

Kannabisaren terapiarako erabilera mugimenduaren asalduretan

Teresa Morera-Herrerias, Cristina Miguelez, Asier Aristieta, José Ángel Ruiz-Ortega, Maria Torrecilla

Farmakologia Saila. Medikuntza eta Odontologia Fakultatea (UPV/EHU)

teresa.morera@ehu.es

Jasoa: 2013-01-28

Onartua: 2013-06-20

Laburpena: Aurkitu ostean egin izan diren ikerkunzek agerian utzi dute endokannabinoidoek funtzio fisiologikoetan duten parte-hartzea. Hain zuzen ere, sistema honen osagaiak (estekatzaile endokannabinoidoak, hartzaileak, biosintesisirako eta degradaziorako proteinak) badaude mugimendua kontrolatzen duten garuneko zirkuitu eta nukleoetan (gongoil basaletan) eta ondorioz, parte hartzen dute funtzio motorren erregulazioan, batez ere dopaminaren maila modulatu. Bestalde, gongoil basaletan sistema endokannabinoidoan aldaketak deskribatu dira seinale dopaminergikoa gutxitua dagoenean, Parkinsonen gaixotasunean gertatzen den bezala. Horregatik, lanabes berri bezala proposatu da mugimenduaren asaldurak tratatzeko sistema endokannabinoidoaren modulazioa.

Hitz-gakoak: Kannabinoideoak, Gongoil basalak, dopamina, Parkinsonen gaixotasuna.

Abstract: The discovery and the following investigation of the endocannabinoid system have demonstrated its implication as a modulator in a large variety of physiological functions. In fact, the components of this system (endocannabinoids, receptors, proteins for their biosynthesis and degradation) are present in the circuits and nucleus that control the movement (basal ganglia) and, consequently, it is involved in a motor function, basically, modulating the dopamine level. On the other hand, when the dopaminergic signal is lower, as happens in Parkinson's disease, there are changes in the endocannabinoid system. Therefore, it has been suggested that endocannabinoid system modulation may constitute a new therapeutic approach to the treatment of motor disturbances.

Keywords: Cannabinoids, Basal Ganglia, dopamine, Parkinson's disease.

1. SISTEMA DOPAMINERGIKO ETA KANNABINOIDEOAREN ARTEKO ELKARREKINTZA FROGATZEN DUTEN EBIDENTZIA NEUROANATOMIKOAK

Hartzaile kannabinoideoak, estekatzaile endokannabinoideoak eta biosintesirako eta degradaziorako proteinak dira sistema endokannabinoidea funtsezko osagaiak [1]. Gaur arte, bi hartzaile kannabinoideo mota klonatu dira: CB₁ eta CB₂ [2,3]. Hartzaile hauek egitura heptahelikoidala dute eta G_{i/o} proteinei lotutako hartzaileen familiakoak dira. Hartzaile kannabinoideoak eta endokannabinoideoak dentsitate handian espresatzen dira gongoil basaletan; garuneko gune hau funtzio motorren erregulazio zentralaren erantzule da. Gongoil basalak nukleo ezberdinez osaturik daude: *striatuma*, *substantia nigra pars reticulata* (SNpr) eta *pars compacta* (SNpc), nukleo subtalamikoa (STN) eta *globus pallidus* (kanpokoa (Gpe) eta barnekoa (GPi)) (1. irudia).

Nukleo hauetako gehienak GABAergikoak (inhibitzaileak) dira; STN da nukleo glutamatergiko (kitzikatzailea) bakarra, eta SNpc, aldiz, nukleo dopaminergiko (modulatzailea) bakarra. Nukleo hauen arteko jarduera orekatuta mantendu behar da mugimendu arruntak eta koordinatuak ahalbidertzeko. Gongoil basaletan, hainbat nukleoren arteko elkarrekintzen ondorioz, bi bide nagusi daude, «bide zuzena» eta «zeharkako bidea». «Bide zuzena» aktibatzen denean informazio motorra *striatumetik* GPi-ra/SNpr-ra transmititzen da eta handik talamora; ondorioz, mugimenduaren aktibazioa bultzatzen da. Ostera, gongoil basaletako «zeharkako bidea» aktibatzen denean, informazioa *striatumetik* GPe-ra, STN-ra eta azkenik GPi-ra/SNpr-ra doa eta mugimendua inhibitzen du.

Ikerketa neuroanatomikoek ahalbidetu dute gongoil basaletako nukleoetan dauden hartzaile kannabinoideoen kokapen zehatza ezagutzea. Gongoil basaletan aurkitu diren CB₁ hartzaileak direla-eta, goi mailako espresioa ikusi da [4,5,6,7,8]. Hartzaile honen RNAm *striatumeko* [5] eta STN-ko neuronetan aurkitu da, eta bere espresioa gehienbat neuronen bukaera mailan gertatzen da: bukaera subtalamonigraletan eta subtalamopalidaletan [5,8], aferentzia glutamatergiko kortikoestriataletan [9,10] eta *striatumetik* GP eta SNpr-rantz doazen proiektzioetan [8,11] (1. irudia). Nahiz eta CB₂ hartzaileen espresioa eztabaidagarria izan [12], hartzaile honen RNAm SNpr-ko eta *striatumeko* glia zeluletan aurkitu da [13].

