

**Biologické základy možného účinku kanabidiolu pri  
Parkinsonovej chorobe  
(Vol'ný preklad)**

**Autori:**

Nilson C. Ferreira-Junior, Alline C. Campos, Francisco S. Guimarães, Elaine Del-Bel, Patrícia M. da R. Zimmermann, Liberato Brum, Jaime E. Hallak, José A. Crippa, Antonio W. Zuardi

**Publikované:**

Online 15.6.2019

**Originálny článok dostupný na:**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7115443/>

# Biologické základy možného účinku kanabidiolu pri Parkinsonovej chorobe

## Abstrakt

Súčasná farmakoterapia Parkinsonovej choroby (PD) je paliatívna a nedokáže modifikovať progresiu neurodegenerácie. Liečba, ktorá môže zlepšiť kvalitu života pacientov s menším počtom vedľajších účinkov, je potrebná, ale zatiaľ nie je dostupná. Kanabidiol (CBD), hlavná nepsychotomimetická zložka kanabisu, získal v poslednom desaťročí značnú výskumnú pozornosť. V tejto súvislosti sme sa zamerali na kritické preskúmanie literatúry o potenciálnych terapeutických účinkoch CBD pri PD a prediskutovali klinické a predklinické dôkazy podporujúce domnelé neuroprotektívne mechanizmy CBD. V MEDLINE (cez PubMed) sme hľadali indexované články publikované v angličtine od začiatku do roku 2019. Boli použité tieto kľúčové slová: cannabis; kanabidiol a neuroprotektia; endokanabinoidy a bazálne gangliá; zvieracie modely s Parkinsonovou chorobou; história Parkinsonovej choroby; Parkinsonova choroba a kanabidiol. Len málo štúdií sa zaoberalo biologickými základmi pre údajné účinky CBD na PD. Šesť predklinických štúdií preukázalo neuroprotektívne účinky, zatiaľ čo tri boli zamerané na antidyskinetické účinky CBD. Tri štúdie na ľuďoch testovali CBD u pacientov s PD: otvorená štúdia, séria prípadov a randomizovaná kontrolovaná štúdia. Tieto štúdie uvádzajú terapeutické účinky CBD na nemotorické symptómy. Na objasnenie potenciálnej účinnosti CBD pri PD a príslušných základných mechanizmov je potrebný ďalší výskum. a randomizovanej kontrolovanej štúdií. Tieto štúdie uvádzajú terapeutické účinky CBD na nemotorické symptómy. Na objasnenie potenciálnej účinnosti CBD pri PD a príslušných základných mechanizmov je potrebný ďalší výskum. a randomizovanej kontrolovanej štúdií. Tieto štúdie uvádzajú terapeutické účinky CBD na nemotorické symptómy. Na objasnenie potenciálnej účinnosti CBD pri PD a príslušných základných mechanizmov je potrebný ďalší výskum.

Kľúčové slová: Kanabidiol, CBD, Parkinsonova choroba, neurodegenerácia, neuroprotektia

## Patofyziológia Parkinsonovej choroby

V „Eseji o trasúcej sa obrne“ (1817) James Parkinson prvýkrát opísal stav zákerného začiatku s progresívnym a invalidizujúcim priebehom, ktorý sa vyznačuje pokojovým chvením, ohnutým držaním tela a slávnou chôdzou. 1 Martin Charcot neskôr pridal k Parkinsonovým pozorovaniam rozsiahle detaily, pričom ako kľúčové symptómy choroby označil bradykinézu a rigiditu. 2 V roku 1895 Brissaud vyslovil hypotézu, že substantia nigra (SN) bola hlavným mozgovým jadrom postihnutým Parkinsonovou chorobou (PD), 3 a Friedrich Heinrich Lewy opísal proteínové agregáty v oblastiach mozgu pacientov s PD, vrátane globus pallidus, dorzálneho jadra vagus a locus coeruleus. 4 Krátko nato, v roku 1919, Tretiakoff potvrdil Lewyho hypotézu opisom proteínových agregátov pozorovaných v postmortálnom mozgovom tkanive pacientov s PD, ktoré nazval Lewyho telieska. 5

Patologicky je PD charakterizovaná predčasnou smrťou dopaminergných neurónov v SN pars compacta (SNpc), čo vedie k dopamínu v bazálnych gangliách a poruche pohybu pozostávajúcej z klasických parkinsonských motorických symptómov. PD je však tiež spojená s viacerými nemotorickými symptómami, z ktorých niektoré predchádzajú motorickú dysfunkciu o viac ako desať

rokov. Základom liečby PD je symptomatická liečba liekmi, ktoré zvyšujú koncentrácie dopamínu v mozgu alebo priamo stimulujú dopamínové receptory.

Ako je uvedené vyššie, PD začína roky pred klinickou diagnózou, zahŕňa viaceré oblasti mozgu a zahŕňa motorické a nemotorické symptómy. Ide o pomalú, progresívnu neurodegeneratívnu poruchu multifaktoriálnej etiológie, ktorá je výsledkom kombinácie genetických a environmentálnych faktorov. Napríklad, hoci je to stále kontroverzné, u fajčiarov je dvakrát vyššia pravdepodobnosť vzniku PD, 6 konzumenti kofeínu majú nižší výskyt ochorenia 7 a spojenie medzi obezitou a expozíciou herbicídu sa zdá byť rizikovým faktorom pre dopamínernú neurodegeneráciu. 8 Z genetického hľadiska štúdie ukázali, že mutácie v rôznych génoch – ako sú Parkin, PINK1, DJ-1, LRRK2, GBA a ATP13A2 – sa podieľajú na niekoľkých typoch parkinsonizmu, ako aj na PD. 9 - 11 Dedičná PD je klasifikovaná ako dominantná alebo recesívna; väčšina geneticky asociovaných prípadov má skorý (zriedkavo, dokonca juvenilný) začiatok. 11, 12

