., & Di Marzo, V. (2012). Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 367(1607):3193-200. doi: 10.1098/rstb.2012.0313.
  - Smith, G. A., Breger, L. S., Lane, E. L., & Dunnett, S. B. (2012). Pharmacological modulation of amphetamine-induced dyskinesia in transplanted hemi-parkinsonian rats. *Neuropharmacology*, 63(5), 818–828. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.011>
  - Steece-Collier, K., Collier, T. J., Danielson, P. D., Kurlan, R., Yurek, D. M., & Sladek, J. R., Jr (2003). Embryonic mesencephalic grafts increase levodopa-induced forelimb hyperkinesia in parkinsonian rats. *Mov Disord*. 18(12):1442-54. doi: 10.1002/mds.10588.
  - Turner, S.E., Williams, C.M., Iversen, L., Whalley, B.J. (2017) In: *Phytocannabinoids. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Kinghorn, A.; Falk, H.; Gibbons, S. Kobayashi J., editor. Vol. 103. Cham: Springer. pp. 62–91.
  - van der Stelt, M., Fox, S. H., Hill, M., Crossman, A. R., Petrosino, S., Di Marzo, V., & Brotchie, J. M. (2005). A role for endocannabinoids in the generation of parkinsonism and levodopa-induced dyskinesia in MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 19(9), 1140–1142. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3010fje>
  - van Laar T. (2003). Levodopa-induced response fluctuations in patients with Parkinson's disease: strategies for management. *CNS Drugs*. 17(7):475-89. doi: 10.2165/00023210-200317070-00002.
  - Walsh, S., Gorman, A. M., Finn, D. P., & Dowd, E. (2010). The effects of cannabinoid drugs on abnormal involuntary movements in dyskinesic and non-dyskinesic 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Brain research*, 1363, 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.086>
  - Wang, Y., Zhang, G. J., Sun, Y. N., Yao, L., Wang, H. S., Du, C. X., Zhang, L., & Liu, J. (2018). Identification of metabolite biomarkers for L-DOPA-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease by metabolomic technology. *Behavioral brain research*, 347, 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.020>
  - Wi, R., Chung, Y. C., & Jin, B. K. (2020). Functional Crosstalk between CB and TRPV1 Receptors Protects Nigrostriatal Dopaminergic Neurons in the MPTP

Model of Parkinson's Disease. *Journal of immunology research*, 2020, 5093493. <https://doi.org/10.1155/2020/5093493>

- Wilhelmsson, U., Bushong, E. A., Price, D. L., Smarr, B. L., Phung, V., Terada, M., Ellisman, M. H., & Pekny, M. (2006). Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(46), 17513–17518. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602841103>
- Wu, S. W., Fenwick, A. J., & Peters, J. H. (2014). Channeling satiation: a primer on the role of TRP channels in the control of glutamate release from vagal afferent neurons. *Physiology & behavior*, 136, 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.09.003>
- Yang, J., Sadler, T. R., Givrad, T. K., Maarek, J. M., & Holschneider, D. P. (2007). Changes in brain functional activation during resting and locomotor states after unilateral nigrostriatal damage in rats. *NeuroImage*, 36(3), 755–773. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.010>



*Revista: Neurotoxicity Research*

*Impact Factor: 3.9*

*Quartil: Q2*

***En proceso***

***Se enviará a la revista en Diciembre de 2022***

## **Cannabinoids research advances in animal models of L-DOPA-induced dyskinesia: a systematic review**

**José Víctor Crisanto-Cuatlayotl<sup>1</sup>, Aleidy Patricio-Martínez<sup>1,2</sup>, Félix Luna<sup>3</sup>, Yousef Tizabi<sup>4</sup>, Felipe Patricio<sup>1\*</sup>, Ilhuicamina Daniel Limón<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurofarmacología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas, 72570, Puebla. Puebla, México.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570, Puebla. Puebla, México.

<sup>3</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas, 72570, Puebla. Puebla, México.

<sup>4</sup> Department of Pharmacology, Howard University College of Medicine, Washington, DC, 20059, USA.

### ***\*Corresponding Authors:***

Felipe Patricio, MSc.; Ilhuicamina Daniel Limón, PhD.

E-mail address: daniel.limon@correo.buap.mx (**IDL**), felipe.patmar@gmail.com (**FP**).