Proposatu da transmisio dopaminergikoarekin duen elkarrekintzaren ondorioz, sistema endokannabinoidea gai izan litekeela funtzio motorra aldatzeko. D₁ hartzaile dopaminergikoak espresatzen dituzten neuronek «bide zuzena» osatzen dute eta D₂ hartzaile dopaminergikoak espresatzen dituztenek, berriz, «zeharkako bidea» (1. irudia) [14,15,16,17,18]. D₁/D₂ eta CB₁ hartzaileen transdukzio-mekanismoek (adenilato ziklasak/G-proteinak) elkarri eragiten diote [19,20]. CB₁/D₁ hartzaileen edo CB₁/D₂ har-

2. GONGOIL BASALETAKO SISTEMA DOPAMINERGIKOAREN ETA KANNABINOIDEOAREN ARTEKO ELKARREKINTZA FUNTZIONALAK

Ikerketa funtzionalen eta portaerari buruzko ikerketen emaitzek iradoki dute sistema kannabinoideoak gongoil basaletako transmisio dopaminergikoaren zeharkako modulatzailer bezala joka lezakeela.

2.1. Portaera-ikerketak

Kannabinoideok sistema motorrean sorturiko eraginak transmisio dopaminergikoan sortzen dituzten aldaketeen menpekoak dira. Δ^9 -THC, WIN 55,212-2, CP 55,940, edo anandamida bezalako kannabinoideo sintetikoez zein endogenoek asaldura motorrak sortzen dituzte marraskarrietan: katalepsiya eta ekintza motorraren gutxipena [28,29,30,31,32,33]. Are gehiago, anandamidaren garraioa edo hidrolisia murrizten duten farmakoek mugimenduaren abiadura gutxitzen dute arratoietan, hau da, hipozinesia eragiten dute [34,35]. Honekin lotuta, CB₁ hartzaileen antagonista den Rimona-bantek, hiperaktibitate motorra sortzen duelarik, kannabinoideok sorturiko hipozinesiaren kontrako eragina dauka [36]. Honetaz gain, CB₁ hartzaileak ez dituzten saguek (CB₁ knockoutek) zenbait asaldura motor dituztela ikusi da [37,38]. Aurkikuntza hauek kannabinoideok sorturiko asaldura motorrak CB₁ hartzaileekin uztartzen badituzte ere, beste ikerlan batzuek TRPV1 motako hartzaileei gotzi dizkiete anandamidaren eraginak [30].

Ildo honetatik jarraituz, proposatu da gerta litekeela kannabinoideoen eta transmisio dopaminergikoaren arteko harremana zuzena ez izatea, ikerketa neuroanatomikoek ez dutelako neurona dopaminergikoetan CB₁ hartzaileerik topatu [39,40]. Hala eta guztiz ere, kannabinoideok zeharka dopaminaren maila alda dezakete eta GABA eta glutamato-transmisioen gutxitzea eragiten dute gongoil basaletan [9,41,42].

2.2. Ikerketa elektrofisiologikoak eta neurokimikoak

In vivo egindako saio elektrofisiologikoek agonista kannabinoideok SNpc-n aktibitate neuronala kitzikatzen dutela erakutsi dute [43,44,45]. CB₁ hartzaileak SNpc-n oso urriak direnez [39,40], agonista kannabinoideoen eraginak zeharkako efektua izan behar du; gongoil basaletako beste nukleoetako CB₁ hartzaileen aktibazioaren bitartez. Izan ere, SNpr-n CB₁ hartzaileak bukaera subtalomonigralean daude eta haien aktibazioak glutamatoaren askapena inhibitzen du [41]; ondorioz, GABA transmisioa txikitu eta SNpc-ren aktibitate neuronala handitzen da [45].

CB₁ hartzaileetan eragitean ikusten den SNpc-ko neuronen aktibitatearen igoera bat dator *in vivo* egindako mikrodialisi-saioekin, non agonista

kannabinoideo exogenoak edo endogenoak administratzean *striatum*ean dopaminaren askapenaren handitzea ikusi den [46,47]. Hala ere, *in vitro striatum*eko ehun-ebaketetan egindako ikerketek erakutsi dute CB₁ hartzailen aktibazioak ez duela dopaminaren askapenean eraginik [10]. Ondorioz, esan daiteke kannabinoideoen efektu motorrak ez direla neurona bukaeretan eragiten dutelako gertatzen, SNpc-ko neuronen frekuentzia harremanetan dagoelako baizik.

CB₁ hartzailleekin harremanetan dauden mekanismoak ez bezala, TRPV₁ hartzailleekin harremanetan dauden kannabinoideoen efektuek zuzenean eragiten dute dopaminaren transmisioan. Hain zuzen ere, anandamida endokannabinoideoak eta analogo batzuek (baina ez kannabinoide klasikoak, adibidez, Δ^9 -THC-k), neurona nigrostriatal dopaminergikoen aktibitatea murriz dezakete TRPV₁ hartzaille postsinaptikoak aktibatuz [30]. Hala eta guztiz ere, ikertzaile batzuek SNpc-ko TRPV₁ hartzailleak aktibatzean dopaminaren askapenaren handipena deskribatu dute [48,49], nahiz eta handipen hori SNpc-ko bukaera glutamatergikoe-tan dauden TRPV₁ hartzailleak kitzikatzearen ondorioa izan daitekeen, eta ez bukaera dopaminergikoetako TRPV₁ hartzailen eraginaren ondorioa.