V literatúre sú genetické faktory spojené s PD často spojené s kauzálnymi mechanizmami, ako je oxidačný stres, glutamátová excitotoxicita, mitochondriálna dysfunkcia, neurozápal, apoptóza a zvýšená citlivosť dopamínerných neurónov SNpc na neurotoxíny. 9, 10 Dôležitá hypotéza navrhuje, že oxidačný stres vytvára voľné radikály, ako je dopamín chinón, ktoré môžu reagovať s cytoplazmatickým proteínom  $\alpha$ -synukleínom, pričom vznikajú protofibrily, ktoré sa nedajú degradovať systémom ubikvitín-proteazóm. Tieto protofibrily sa hromadia a vytvárajú eozinofilné cytoplazmatické inklúzie (Lewyho telieska), čo spôsobuje smrť dopamínerných neurónov v nigrostriálnej dráhe. 10, 11, 13

Hoci sa porozumenie patofyziológie PD od jej počiatkovej charakterizácie výrazne zlepšilo, je potrebné ešte vyvinúť účinnú farmakologickú liečbu na prevenciu alebo spomalenie progresie dopamínergnej neuronálnej degenerácie. Farmakoterapia PD je naďalej paliatívna s cieľom obnoviť znížené hladiny dopamínu v striate. 14, 15 Štandardná liečba je založená na kyseline (S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyfenyl)propiónovej, tiež známej ako levodopa (L-DOPA). 14, 15 L-DOPA sa považuje za bezpečný a účinný liek na zníženie motorických symptómov PD s iba miernymi vedľajšími účinkami, ako je nevoľnosť, vracanie a posturálna hypotenzia. 14, 15 Avšak dlhodobá účinnosť L-DOPA je obmedzená rozvojom invalidizujúcich motorických komplikácií, ako je dyskinéza vyvolaná L-DOPA, súbor abnormálnych mimovoľných pohybov, ktoré zahŕňajú choreu, hemibalizmus a atetózu. 16

V tejto súvislosti je nevyhnutné hľadať účinnejšiu a tolerovateľnejšiu liečbu. Predklinický výskum poskytuje príležitosti na objavenie nových liekov na PD a zvieracie modely, ktoré napodobňujú niektoré aspekty PD, sa použili v snahe opísať sľubné kandidátske látky. V MEDLINE (cez PubMed) sme hľadali indexované články publikované v angličtine od začiatku do roku 2019. Boli použité tieto kľúčové slová: cannabis; kanabidiol a neuroprotektia; endokanabinoidy a bazálne gangliá; zvieracie modely s Parkinsonovou chorobou; história Parkinsonovej choroby; Parkinsonova choroba a kanabidiol.

# Zvieracie modely na štúdium Parkinsonovej choroby

## Modely na báze toxínov

Modely založené na neurotoxínoch sú užitočné na pochopenie mechanizmov, ktoré sú základom neurobiológie PD a neuronálnej dopamínergickej straty pozorovanej pri PD, prostredníctvom použitia neurotoxínov, ako sú analógy dopamínu (napr. 6-hydroxydopamín [6-OHDA]), kontaminanty syntetického heroínu (napr. 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín [MPTP]), herbicídy (napr. rotenón), ťažké kovy (napr. mangán a železo) a lipopolysacharid (LPS).

Prvou látkou, o ktorej sa uvádza, že spôsobuje lézie v nigrostriatálnej dráhe u potkanov, bola 6-OHDA. 17 Tento toxín sa hromadí v cytosóle neurónov a autooxidáciou podporuje tvorbu peroxidu vodíka, iných reaktívnych foriem kyslíka a chinínov. 18 6-OHDA je hydrofilná zlúčenina a nemôže prejsť hematoencefalickou bariérou. Podáva sa priamou injekciou do SNpc, mediálneho zväzku predného mozgu alebo striata, v závislosti od cieľa výskumníka (miera a rozsah poranenia). 19 Aj keď je 6-OHDA najbežnejším modelom v predklinickom výskume, je neselektívny pre transportéry dopamínu a bežne sa podáva spolu so selektívnymi blokátormi vychytávania noradrenálínu, aby sa zabránilo strate noradrenergických neurónov. 20 Ďalšia nevýhoda použitia 6-OHDA spočíva v jeho neschopnosti vytvárať inklúzie podobné Lewyho telieskam. 21

MPTP je neurotoxín, ktorý sa premieňa na intermediárny metabolit pôsobením monoaminoxidázy B v gliových bunkách a potom sa oxiduje na 1-metyl-4-fenylpyridínium (MPP+). 22 MPP+ má vysokú afinitu k dopamínovému transportéru, ale nižšiu afinitu k transportérom norepinefrínu a serotonínu. V dopamínerných neurónoch je MPP+ sekvestrovaný do synaptických vezikúl alebo koncentrovaný v mitochondriách, kde blokuje elektrónový transportný reťazec. 24 U opíc spôsobuje podávanie MPTP inklúzie podobné Lewyho telieskam a náchylnosť na lézie vyvolané MPTP sa zvyšuje s vekom. 25

Rotenón je pesticíd, ktorý pôsobí tak, že blokuje mitochondriálny transportný reťazec elektrónov, mitózu a bunkovú proliferáciu. 26 Chronická systémová expozícia rotenónu u potkanov spôsobuje mnohé črty PD, vrátane nigrostriatálnej degenerácie a inklúzií podobných Lewyho telieskam, ale tento model je ťažké replikovať kvôli vysokej úmrtnosti zvierat. 26, 27 Ďalším pesticídom používaným na štúdium PD je paraquat, jeden z najpoužívanejších herbicídov v poľnohospodárstve. 26 Zdieľa štruktúrnu podobnosť s MPP+. 26 Paraquat vytvára inklúzie podobné Lewyho teliesku, 26 má však nízku špecificitu pre dopamínerné neuróny a spôsobuje variabilnú bunkovú smrť. 26, 28

Paraquat sa používal v spojení s etylén-bis-ditiokarbamátom mangánu (maneb), fungicídom, u ktorého sa preukázalo, že zosilňuje toxické účinky parakvátu a MPTP. 26 Výsledky ukázali, že maneb môže sám o sebe znižovať lokomotorickú aktivitu a spôsobiť stratu neurónov v substantia nigra. 29 Chronická expozícia manebu vyvoláva príznaky intoxikácie mangánom 30, po ktorej nasleduje neurologický syndróm s kognitívnymi, psychiatrickými a pohybovými abnormalitami, ktoré pripomínajú niektoré klinické znaky PD. 31 Zdá sa, že Maneb prechádza hematoencefalickou bariérou a inhibuje mitochondriálny komplex III. 32, 33 Model paraquat/maneb môže vyvolať poruchy správania a motoriky, významnú degeneráciu súvisiacu s dopamínom a zmenenú citlivosť na dopamínovú terapiu. Naopak, bolo hlásené, že viaceré varianty tohto zvieracieho modelu

nevyvolávajú ani tvorbu Lewyho teliesok, ani nemotorické symptómy. 33 Okrem toho sa uvádzajú niektoré nešpecifické a nežiaduce periférne účinky, najmä v pľúcach (respiračná tieseň), čo obmedzuje využitie týchto toxínov. 33

## Genetické modely

Veľká štúdia genómovej analýzy zahŕňala 28 nezávislých variantov v 24 lokusoch v patogenéze familiárnej PD. 31 Päť génov spojených s familiárnou PD bolo rozsiahlo študovaných a použité genetické modely PD u hlodavcov: a-synukleín, PINK1, Parkin, DJ-1 a LRRK2. 26, 34, 35 Vzhľadom na to, že rozšírenejšie formy PD zahŕňajú niekoľko génov a zmeny v mnohých génových funkciách, 26, 36 Očakávalo by sa, že monogénne modely PD budú menej úspešné ako modely indukované toxínmi na vyvolanie straty v dopamínergickej nigrostriatálnej dráhe. Genetické modely sú však zaujímavými nástrojmi, ktoré pomáhajú rozpoznať, či je mutantný gén spojený s progresiou PD u ľudí, overujú zapojenie neznámych génov do choroby a pochopia bežnejšie genetické mechanizmy PD. 26

Niekoľko štúdií preukázalo príspevok genetických faktorov k rozvoju PD. Metaanalýza hodnotila interakciu medzi diagnózou PD a rizikovými faktormi. Najsilnejšia súvislosť s neskoršou diagnózou PD sa zistila u pacientov s PD prvého stupňa alebo akéhokoľvek príbuzného s PD, čo naznačuje zvýšené riziko PD u pacientov s rodinnou anamnézou PD. 37 Ďalší presvedčivý dôkaz o príspevku genetických faktorov k PD priniesol objav monogénnych foriem ochorenia. Gén SNCA, ktorý kóduje a-synukleín, bol prvý, ktorý bol spojený s dedičnou PD. 38 Mutácie v génoch LRRK2 a Parkin boli spojené s dominantne a recesívne dedičnou PD. 39, 40 V súčasnosti sa najvýznamnejším genetickým rizikovým faktorom pre rozvoj PD javí mutácia v géne GBA, ktorý kóduje  $\beta$ -glukocerebrozidázu. 40, 41

## Endokanabinoidy a bazálne gangliá

Predklinické štúdie naznačujú, že endokanabinoidná signalizácia hrá dôležitú úlohu v obvodoch bazálnych ganglií. 42 - 45 Endokanabinoidy sú neurotransmitery odvodené z membránových fosfolipidov produkovaných na požiadanie enzýmami exprimovanými v centrálnom nervovom systéme (CNS). 46, 47 Hlavnými endogénnymi ligandami sú anandamid (AEA) a 2-arachidonoylglycerol (2-AG). 46, 47 Endokanabinoidy sa viažu na kanabinoidné receptory podtypu 1 (CB 1) aj 2 (CB 2). 46, 47 AEA je syntetizovaný N-acylfosfatidyletanolamín fosfolipázou D (NAPE-PLD) a degradovaný hydrolázou amidu mastných kyselín (FAAH), 46, 47, zatiaľ čo 2-AG je syntetizovaný diacylglycerol lipázou (DGL) a degradovaný monoacylglycerol lipázou. 46, 47

V striate je CB 1 exprimovaný v nízkych hladinách v glutamátergických zakončeníach a vo vysokých hladinách v GABAergných neurónoch v neurónoch ostnatých projekcií D1 (látka P) a D2 (enkefalin). 48 Ko-lokalizácia CB 1 a GABAergických interneurónov je kontroverzná. Dvojitá značenie in situ hybridizáciou odhalilo, že ani somatostatinergné, ani cholinergné interneuróny neexprimovali CB 1 receptory, 49 zatiaľ čo GABAergická imunohistochémia ukázala vysokú CB 1 imunoreaktivitu v perikaryi a axónoch parvalbuminergných interneurónov a nízke hladiny v pozitívne oxid dusnatý syntáza (NOS)/pozitív interneuróny. 48 Na druhej strane ďalšia štúdia ukázala, že najvyššia expresia CB1 sa vyskytuje v interneurónoch kalbindínu, s menšou expresiou v neurónoch pozitívnych na parvalbumín. 50 V neurónoch kalretinínu alebo cholecystokinínu sa nenašlo žiadne imunofarbenie CB 1. 48