3. SISTEMA DOPAMINERGIKOAREN ETA KANNABINOIDEAREN ARTEKO ELKARREKINTZAREN ONDORIO PATOLOGIKOAK

3.1. Sistema kannabinoideoaren funtzioa Parkinsonen gaixotasunean

Aurretiaz esan bezala, ikerketa neuroanatomikoek agerian utzi dute hartzaille kannabinoideoak gongoil basaletan daudela. Sistema endokannabinoideoak funtzio motor fisiologikoan duen eraginaz gain egoera fisiopatologikoetan ere funtzio garrantzitsua du. Parkinsonen gaixotasunean (PGan) mugimenduaren asaldura gertatzen da, eta hori gongoil basaletako dopaminaren galerarekin harremanetan dago. Animalia ereduetan eta gizaki gaixoetan egindako ikerlanek erakutsi dute neurona dopaminergikoen endekapenak desoreka sortzen duela gongoil basaletako «bide zuzenaren» eta «zeharkako bidearen» artean. Desoreka honen ondorioz *striatum*eko neurona GABAergikoen aktibitatean aldaketak gertatzen dira. Alde bategatik, «bide zuzeneko» neuronen aktibitatea murriztuta dago, eta bestetik, «zeharkako bideko» neuronen aktibitatea handituta dago. Honetaz gain, endekapen dopaminergikoaren eraginez kortexetik *striatumer*a doan transmisio glutamatergikoa handituta dago [50,51,52,53].

Hainbat ikertzailek proposatu dute sistema endokannabinoideoaren modulazio farmakologikoa onuragarria izan litekeela seinale dopaminer-

gikoa gutxitua dagoen egoera patologikoetan (PGan gertatzen den bezala). PGan sintoma motor nagusien agerpena endokannabinoido maila altuekin harremanetan dago [54,55]. Gainera, zenbait ikerlanetan CB₁ hartzaileen maila altuak aurkitu dira parkinsona duten primate eta gaixoen *striatumean* [56,57]. PGaren arratoi eredueta eginiko ikerketek era guztietako emaitzak islatu dituzte. Batzuek tonu endokannabinoidoaren handipena deskribatu dute [50,58,59], beste batzuek, aldiz, murrizketa [60,61,62], eta badaude aldaketarik ikusi ez dutenak ere [33,63]. Animalia eredueta lortutako emaitza heterogeneoen eragilea erabilitako metodologiaren desberdintasunetan egon daiteke [64].

PGaren animalia eredueta, kortexaren eta *striatumaren* arteko transmisio sinaptikoa ez da normala [63,65,66,67]. Zenbait ikerlaren emaitzek iradoki dute balitekeela transmisio sinaptiko hau gehienbat endokannabinoidoek kontrolatzea [68,69], seguruenik beste mekanismo batzuek ere parte hartzen badute ere. PG duten gaixoetan sistema endokannabinoidoaren manipulazio farmakologikoak ahalbidetzen du *striatumeko* transmisio sinaptiko fisiologikoa berreskuratzea; horrela, endekapen dopaminergikoak sortutako gabezia motorra hobetzen da [63].

Ildo beretik, PGaren animalia eredueta egindako ikerlanen arabera, sistema endokannabinoidoaren modulazioak eragina izan dezake. Arratoietan eragindako parkinsonismoak sortzen dituen portaera-aldaketak, CB₁ hartzaileen antagonisten administrazioak hobetzen ditu [70,71,72]. MPTP toxinarekin, neurona dopaminergikoak hiltzen dituelarik, lesionatutako makakoetan, CB₁ hartzaileen antagonisten administrazioak aktibitate lokomotorra handitzen du, baina ez ditu hipozinesia eta jarreraren ezegonkortasuna arintzen [73].

Kannabinoidoaren onurak ez dira PGaren sintomak arintzera mugatzen. Azken urteetan, zenbait ikerlanen emaitzek iradoki dutenez, farmako hauek interesgarriak izan litezke eragin neurobabesleak eta hanturaren aurkakoak erakutsi dituztelako, bai zelula kultiboetan bai PGaren animalia eredueta [56,74,75,76,77]. Nahiz eta CB₁ hartzaileen eragina ezin den guztiz baztertu, zenbait egilek CB₁ hartzaileek neurobabesean duten parte hartzea minimoa izan litekeela defendatzen dute [56,75,78,79]. Esan beharrekoa da kannabinoideok eragindako neurobabesa gehienbat, substantzia hauek duten eragin antioxidatzailearen eta CB₁ hartzaileen aktibazioarekin harremanetan ez dauden beste faktore batzuen ondorio dela [56,76,80]. Adibidez, CB₂ hartzaileen aktibazioa da astrozito eta mikroglia zeluletan sortzen den hanturaren aurkako eraginaren eragilea. Nahiz eta mekanismoa zehatz ez ezagutu eta ikerketa gehiagoren beharra izan, hartzaile kannabinoidearen modulazioa erabilgarria izan daiteke neurona dopaminergikoak PGak sortzen duen etengabeko neuroendekapenetik babesteko.