AEA syntetizované v striatálnych postsynaptických GABAergných neurónoch môžu pôsobiť na glutamátergické presynaptické zakončenia, 51 čím sa znižuje uvoľňovanie glutamátu z kortikálnych oblastí. Stimulácia striatálneho CB1 receptora je rozhodujúca pre dlhodobú depresiu (LTD) v kortikostriatálnych synapsiách, 52 , 53 čím sa znižuje glutamátergická synaptická účinnosť . Dopaminergné neuróny neexprimujú receptory CB 1 , 54 ale endokanabinoidný systém môže nepriamo interagovať s dopaminergnou neurotransmisiou v striate, čo interferuje s kontrolou vôľových pohybov. 55 , 56 Aplikácia kanabinoidných agonistov na striatálne rezy nevyvoláva buď žiadny účinok, alebo zníženie uvoľňovania dopamínu vyvolaného elektrickou stimuláciou, 57 , 58 , zatiaľ čo systémové podávanie agonistu CB 1 vedie k inhibícii uvoľňovania dopamínu vyvolanej pulznou stimuláciou mediálneho zväzku predného mozgu. . 59

Receptory CB1 v striatu sprostredkovávajú motorické deficity vyvolané kanabinoidmi. 60 Hlavná psychoaktívna zložka kanabisu,  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol (THC), pôsobí v CNS prostredníctvom aktivácie CB 1 receptorov. 61 V súlade s účinkami na funkciu bazálnych ganglií, aktivácia CB 1 pomocou THC (alebo iných kanabinoidných agonistov) mení motorickú výkonnosť v závislosti od dávky, kolíše od zvýšenej pohyblivosti 62 , 63 po inhibíciu spontánnej aktivity, 64 , 65 nepravidelnú lokomóciu, alebo aj nehybnosť (katalepsia). 62 , 66 , 67

Na druhej strane aktivácia receptora CB1 tlmí hyperlokomóciu vyvolanú amfetamínom, ako aj zvýšenie uvoľňovania dopamínu a glutamátu v striate. 68 Striatálne CB1 receptory tiež znižujú GABAergický vstup do dopaminergných neurónov SNpc, čím modulujú aktivačnú aktivitu týchto neurónov. 69 V súlade s tým sa uznáva, že endokanabinoidný systém modifikuje striatálne fungovanie a narúša motorickú kontrolu.

## **Kanabidiol a neuroprotektia**

Na rozdiel od THC, ktoré vyvoláva subjektívne účinky väzbou na CB 1 receptory, kanabidiol (CBD), hlavná nepsychotomimetická zložka Cannabis sp. má nízku afinitu ku kanabinoidným receptorom. 61 , 70 CBD bol izolovaný Adamsom a kol. v roku 1940 71 a jeho štruktúru identifikovali o 23 rokov neskôr Mechoulam & Shvo. 72 Koncentrácia CBD v kanabise je veľmi variabilná v závislosti od fenotypu rastliny, podmienok kultivácie a od toho, ktorá časť rastliny sa používa na získanie extraktu. 73

CBD má u laboratórnych zvierat a ľudí rôzne účinky, vrátane sedatívnych/hypnotických, 74 , 75 antikonvulzívnych, 76 , 77 neuroprotektívnych, 78 , 79 kardiovaskulárnych, 80 , 81 a protizápalových. 78 , 82 Nezdá sa, že by tieto účinky záviseli od kanabinoidných receptorov. 61 Navyše nie je úplne pochopené, či tieto účinky súvisia s CBD alebo s inými organickými zlúčeninami prítomnými v extraktoch z konope , ako je myrcén a iné terpenoidy. 83 Preto je potrebných viac štúdií s použitím čistého CBD na potvrdenie účinkov CBD u zvierat a ľudí.

CBD sa viaže na kanabinoidné receptory iba v mikromolárnych koncentráciách ( $\geq 10 \mu\text{M}$ ), 61 pôsobí ako nízko účinný agonista, inverzný agonista, antagonist a dokonca ako alosterický modulátor

kanabinoidného receptora CB1. 61 , 84 , 85 Niektoré účinky CBD sú antagonizované inverznými agonistami receptora CB 1 , 61 čo naznačuje, že tento liek môže pôsobiť „nepriamy agonizmus“ na receptory CB 1 . Štúdie ukazujú, že CBD môže zvýšiť koncentráciu AEA blokováním AEA membránového transportéra (AMT) alebo enzýmu FAAH, ktorý katalyzuje hydrolýzu AEA. 61 , 86 , 87 CBD tiež zvyšuje tekutosť membrány, 88zvyšuje hladiny 2 -AG, 89 a zvyšuje expresiu CB1 receptora. 90

Niekoľko štúdií preukázalo neuroprotektívne vlastnosti CBD pri rôznych stavoch, ako je novorodenecká hypoxicko-ischemická encefalopatia, 79 chronická cerebrálna hypoperfúzia, 91 neonatálne preťaženie železom, 92 a záchvaty vyvolané kyselinou kainovou. 93 Nezdá sa, že neuroprotektívne vlastnosti CBD nezávisia od priamej aktivácie CB 1 receptorov, 94 ale môžu súvisieť so znížením glutamátovej excitotoxicity a oxidačného stresu, 79 znížením neurozápalu, 91 antiapoptotickým účinkom, 92 alebo moduláciou/polarizáciou gliové bunky. 93

Napriek zapojeniu receptorov CB2 do neuroprotektívneho účinku CBD v modeli hypoxicko- ischemickej choroby u novorodených myší 79 zostáva možnosť jeho priameho pôsobenia na tieto receptory kontroverzná. 86 , 87 CBD tiež interaguje s niekoľkými ďalšími cieľmi. 61 , 87 Jedným z nich je rodina ionotropných receptorov permeabilných pre monovalentné katióny a vápnik nazývaná vaniloid s prechodným receptorovým potenciálom (TRPV). 87 , 95Pri nízkych koncentráciách (submikromolárna mierka) sa CBD viaže na ekvilibračný nukleozidový transportér (ENT), prechodný receptorový potenciál melastatínu typu 8 (TRPM8), serotonínový 1A receptor (5-HT1A), glycinové receptory A1 a A3 a prechodný receptorový potenciálny ankyrín typ-1 (TRPA1). 46 , 61 Na druhej strane, pri vysokých koncentráciách (mikromolárna miera) CBD aktivuje receptory TRPV2, TRPV3 a TRPV4 a receptor  $\gamma$  aktivovaný peroxizómovým proliferátorom (PPAR- $\gamma$ ). 61 , 87 CBD je tiež antagonist sirotského receptora GPR55 96 a môže tiež zvyšovať intracelulárny vápnik vo fyziologických podmienkach, ale znižovať ho v podmienkach vysokej neuronálnej excitability. 61 , 87

## **Kanabidiol a Parkinsonova choroba**

### **Predklinické štúdie**

Niekoľko experimentov in vitro preukázalo sľubné neuroprotektívne účinky CBD v modeloch PD. V jednom z týchto modelov, pri použití buniek PC12 a SH-SY5Y ošetrovaných MPP+, CBD zvýšilo životaschopnosť buniek, diferenciáciu a expresiu axonálnych (GAP-43) a synaptických (synaptofyzín a synapsín I) proteínov. Tieto neuroprotektívne účinky záviseli od aktivácie receptorov tropomyozínového receptora kinázy A (TrkA). 97 CBD tiež chránilo bunky SH-SY5Y pred znížením životaschopnosti buniek vyvolaným LPS a  $\beta$ -amyloidmi, pričom zvyšovalo životaschopnosť buniek SH-SY5Y inkubovaných s upraveným médiom odvodeným z mikroglíí, ktoré boli predtým aktivované LPS. 98V ďalšej štúdií CBD zmiernila ATP-indukované zvýšenie tvorby intracelulárneho vápnika a LPS vyvolané dusitany v mikroglialných bunkách N13 aj v primárnych mikroglíách potkanov. Autori navrhli, že zníženie aktivácie mikroglialných buniek podporované CBD závisí od kanabinoidných aj adenosínových receptorov. 99

Štúdie in vivo však priniesli protichodné výsledky. Neurotoxický model PD s použitím MPTP preukázal, že podávanie CBD (5 mg/kg) počas 5 týždňov neznížilo motorické deficity alebo dopamínernú stratu

neurónov v nigrostriatálnej dráhe. Na druhej strane denné podávanie CBD (3 mg/kg) počas 14 dní znížilo depléciu dopamínu aj expresiu tyrozínhydroxylázy v striate potkanov, ktoré dostávali 6-OHDA. 101 Tieto neuroprotektívne účinky boli spojené s upreguláciou hladín mRNA superoxidodismutázy Cu2+ /Zn, kľúčového enzýmu nevyhnutného na endogénnu kontrolu oxidačného stresu. 102

Okrem týchto neuroprotektívnych účinkov jedna štúdia naznačila predpokladaný antidyskinetický účinok CBD u hemiparkinsonských myší chronicky liečených L-DOPA. Treba poznamenať, že hoci podávanie CBD neznižuje dyskinézu vyvolanú L-DOPA, pri kombinácii s antagonistom receptora TRPV1 kapsazepínom sa pozoroval významný antidyskinetický účinok (samotný kapsazepín tiež nedokázal znížiť dyskinézu). 103 CBD tiež zabránila kataleptickému správaniu vyvolanému opakovaným podávaním rezerpínu 91 alebo haloperidolu. V druhom prípade CBD tiež spôsobilo zníženie expresie proteínu c-Fos v dorzálnom striate aktiváciou 5-HT1A serotonínových receptorov. 104 , 105

#### Klinické štúdie

Otvorená pilotná štúdia vykonaná u pacientov s PD ukázala, že perorálne dávky CBD v rozmedzí od 150 do 400 mg/deň v kombinácii s klasickými antiparkinsoníkmi znížili psychotické symptómy hodnotené rôznymi škálami (Stručná škála psychiatrického hodnotenia [BPRS] a Parkinsonova choroba Dotazník psychózy [PPQ]) bez vplyvu na kognitívne a motorické znaky a bez závažných vedľajších účinkov. 106 V sérii prípadov so štyrmi pacientmi CBD znížilo frekvenciu udalostí súvisiacich s poruchou správania REM spánku. 107

V následnej klinickej štúdii 300 mg/deň CBD zlepšilo mobilitu, emocionálnu pohodu, kogníciu, komunikáciu a telesné nepohodlie v porovnaní s placebom. Autori naznačujú, že tento účinok môže súvisieť s anxiolytickými, antidepresívnymi a antipsychotickými vlastnosťami CBD. 108 Keďže CBD je u ľudí dobre tolerovaný, tieto pozitívne účinky naznačujú, že by mohla byť sľubnou alternatívou farmakoterapie PD.

Preto sú potrebné dvojito zaslepené, placebom kontrolované, randomizované štúdie s väčšími vzorkami pacientov s PD na objasnenie možnej účinnosti a mechanizmov zapojených do terapeutického potenciálu CBD pri tejto poruche pohybu. To bude zahŕňať aj predpokladané účinky CBD pri prevencii závažných vedľajších účinkov vyvolaných L-DOPA a pri prevencii progresie PD. Okrem toho štúdie uskutočnené špeciálne na vyhodnotenie bezpečnostného profilu CBD u pacientov s PD (vrátane dlhodobej bezpečnosti), možné interakcie s inými antiparkinsoníkmi a možné vedľajšie účinky, ako aj terapeutické okno pre motorické a nemotorické symptómy PD. sú tiež požadované.