3.2 Sistema kannabinoideoaren zeregina L-DOPA-k eragindako diskinesietan

PGaren sintomak tratatzeko aukera farmakologikoen artean L-DOPA da gehien erabiltzen dena. L-DOPA-k, dopaminaren aitzindaria denez, beste farmakoek baino hobeto zuzentzen du desoreka dopaminergikoa eta horren ondorioz sintoma motorrak. Hala ere, PG tratatzeko farmakorik eraginkorrena izan arren, tratamendu kronikoetan L-DOPA-k eragin kaltegarriak sor ditzake. Eragin kaltegarri hauek kontrol gabeko mugimendu anormalak dira eta gaixoen % 40k pairatzen ditu bost urteko tratamenduaren ostean [81]. Zorritzarez, oraingoz ez dago L-DOPA-k eragindako diskinesiak (LED) tratatzeko farmako eraginkorrik.

Laborategian egindako ikerlanen arabera, kannabinoideoak erabilgarriak izan daitezke LED tratatzeko. LEDan *striatumean* glutamato maila handituta dago eta transmisio sinaptikoaren asaldurak deskribatu dira. Agonista kannabinoideoek eragin antidiskinetikoak izan ditzakete, *striatumean* glutamatoaren askapena kontrolatzen dutelako eta transmisio sinaptiko normala berreskuratzen lagun dezaketelako. Izan ere, beste farmako batzuek (esate baterako agonista serotonergikoek) LEDak hobetzen dituzte kortexaren eta *striatumaren* arteko transmisio glutamatergikoa murrizten dutelako [82].

Orain arte, ikerketa ugari egin dira LEDaren eremuan kannabinoideoen funtzioa argitzeko helburuarekin. Hala eta guztiz ere, orain arte animalietan eta gizakietan lortutako emaitzetatik ezin da ondorio zehatzik atera. Animalia ereduetan, agonista kannabinoideoek LEDak murrizten dituzte CB1 hartzailen bidez [60,83,84]. Gainera, CB1 hartzailen ezabaketa genetikoak diskinesien garapena saihesten du parkinsonismoa duten saguetan [85]. MPTP toxinarekin lesionatutako makakoetan eta PG duten gaixoetan emaitza kontraesankorrak aurkitu dira. Izan ere, CB1 hartzailen kitzikapenak [61,86] edo blokeoak [73] LEDak hobetzen dituzte. Ordea, gizakietan egindako beste ikerketa batzuetan ez dute aurkitu kannabinoideoen eragin positiborik LED zuzentzeko [74,87]. Bestalde, parkinsonismoa duten animalietan L-DOPArekin batera egiten den CB1 antagonisten administrazioak, farmako antiparkinsonianoak eragiten duen sintoma motorren hobekuntza eragiten du [72]. Datu hauen arabera, farmako antiparkinsonianoak eta antagonista kannabinoideoak terapia bateratuan erabiltzeak L-DOPAREN dosia gutxitzea ahalbideratuko luke eta L-DOPAREN tratamendu kronikoaren ondorioz sortutako eragin motor kaltegarrien agerpena atzera lezake.

Lehen esan den bezala, PGan sistema endokannabinoidea aldatuta dago eta sistema horren modulazio farmakologikoak sintoma motorrak hobe ditzake. Hala ere, kannabinoideoen LEDaren gaineko zeregina ez dago guztiz argituta eta ikerketa gehiago behar dira. Amaitzeko, argi dago sistema endokannabinoideoak transmisio dopaminergikoa kontrolatzen duela mekanisko zuzenen eta zeharkako mekanismoen bitartez. Horren ondorioz, sistema honek garrantzia izan dezake mugimenduaren asaldurak tratatzeko.

BIBLIOGRAFIA

- [1] DI MARZO, V.; MELCK, D.; BISOGNO, T. eta DE PETROCELLIS, L. 1998. «Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action». *Trends Neurosci*, **21**, 521-528.
- [2] MATSUDA, L. A.; LOLAIT, S. J.; BROWNSTEIN, M. J.; YOUNG, A. C. eta BONNER, T. I. 1990. «Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA». *Nature*, **346**, 561-564.
- [3] MUNRO, S.; THOMAS, K. L. eta ABU-SHAAR, M. 1993. «Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids». *Nature*, **365**, 61-65.
- [4] HERKENHAM, M.; LYNN, A. B.; LITTLE, M. D.; JOHNSON, M. R. eta MELVIN, L.S. 1990. «Cannabinoid receptor localization in brain». *Proc Natl Acad Sci U S A*, **87**, 1932-1936.
- [5] MAILLEUX, P. eta VANDERHAEGHEN, J. J. 1992. «Localization of cannabinoid receptor in the human developing and adult basal ganglia. Higher levels in the striatonigral neurons». *Neurosci Lett*, **148**, 173-176.
- [6] MACKIE, K. 2005. «Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system». *Handb Exp Pharmacol*, 299-325.
- [7] MARTIN, A. B.; FERNÁNDEZ-ESPEJO, E.; FERRER, B.; GORRITI, M. A. eta BILBAO, A. 2008. «Expression and function of CB1 receptor in the rat striatum: localization and effects on D1 and D2 dopamine receptor-mediated motor behaviors». *Neuropsychopharmacology*, **33**, 1667-1679.
- [8] TSOU, K.; BROWN, S.; SANUDO-PENA, M. C.; MACKIE, K. eta WALKER, J. M. 1998. «Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system». *Neuroscience*, **83**, 393-411.
- [9] GERDEMAN, G. eta LOVINGER, D. M. 2001. «CB1 cannabinoid receptor inhibits synaptic release of glutamate in rat dorsolateral striatum». *J Neurophysiol*, **85**, 468-471.
- [10] KOFALVI, A.; RODRIGUES, R. J.; LEDENT, C.; MACKIE, K. eta VIZI, E. S. 2005. «Involvement of cannabinoid receptors in the regulation of neurotransmitter release in the rodent striatum: a combined immunochemical and pharmacological analysis». *J Neurosci*, **25**, 2874-2884.
- [11] HERKENHAM, M.; LYNN, A. B.; DE COSTA, B. R. eta RICHFIELD, E. K. 1991. «Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat». *Brain Res*, **547**, 267-274.
- [12] ATWOOD, B. K. eta MACKIE, K. 2010. «CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis». *Br J Pharmacol*, **160**, 467-479.
- [13] GONG, J. P.; ONAIVI, E. S.; ISHIGURO, H.; LIU, Q. R. eta TAGLIAFERRO, P. A. 2006. «Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain». *Brain Res*, **1071**, 10-23.
- [14] NICOLA, S. M.; SURMEIER, J. eta MALENKA, R. C. 2000. «Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens». *Annu Rev Neurosci*, **23**, 185-215.
- [15] O'CONNOR, W. T. 1998. «Functional neuroanatomy of the basal ganglia as studied by dual-probe microdialysis». *Nucl Med Biol*, **25**, 743-746.

- [16] ONN, S. P.; WEST, A. R. eta GRACE, A.A. 2000. «Dopamine-mediated regulation of striatal neuronal and network interactions». *Trends Neurosci*, **23**, S48-56.
- [17] PAUL, M. L.; GRAYBIEL, A. M.; DAVID, J. C. eta ROBERTSON, H. A. 1992. «D1-like and D2-like dopamine receptors synergistically activate rotation and c-fos expression in the dopamine-depleted striatum in a rat model of Parkinson's disease». *J Neurosci*, **12**, 3729-3742.
- [18] SVENNINGSSON, P.; FREDHOLM, B. B.; BLOCH, B. eta LE MOINE, C. 2000. «Co-stimulation of D(1)/D(5) and D(2) dopamine receptors leads to an increase in c-fos messenger RNA in cholinergic interneurons and a redistribution of c-fos messenger RNA in striatal projection neurons». *Neuroscience*, **98**, 749-757.
- [19] GIUFFRIDA, A.; PARSONS, L. H.; KERR, T. M.; RODRÍGUEZ DE FONSECA, F. eta NAVARRO, M. 1999. «Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum». *Nat Neurosci*, **2**, 358-363.
- [20] MESCHLER, J. P. eta HOWLETT, A.C. 2001. «Signal transduction interactions between CB1 cannabinoid and dopamine receptors in the rat and monkey striatum». *Neuropharmacology*, **40**, 918-926.
- [21] GLASS, M. eta FELDER, C. C. 1997. «Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor». *J Neurosci*, **17**, 5327-5333.
- [22] VAN DER STELT, M. eta DI MARZO, V. 2003. «The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders». *Eur J Pharmacol*, **480**, 133-150.
- [23] BROTCHE, J. M. 2003. «CB1 cannabinoid receptor signalling in Parkinson's disease». *Curr Opin Pharmacol*, **3**, 54-61.
- [24] CAVANAUGH, D. J.; CHESLER, A. T.; JACKSON, A. C.; SIGAL, Y. M. eta YAMANAKA, H. 2011. «Trpv1 reporter mice reveal highly restricted brain distribution and functional expression in arteriolar smooth muscle cells». *J Neurosci*, **31**, 5067-5077.
- [25] CRISTINO, L.; DE PETROCELLIS, L.; PRYCE, G.; BAKER, D. eta GUGLIEMOTTI, V. 2006. «Immunohistochemical localization of cannabinoid type 1 and vanilloid transient receptor potential vanilloid type 1 receptors in the mouse brain». *Neuroscience*, **139**, 1405-1415.
- [26] MEZEY, E.; TOTH, Z. E.; CORTRIGHT, D. N.; ARZUBI, M. K. eta KRAUSE, J. E. 2000. «Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human». *Proc Natl Acad Sci U S A*, **97**, 3655-3660.
- [27] MICALE V.; CRISTINO, L.; TAMBURELLA, A.; PETROSINO, S. eta LEGGIO, G.M. 2009. «Anxiolytic effects in mice of a dual blocker of fatty acid amide hydrolase and transient receptor potential vanilloid type-1 channels». *Neuropsychopharmacology*, **34**, 593-606.