## Referencie

1. Parkinson J. London: Whittingham and Rowland Sherwood, Neely and Jones; 1817. An essay on the shaking palsy. [Google Scholar]
2. Charcot JM. London: New Sydenham Society; 1877. Lectures on the diseases of the nervous system, delivered at la salpetriere. [Google Scholar]
3. Parent M, Parent A. Substantia nigra and Parkinson's disease: a brief history of their long and intimate relationship. *Can J Neurol Sci.* 2010;37:313–9. [PubMed] [Google Scholar]
4. Holdorff B, Rodrigues e Silva AM, Dodel R. Centenary of Lewy bodies (1912-2012) *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120:509–16. [PubMed] [Google Scholar]
5. Tretiakoff C. These de Paris, n° 231919. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives à la pathologie des troubles musculaires et de la maladie de Parkinson. [Google Scholar]
6. Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Fernandez-Crehuet Navajas R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Mov Disord.* 2004;19:614–21. [PubMed] [Google Scholar]
7. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;60:790–5. [PubMed] [Google Scholar]
8. Elbaz A, Tranchant C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2007;262:37–44. [PubMed] [Google Scholar]
9. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet.* 2009;373:2055–66. [PubMed] [Google Scholar]
10. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013. [PubMed] [Google Scholar]
11. Michel PP, Hirsch EC, Hunot S. Understanding dopaminergic cell death pathways in Parkinson disease. *Neuron.* 2016;90:675–91. [PubMed] [Google Scholar]
12. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2006;5:355–63. [PubMed] [Google Scholar]
13. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;991:1–14. [PubMed] [Google Scholar]
14. LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord.* 2015;30:64–72. [PubMed] [Google Scholar]
15. Liss B, Striessnig J. The potential of I-type calcium channels as a drug target for neuroprotective therapy in Parkinson's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019;59:263–89. [PubMed] [Google Scholar]
16. Schaeffer E, Pilotto A, Berg D. Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2014;28:1155–84. [PubMed] [Google Scholar]

17. Ungerstedt U. 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol.* 1968;5:107–10. [PubMed] [Google Scholar]
18. Simola N, Morelli M, Carta AR. The 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neurotox Res.* 2007;11:151–67. [PubMed] [Google Scholar]
19. Jeon BS, Jackson-Lewis V, Burke RE. 6-hydroxydopamine lesion of the rat substantia nigra: time course and morphology of cell death. *Neurodegeneration.* 1995;4:131–7. [PubMed] [Google Scholar]
20. Luthman J, Fredriksson A, Sundstrom E, Jonsson G, Archer T. Selective lesion of central dopamine or noradrenaline neuron systems in the neonatal rat: motor behavior and monoamine alterations at adult stage. *Behav Brain Res.* 1989;33:267–77. [PubMed] [Google Scholar]
21. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron.* 2003;39:889–909. [PubMed] [Google Scholar]
22. Jackson-Lewis V, Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nat Protoc.* 2007;2:141–51. [PubMed] [Google Scholar]
23. Javitch JA, D'Amato RJ, Strittmatter SM, Snyder SH. Parkinsonism-inducing neurotoxin, N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: uptake of the metabolite N-methyl-4-phenylpyridine by dopamine neurons explains selective toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82:2173–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
24. Varastet M, Riche D, Maziere M, Hantraye P. Chronic MPTP treatment reproduces in baboons the differential vulnerability of mesencephalic dopaminergic neurons observed in Parkinson's disease. *Neuroscience.* 1994;63:47–56. [PubMed] [Google Scholar]
25. Ovadia A, Zhang Z, Gash DM. Increased susceptibility to MPTP toxicity in middle-aged rhesus monkeys. *Neurobiol Aging.* 1995;16:931–7. [PubMed] [Google Scholar]
26. Jagmag SA, Tripathi N, Shukla SD, Maiti S, Khurana S. Evaluation of models of Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2015;9:503. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Fleming SM, Zhu C, Fernagut PO, Mehta A, DiCarlo CD, Seaman RL, et al. Behavioral and immunohistochemical effects of chronic intravenous and subcutaneous infusions of varying doses of rotenone. *Exp Neurol.* 2004;187:418–29. [PubMed] [Google Scholar]
28. Miller GW. Paraquat: the red herring of Parkinson's disease research. *Toxicol Sci.* 2007;100:1–2. [PubMed] [Google Scholar]
29. Thrash B, Uthayathas S, Karuppagounder SS, Suppiramaniam V, Dhanasekaran M. Paraquat and maneb induced neurotoxicity. *Proc West Pharmacol Soc.* 2007;50:31–42. [PubMed] [Google Scholar]
30. Ferraz HB, Bertolucci PH, Pereira JS, Lima JG, Andrade LA. Chronic exposure to the fungicide maneb may produce symptoms and signs of CNS manganese intoxication. *Neurology.* 1988;38:550–3. [PubMed] [Google Scholar]
31. Guilarte TR. Manganese and Parkinson's disease: a critical review and new findings. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1071–80. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
32. Zhang J, Fitsanakis VA, Gu G, Jing D, Ao M, Amarnath V, et al. Manganese ethylene-bis-dithiocarbamate and selective dopaminergic neurodegeneration in rat: a link through mitochondrial dysfunction. *J Neurochem.* 2003;84:336–46. [PubMed] [Google Scholar]

33. Cicchetti F, Drouin-Ouellet J, Gross RE. Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models? *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30:475–83. [PubMed] [Google Scholar]
34. Giraldez-Perez R, Antolin-Vallespin M, Munoz M, Sanchez-Capelo A. Models of alpha-synuclein aggregation in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:176. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
35. Asakawa T, Fang H, Sugiyama K, Nozaki T, Hong Z, Yang Y, et al. Animal behavioral assessments in current research of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;65:63–94. [PubMed] [Google Scholar]
36. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2014;46:989–93. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
37. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72:893–901. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
38. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997;276:2045–7. [PubMed] [Google Scholar]
39. Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev.* 2011;91:1161–218. [PubMed] [Google Scholar]
40. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;386:896–912. [PubMed] [Google Scholar]
41. Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2012;11:986–98. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
42. Hermann H, Marsicano G, Lutz B. Coexpression of the cannabinoid receptor type 1 with dopamine and serotonin receptors in distinct neuronal subpopulations of the adult mouse forebrain. *Neuroscience.* 2002;109:451–60. [PubMed] [Google Scholar]
43. Kreitzer AC, Malenka RC. Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature.* 2007;445:643–7. [PubMed] [Google Scholar]
44. Papa SM. The cannabinoid system in Parkinson's disease: multiple targets to motor effects. *Exp Neurol.* 2008;211:334–8. [PubMed] [Google Scholar]
45. Covey DP, Mateo Y, Sulzer D, Cheer JF, Lovinger DM. Endocannabinoid modulation of dopamine neurotransmission. *Neuropharmacology.* 2017;124:52–61. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
46. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:873–84. [PubMed] [Google Scholar]
47. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous Cannabinoid system. *Biol Psychiatry.* 2016;79:516–25. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
48. Uchigashima M, Narushima M, Fukaya M, Katona I, Kano M, Watanabe M. Subcellular arrangement of molecules for 2-arachidonoyl-glycerol-mediated retrograde signaling and its