- [28] ANDERSON, L. A.; ANDERSON, J. J.; CHASE, T. N. eta WALTERS, J. R. 1995. «The cannabinoid agonists WIN 55,212-2 and CP 55,940 attenuate rotational behavior induced by a dopamine D1 but not a D2 agonist in rats with unilateral lesions of the nigrostriatal pathway». *Brain Res*, **691**, 106-114.
- [29] CRAWLEY, J. N.; CORWIN, R. L.; ROBINSON, J. K.; FELDER, C. C. eta DEVANE, W. A. 1993. «Anandamide, an endogenous ligand of the cannabinoid receptor, induces hypomotility and hypothermia in vivo in rodents». *Pharmacol Biochem Behav*, **46**, 967-972.
- [30] DE LAGO, E.; DE MIGUEL, R.; LASTRES-BECKER, I.; RAMOS, J. A. eta FERNÁNDEZ-RUIZ, J. 2004. «Involvement of vanilloid-like receptors in the effects of anandamide on motor behavior and nigrostriatal dopaminergic activity: in vivo and in vitro evidence». *Brain Res*, **1007**, 152-159.
- [31] NAVARRO, M.; FERNÁNDEZ-RUIZ, J. J.; DE MIGUEL, R.; HERNÁNDEZ, M. L. eta CEBEIRA, M. 1993. «Motor disturbances induced by an acute dose of delta 9-tetrahydrocannabinol: possible involvement of nigrostriatal dopaminergic alterations». *Pharmacol Biochem Behav*, **45**, 291-298.
- [32] PRESCOTT, W. R.; GOLD, L. H. eta MARTIN, B. R. 1992. «Evidence for separate neuronal mechanisms for the discriminative stimulus and catalepsy induced by delta 9-THC in the rat». *Psychopharmacology (Berl)*, **107**, 117-124.
- [33] ROMERO, J.; GARCÍA, L.; CEBEIRA, M.; ZADROZNY, D. eta FERNÁNDEZ-RUIZ, J. J. 1995. «The endogenous cannabinoid receptor ligand, anandamide, inhibits the motor behavior: role of nigrostriatal dopaminergic neurons». *Life Sci*, **56**, 2033-2040.
- [34] COMPTON, D. R. eta MARTIN, B. R. 1997. «The effect of the enzyme inhibitor phenylmethylsulfonyl fluoride on the pharmacological effect of anandamide in the mouse model of cannabimimetic activity». *J Pharmacol Exp Ther*, **283**, 1138-1143.
- [35] GONZÁLEZ, S.; ROMERO, J.; DE MIGUEL, R.; LASTRES-BECKER, I. eta VILLANUA, M. A. 1999. «Extrapyramidal and neuroendocrine effects of AM404, an inhibitor of the carrier-mediated transport of anandamide». *Life Sci*, **65**, 327-336.
- [36] COMPTON, D. R.; ACETO, M. D.; LOWE, J. eta MARTIN, B. R. 1996. «In vivo characterization of a specific cannabinoid receptor antagonist (SR141716A): inhibition of delta 9-tetrahydrocannabinol-induced responses and apparent agonist activity». *J Pharmacol Exp Ther*, **277**, 586-594.
- [37] LEDENT, C.; VALVERDE, O.; COSSU, G.; PETITET, F. eta AUBERT, J. F. 1999. «Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice». *Science*, **283**, 401-404.
- [38] ZIMMER, A.; ZIMMER, A. M.; HOHMANN, A. G.; HERKENHAM, M. eta BONNER, T. I. 1999. «Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice». *Proc Natl Acad Sci U S A*, **96**, 5780-5785.
- [39] JULIÁN M. D.; MARTÍN, A. B.; CUELLAR, B.; RODRÍGUEZ DE FONSECA, F. eta NAVARRO, M. 2003. «Neuroanatomical relationship between type 1 cannabinoid receptors and dopaminergic systems in the rat basal ganglia». *Neuroscience*, **119**, 309-318.

- [40] MATYAS, F.; YANOVSKY, Y.; MACKIE, K.; KELSCH, W. eta MISGELD, U. 2006. «Subcellular localization of type 1 cannabinoid receptors in the rat basal ganglia». *Neuroscience*, **137**, 337-361.
- [41] SZABO, B.; WALLMICHATH, I.; MATHONIA, P. eta PFREUNTNER, C. 2000. «Cannabinoids inhibit excitatory neurotransmission in the substantia nigra pars reticulata». *Neuroscience*, **97**, 89-97.
- [42] WALLMICHATH, I. eta SZABO, B. 2002. «Cannabinoids inhibit striatonigral GABAergic neurotransmission in the mouse». *Neuroscience*, **113**, 671-682.
- [43] FRENCH, E. D.; DILLON, K. eta WU, X. 1997. «Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra». *Neuroreport*, **8**, 649-652.
- [44] MELIS, M.; GESSA, G. L. eta DIANA, M. 2000. «Different mechanisms for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat mid-brain». *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **24**, 993-1006.
- [45] MORERA-HERRERAS, T.; RUIZ-ORTEGA, J. A.; GÓMEZ-URQUIJO, S. eta UGEDO, L. 2008. «Involvement of subthalamic nucleus in the stimulatory effect of Delta(9)-tetrahydrocannabinol on dopaminergic neurons». *Neuroscience*, **151**, 817-823.
- [46] SOLINAS, M.; JUSTINOVA, Z.; GOLDBERG, S. R. eta TANDA, G. 2006. «Anandamide administration alone and after inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH) increases dopamine levels in the nucleus accumbens shell in rats». *J Neurochem*, **98**, 408-419.
- [47] TANDA, G.; PONTIERI, F. E. eta DI CHIARA, G. 1997. «Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism». *Science*, **276**, 2048-2050.
- [48] MARINELLI, S.; DI MARZO, V.; BERRETTA, N.; MATIAS, I. eta MACCARRONE, M. 2003. «Presynaptic facilitation of glutamatergic synapses to dopaminergic neurons of the rat substantia nigra by endogenous stimulation of vanilloid receptors». *J Neurosci*, **23**, 3136-3144.
- [49] MARINELLI, S.; DI MARZO, V.; FLORENZANO, F.; FEZZA, F. eta VISCOMI, M. T. 2007. «N-arachidonoyl-dopamine tunes synaptic transmission onto dopaminergic neurons by activating both cannabinoid and vanilloid receptors». *Neuropsychopharmacology*, **32**, 298-308.
- [50] GUBELLINI, P.; PICCONI, B.; BARI, M.; BATTISTA, N. eta CALABRESI, P. 2002. «Experimental parkinsonism alters endocannabinoid degradation: implications for striatal glutamatergic transmission». *J Neurosci*, **22**, 6900-6907.
- [51] TANG, K.; LOW, M. J.; GRANDY, D. K. eta LOVINGER, D. M. 2001. «Dopamine-dependent synaptic plasticity in striatum during in vivo development». *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**, 1255-1260.
- [52] TSENG, K. Y.; KASANETZ, F.; KARGIEMAN, L.; RIQUELME, L. A. eta MURER, M. G. 2001. «Cortical slow oscillatory activity is reflected in the membrane potential and spike trains of striatal neurons in rats with chronic nigrostriatal lesions». *J Neurosci*, **21**, 6430-6439.
- [53] MALLET, N.; BALLION, B.; LE MOINE, C. eta GONON, F. 2006. «Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats». *J Neurosci*, **26**, 3875-3884.

- [54] PISANI, A.; FEZZA, F.; GALATI, S.; BATTISTA, N. eta NAPOLITANO, S. 2005. «High endogenous cannabinoid levels in the cerebrospinal fluid of untreated Parkinson's disease patients». *Ann Neurol*, **57**, 777-779.
- [55] PISANI, V.; MOSCHELLA, V.; BARI, M.; FEZZA, F. eta GALATI, S. 2010. «Dynamic changes of anandamide in the cerebrospinal fluid of Parkinson's disease patients». *Mov Disord*, **25**, 920-924.
- [56] LASTRES-BECKER, I.; CEBEIRA, M.; DE CEBALLOS, M. L.; ZENG, B.Y. eta JENNER, P. 2001. «Increased cannabinoid CB1 receptor binding and activation of GTP-binding proteins in the basal ganglia of patients with Parkinson's syndrome and of MPTP-treated marmosets». *Eur J Neurosci*, **14**, 1827-1832.
- [57] VAN LAERE, K.; CASTEELS, C.; LUNSKENS, S.; GOFFIN, K. eta GRACHEV, I.D. 2012. «Regional changes in type 1 cannabinoid receptor availability in Parkinson's disease in vivo». *Neurobiol Aging*, **33**, 620 e621-628.
- [58] GONZÁLEZ, S.; MENA, M. A.; LASTRES-BECKER, I.; SERRANO, A. eta DE YEBENES, J. G. 2005. «Cannabinoid CB(1) receptors in the basal ganglia and motor response to activation or blockade of these receptors in parkin-null mice». *Brain Res*, **1046**, 195-206.
- [59] MACCARRONE, M.; GUBELLINI, P.; BARI, M.; PICCONI, B. eta BATTISTA, N. 2003. «Levodopa treatment reverses endocannabinoid system abnormalities in experimental parkinsonism». *J Neurochem*, **85**, 1018-1025.
- [60] FERRER, B.; ASBROCK, N.; KATHURIA, S.; PIOMELLI, D. eta GIUFFRIDA, A. 2003. «Effects of levodopa on endocannabinoid levels in rat basal ganglia: implications for the treatment of levodopa-induced dyskinesias». *Eur J Neurosci*, **18**, 1607-1614.
- [61] SILVERDALE, M. A.; MCGUIRE, S.; MCINNES, A.; CROSSMAN, A. R. eta BROTCHE, J. M. 2001. «Striatal cannabinoid CB1 receptor mRNA expression is decreased in the reserpine-treated rat model of Parkinson's disease». *Exp Neurol*, **169**, 400-406.
- [62] WALSH, S.; MNICH, K.; MACKIE, K.; GORMAN, A. M. eta FINN, D. P. 2010. «Loss of cannabinoid CB1 receptor expression in the 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal terminal lesion model of Parkinson's disease in the rat». *Brain Res Bull*, **81**, 543-548.
- [63] KREITZER, A. C. eta MALENKA, R. C. 2007. «Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models». *Nature*, **445**, 643-647.
- [64] ROMERO, J.; BERRENDERO, F.; PÉREZ-ROSADO, A.; MANZANARES, J. eta ROJO, A. 2000. «Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of nigrostriatal dopaminergic neurons increased CB1 receptor mRNA levels in the caudate-putamen». *Life Sci*, **66**, 485-494.
- [65] CALABRESI, P.; PICCONI, B.; TOZZI, A. eta DI FILIPPO, M. 2007. «Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity». *Trends Neurosci*, **30**, 211-219.
- [66] CENTONZE, D.; GUBELLINI, P.; PICCONI, B.; CALABRESI, P. eta GIACOMINI, P. 1999. «Unilateral dopamine denervation blocks corticostriatal LTP». *J Neurophysiol*, **82**, 3575-3579.