- physiological contribution to synaptic modulation in the striatum. *J Neurosci*. 2007;27:3663–76. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
49. Hohmann AG, Herkenham M. Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: a double-label in situ hybridization study. *Neuroscience*. 1999;90:923–31. [PubMed] [Google Scholar]
50. Marsicano G, Lutz B. Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *Eur J Neurosci*. 1999;11:4213–25. [PubMed] [Google Scholar]
51. Gerdeman G, Lovinger DM. CB1 cannabinoid receptor inhibits synaptic release of glutamate in rat dorsolateral striatum. *J Neurophysiol*. 2001;85:468–71. [PubMed] [Google Scholar]
52. Brotchie JM. CB1 cannabinoid receptor signalling in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3:54–61. [PubMed] [Google Scholar]
53. Gerdeman GL, Ronesi J, Lovinger DM. Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum. *Nat Neurosci*. 2002;5:446–51. [PubMed] [Google Scholar]
54. Fitzgerald ML, Shobin E, Pickel VM. Cannabinoid modulation of the dopaminergic circuitry: implications for limbic and striatal output. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;38:21–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
55. Pisani V, Madeo G, Tassone A, Sciamanna G, Maccarrone M, Stanzione P, et al. Homeostatic changes of the endocannabinoid system in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:216–22. [PubMed] [Google Scholar]
56. Fernandez-Ruiz J, Gonzales S. Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(168):479–507. [PubMed] [Google Scholar]
57. Cadogan AK, Alexander SP, Boyd EA, Kendall DA. Influence of cannabinoids on electrically evoked dopamine release and cyclic AMP generation in the rat striatum. *J Neurochem*. 1997;69:1131–7. [PubMed] [Google Scholar]
58. Kofalvi A, Rodrigues RJ, Ledent C, Mackie K, Vizi ES, Cunha RA, et al. Involvement of cannabinoid receptors in the regulation of neurotransmitter release in the rodent striatum: a combined immunochemical and pharmacological analysis. *J Neurosci*. 2005;25:2874–84. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
59. Cheer JF, Wassum KM, Heien ML, Phillips PE, Wightman RM. Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci*. 2004;24:4393–400. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
60. Sanudo-Pena MC, Tsou K, Walker JM. Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sci*. 1999;65:703–13. [PubMed] [Google Scholar]
61. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and Delta(9) - tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol*. 2015;172:737–53. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
62. Sulcova E, Mechoulam R, Frider E. Biphasic effects of anandamide. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;59:347–52. [PubMed] [Google Scholar]

63. Sanudo-Pena MC, Romero J, Seale GE, Fernandez-Ruiz JJ, Walker JM. Activational role of cannabinoids on movement. *Eur J Pharmacol.* 2000;391:269–74. [PubMed] [Google Scholar]
64. Navarro M, Fernandez-Ruiz JJ, de Miguel R, Hernandez ML, Cebeira M, Ramos JA. An acute dose of delta 9-tetrahydrocannabinol affects behavioral and neurochemical indices of mesolimbic dopaminergic activity. *Behav Brain Res.* 1993;57:37–46. [PubMed] [Google Scholar]
65. Shi LH, Luo F, Woodward DJ, Chang JY. Dose and behavioral context dependent inhibition of movement and basal ganglia neural activity by Delta-9-tetrahydrocannabinol during spontaneous and treadmill locomotion tasks in rats. *Synapse.* 2005;55:1–16. [PubMed] [Google Scholar]
66. Gough AL, Olley JE. Catalepsy induced by intrastriatal injections of delta9-THC and 11-OH-delta9-THC in the rat. *Neuropharmacology.* 1978;17:137–44. [PubMed] [Google Scholar]
67. Onaivi ES, Chakrabarti A, Gwebu ET, Chaudhuri G. Neurobehavioral effects of delta 9-THC and cannabinoid (CB1) receptor gene expression in mice. *Behav Brain Res.* 1995;72:115–25. [PubMed] [Google Scholar]
68. Polissidis A, Chouliara O, Galanopoulos A, Naxakis G, Papahatjis D, Papadopoulou-Daifoti Z, et al. Cannabinoids negatively modulate striatal glutamate and dopamine release and behavioural output of acute D-amphetamine. *Behav Brain Res.* 2014;270:261–9. [PubMed] [Google Scholar]
69. Lovinger DM. Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum. *Neuropharmacology.* 2010;58:951–61. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
70. Bloomfield MA, Ashok AH, Volkow ND, Howes OD. The effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature.* 2016;539:369–77. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
71. Adams R, Madison H, Clark JH. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marijuana extract of Minnesota wild hemp. *J Am Chem Soc.* 1940;62:196–200. [Google Scholar]
72. Mechoulam R, Shvo Y. Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron.* 1963;19:2073–8. [PubMed] [Google Scholar]
73. Fishedick JT, Hazekamp A, Erkelens T, Choi YH, Verpoorte R. Metabolic fingerprinting of cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. *Phytochemistry.* 2010;71:2058–73. [PubMed] [Google Scholar]
74. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;76:245–50. [PubMed] [Google Scholar]
75. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Braz J Psychiatry.* 2008;30:271–80. [PubMed] [Google Scholar]
76. Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol.* 1981;21:417S–27S. [PubMed] [Google Scholar]
77. Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure.* 2018;63:17–25. [PubMed] [Google Scholar]
78. Peres FF, Lima AC, Hallak JE, Crippa JA, Silva RH, Abilio VC. Cannabidiol as a promising strategy to treat and prevent movement disorders? *Front Pharmacol.* 2018;9:482. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