- [67] PICCONI, B.; PISANI, A.; BARONE, I.; BONSI, P. eta CENTONZE, D. 2005. «Pathological synaptic plasticity in the striatum: implications for Parkinson's disease». *Neurotoxicology*, **26**, 779-783.
- [68] LOVINGER, D. M. 2010. «Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum». *Neuropharmacology*, **58**, 951-961.
- [69] SHEN, W.; FLAJOLET, M.; GREENGARD, P. eta SURMEIER, D. J. 2008. «Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity». *Science*, **321**, 848-851.
- [70] FERNÁNDEZ-ESPEJO, E.; CARABALLO, I.; DE FONSECA, F. R.; EL BANOUA, F. eta FERRER, B. 2005. «Cannabinoid CB1 antagonists possess antiparkinsonian efficacy only in rats with very severe nigral lesion in experimental parkinsonism». *Neurobiol Dis*, **18**, 591-601.
- [71] GONZÁLEZ, S.; SCORTICATI, C.; GARCÍA-ARENCIBIA, M.; DE MIGUEL, R. eta RAMOS, J. A. 2006. «Effects of rimonabant, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, in a rat model of Parkinson's disease». *Brain Res*, **1073-1074**, 209-219.
- [72] KELSEY, J. E.; HARRIS, O. eta CASSIN, J. 2009. «The CB(1) antagonist rimonabant is adjunctively therapeutic as well as monotherapeutic in an animal model of Parkinson's disease». *Behav Brain Res*, **203**, 304-307.
- [73] VAN DER STELT, M.; FOX, S. H.; HILL, M.; CROSSMAN, A. R. eta PETROSINO, S. 2005. «A role for endocannabinoids in the generation of parkinsonism and levodopa-induced dyskinesia in MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease». *FASEB J*, **19**, 1140-1142.
- [74] CARROLL, C. B.; BAIN, P. G.; TEARE, L.; LIU, X. eta JOINT, C. 2004. «Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study». *Neurology*, **63**, 1245-1250.
- [75] FERNÁNDEZ-RUIZ, J. 2009. «The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction». *Br J Pharmacol*, **156**, 1029-1040.
- [76] GARCÍA-ARENCIBIA, M.; FERRARO, L.; TANGANELLI, S. eta FERNÁNDEZ-RUIZ, J. 2008. «Enhanced striatal glutamate release after the administration of rimonabant to 6-hydroxydopamine-lesioned rats». *Neurosci Lett*, **438**, 10-13.
- [77] JEON, P.; YANG, S.; JEONG, H. eta KIM, H. 2011. «Cannabinoid receptor agonist protects cultured dopaminergic neurons from the death by the proteasomal dysfunction». *Anat Cell Biol*, **44**, 135-142.
- [78] CHUNG, Y. C.; BOK, E.; HUH, S. H.; PARK, J. Y. eta YOON, S. H. 2011. «Cannabinoid receptor type 1 protects nigrostriatal dopaminergic neurons against MPTP neurotoxicity by inhibiting microglial activation». *J Immunol*, **187**, 6508-6517.
- [79] PRICE, D. A.; MARTÍNEZ, A. A.; SEILLIER, A.; KOEK, W. eta ACOSTA, Y. 2009. «WIN55,212-2, a cannabinoid receptor agonist, protects against nigrostriatal cell loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease». *Eur J Neurosci*, **29**, 2177-2186.
- [80] CARROLL, C. B.; ZEISSLER, M. L.; HANEMANN, C. O. eta ZAJICEK, J. P. 2012. «Delta(9)-tetrahydrocannabinol (Delta(9)-THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson's disease». *Neuropathol Appl Neurobiol*, **38**, 535-547.

- [81] AHLSSKOG, J. E. eta MUENTER, M. D. 2001. «Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature». *Mov Disord*, **16**, 448-458.
- [82] MATHUR, B. N.; CAPIK, N. A.; ÁLVAREZ, V. A. eta LOVINGER, D. M. 2011. «Serotonin induces long-term depression at corticostriatal synapses». *J Neurosci*, **31**, 7402-7411.
- [83] MARTÍNEZ, A.; MACHEDA, T.; MORGESE, M. G.; TRABACE, L. eta GIUFFRIDA, A. 2012. «The cannabinoid agonist WIN55212-2 decreases L-DOPA-induced PKA activation and dyskinetic behavior in 6-OHDA-treated rats». *Neurosci Res*, **72**, 236-242.
- [84] MORGESE, M. G.; CASSANO, T.; CUOMO, V. eta GIUFFRIDA, A. 2007. «Anti-dyskinetic effects of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: role of CB(1) and TRPV1 receptors». *Exp Neurol*, **208**, 110-119.
- [85] PÉREZ-RIAL, S.; GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S.; MOLINA, J. A.; PÉREZ-NIEVAS, B. G. eta LEDENT, C. 2011. «Increased vulnerability to 6-hydroxydopamine lesion and reduced development of dyskinesias in mice lacking CB1 cannabinoid receptors». *Neurobiol Aging*, **32**, 631-645.
- [86] FOX, S. H.; HENRY, B.; HILL, M.; CROSSMAN, A. eta BROTCHE, J. 2002. «Stimulation of cannabinoid receptors reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned nonhuman primate model of Parkinson's disease». *Mov Disord*, **17**, 1180-1187.
- [87] MESNAGE, V.; HOUETO, J. L.; BONNET, A. M.; CLAVIER, I. eta ARNULF, I. 2004. «Neurokinin B, neurotensin, and cannabinoid receptor antagonists and Parkinson disease». *Clin Neuropharmacol*, **27**, 108-110.