79. Barata L, Arruza L, Rodriguez MJ, Aleo E, Vierge E, Criado E, et al. Neuroprotection by cannabidiol and hypothermia in a piglet model of newborn hypoxic-ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2019;146:1–11. [PubMed] [Google Scholar]
80. McQueen DS, Bond SM, Smith PJ, Balali-Mood K, Smart D. Cannabidiol lacks the vanilloid VR1-mediated vaso-respiratory effects of capsaicin and anandamide in anaesthetised rats. *Eur J Pharmacol*. 2004;491:181–9. [PubMed] [Google Scholar]
81. Jarai Z, Wagner JA, Varga K, Lake KD, Compton DR, Martin BR, et al. Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:14136–41. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
82. Rajesh M, Mukhopadhyay P, Batkai S, Patel V, Saito K, Matsumoto S, et al. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:2115–25. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
83. Russo EB. Cannabidiol claims and misconceptions. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38:198–201. [PubMed] [Google Scholar]
84. Howlett AC, Fleming RM. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol*. 1984;26:532–8. [PubMed] [Google Scholar]
85. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015;172:4790–805. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
86. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. 2001;134:845–52. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
87. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153:199–215. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
88. Howlett AC, Scott DK, Wilken GH. Regulation of adenylate cyclase by cannabinoid drugs. Insights based on thermodynamic studies. *Biochem Pharmacol*. 1989;38:3297–304. [PubMed] [Google Scholar]
89. Maione S, Piscitelli F, Gatta L, Vita D, De Petrocellis L, Palazzo E, et al. Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *Br J Pharmacol*. 2011;162:584–96. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
90. Sagredo O, Pazos MR, Satta V, Ramos JA, Pertwee RG, Fernandez-Ruiz J. Neuroprotective effects of phytocannabinoid-based medicines in experimental models of Huntington's disease. *J Neurosci Res*. 2011;89:1509–18. [PubMed] [Google Scholar]
91. Santiago AN, Mori MA, Guimaraes FS, Milani H, Weffort de Oliveira RM. Effects of cannabidiol on diabetes outcomes and chronic cerebral hypoperfusion comorbidities in middle-aged rats. *Neurotox Res*. 2019;35:463–74. [PubMed] [Google Scholar]

92. da Silva VK, de Freitas BS, Garcia RC, Monteiro RT, Hallak JE, Zuardi AW, et al. Antiapoptotic effects of cannabidiol in an experimental model of cognitive decline induced by brain iron overload. *Transl Psychiatry*. 2018;8:176. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
93. Friedman LK, Wongvavrit JP. Anticonvulsant and neuroprotective effects of cannabidiol during the juvenile period. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;77:904–19. [PubMed] [Google Scholar]
94. Fernandez-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, Garcia C, Pertwee R, Mechoulam R, et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:323–33. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
95. Harteneck C, Plant TD, Schultz G. From worm to man: three subfamilies of TRP channels. *Trends Neurosci*. 2000;23:159–66. [PubMed] [Google Scholar]
96. Ryberg E, Larsson N, Sjogren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*. 2007;152:1092–101. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
97. Santos NA, Martins NM, Sisti FM, Fernandes LS, Ferreira RS, Queiroz RH, et al. The neuroprotection of cannabidiol against MPP(+)-induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. *Toxicol In Vitro*. 2015;30:231–40. [PubMed] [Google Scholar]
98. Janefjord E, Maag JL, Harvey BS, Smid SD. Cannabinoid effects on beta amyloid fibril and aggregate formation, neuronal and microglial-activated neurotoxicity in vitro. *Cell Mol Neurobiol*. 2014;34:31–42. [PubMed] [Google Scholar]
99. Martin-Moreno AM, Reigada D, Ramirez BG, Mechoulam R, Innamorato N, Cuadrado A, et al. Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: relevance to Alzheimer's disease. *Mol Pharmacol*. 2011;79:964–73. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
100. Celorrio M, Fernandez-Suarez D, Rojo-Bustamante E, Echeverry-Alzate V, Ramirez MJ, Hillard CJ, et al. Fatty acid amide hydrolase inhibition for the symptomatic relief of Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 2016;57:94–105. [PubMed] [Google Scholar]
101. Lastres-Becker I, Molina-Holgado F, Ramos JA, Mechoulam R, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2005;19:96–107. [PubMed] [Google Scholar]
102. Garcia-Arencibia M, Gonzalez S, de Lago E, Ramos JA, Mechoulam R, Fernandez-Ruiz J. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res*. 2007;1134:162–70. [PubMed] [Google Scholar]
103. Dos-Santos-Pereira M, da-Silva CA, Guimaraes FS, Del-Bel E. Co-administration of cannabidiol and capsazepine reduces L-DOPA-induced dyskinesia in mice: possible mechanism of action. *Neurobiol Dis*. 2016;94:179–95. [PubMed] [Google Scholar]
104. Sonego AB, Gomes FV, Del Bel EA, Guimaraes FS. Cannabidiol attenuates haloperidol-induced catalepsy and c-Fos protein expression in the dorsolateral striatum via 5-HT1A receptors in mice. *Behav Brain Res*. 2016;309:22–8. [PubMed] [Google Scholar]

105. Gomes FV, Del Bel EA, Guimaraes FS. Cannabidiol attenuates catalepsy induced by distinct pharmacological mechanisms via 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;46:43–7. [PubMed] [Google Scholar]

106. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2009;23:979–83. [PubMed] [Google Scholar]

107. Chagas MH, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira ET, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39:564–6. [PubMed] [Google Scholar]

108. Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2014;28:1088–98. [PubMed] [Google Scholar]