

Possibilities of therapeutic action of cannabinoids in neurodegenerative diseases

Możliwości terapeutycznego działania kannabinoidów w chorobach neurodegeneracyjnych

Anna A. Kaszyńska

University of Social Sciences and Humanities;
Uniwersytet Humanistyczno-społeczny SWPS

ABSTRACT

Objectives. The aim of this article is to demonstrate the potential of cannabinoids such as tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in neurodegenerative diseases.

Literature review. The endocannabinoid system was presented, including the CB1 and CB2 cannabinoid receptors, as well as endogenous cannabinoids, the most

important of which is anandamide and enzymes for the synthesis and biodegradation of endocannabinoids.

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), which define the progressive activity associated with the further loss of specific subpopulation of neurons and disorders of multiple brain neurotransmitters. These diseases also include pathological protein accumulation (such as tau proteins), impairment of the lysosomal system, excitotoxicity, oxidative stress, and inflammatory features of the nervous system. The endocannabinoid system can modulate phenomena with neurodegeneration. It is caused by the action of cannabinoid receptors – CB1, causing the normalization of glutamatergic transmission and autophagy, activation of CB2 receptors, limiting the weakening of action, and lowering the level of emission reduction – the independence of cannabinoid receptors. The article presents data on the beneficial effects of cannabinoids on the symptoms of neurodegenerative diseases obtained in experimental studies in animal models (AD, PD, HD, ALS), as well as in clinical studies (AD, PD, HD).

Conclusions. The results of research, mainly experimental and clinical, may indicate a beneficial effect of cannabinoids, reducing some of the symptoms of neurodegenerative diseases. These results are promising prerequisites for further research.



Received: 13.09.2021

Accepted: 14.04.2022

SŁOWA KLUCZOWE:

- choroba Alzheimera
- układ endokannabinoidowy
- choroby neurodegeneracyjne
- kannabinoidy/medyczna marihuana

KEY WORDS:

- Alzheimer's disease
- neurodegenerative diseases
- endocannabinoid system
- cannabinoids/medical marijuana

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

mgr Anna Aleksandra Kaszyńska
Uniwersytet Humanistyczno-społeczny SWPS
ul. Chodakowska 19/31, 03-815 Warszawa
email: akaszynska@swps.edu.pl

STRESZCZENIE

Cel. Celem artykułu jest wykazanie możliwości terapeutycznego działania kannabinoidów, takich jak tetrahydrokannabinol (THC), i kannabidiol (CBD) w chorobach neurodegeneracyjnych.

Przegląd piśmiennictwa. Przedstawiono układ endokannabinoidowy, w skład którego wchodzi receptory kannabinoidowe CB1 i CB2, a także endogenne kannabinoidy, z których najważniejszy jest anandamid, oraz enzymy regulujące syntezę i biodegradację endokannabinoidów.

Choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD), choroba Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD), choroba Huntingtona (*Huntington's disease*, HD) oraz stwardnienie zanikowe boczne (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) charakteryzują się postępującą utratą określonych subpopulacji neuronów oraz zaburzeniami w zakresie wielu neuroprzekaźników mózgowych. W chorobach tych występuje również patologiczna akumulacja białek (jak np. białka tau), upośledzenie układu lizosomalnego, ekscytotoksyczność,

stres oksydacyjny i cechy stanu zapalnego układu nerwowego. Układ endokannabinoidowy może modulować zjawiska związane z neurodegeneracją. Dzieje się tak poprzez efekty zależne od receptorów kannabinoidowych – następuje aktywacja receptorów CB1, powodująca normalizację przekaźnictwa glutaminergicznego oraz zwiększenie autofagii, aktywacja receptorów CB2, powodująca osłabienie cech zapalenia, a także redukcja stresu oksydacyjnego – niezależna od receptorów kannabinoidowych. W artykule przedstawiono dane na temat korzystnego działania kannabinoidów na objawy chorób neurodegeneracyjnych uzyskane w badaniach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych (AD, PD, HD, ALS), a także w badaniach klinicznych (AD, PD, HD).

Wnioski. Wyniki badań, głównie eksperymentalnych, ale także klinicznych, mogą wskazywać na korzystny wpływ kannabinoidów, które powodują redukcję niektórych objawów chorób neurodegeneracyjnych. Wyniki te stanowią obiecujące przesłanki wymagające dalszych badań.

The endocannabinoid system

The endocannabinoid system (ECS) is responsible for the body's response to stress signals, immune defense response, regulation of muscle tone, and expansion of blood vessels. The endocannabinoid system includes the cannabinoid CB1 (cannabinoid 1) and CB2 (cannabinoid 2) receptors as well as endogenous cannabinoids and enzymes regulating the synthesis and biodegradation of endocannabinoids. CB1 receptors are found primarily in the central nervous system (CNS). They are strongly expressed in the cerebral cortex, hippocampus, basal ganglia, and cerebellum, and to a lesser extent in the amygdala, hypothalamus, nucleus accumbens, and the spinal cord. Outside the CNS, they are found in the liver, lungs, smooth muscles, pancreatic cells, blood vessel endothelium, genital endothelium, and cells of the immune system. CB2 receptors are found in the cells of the immune system, such as macrophages, neutrophils, monocytes, B and T lymphocytes, and microglial cells, and in the nerve fibres of the skin and keratinocytes, bone cells, such as osteoblasts, osteocytes, osteoclasts, liver cells, and secretory cells somatostatin in the pancreas. The presence of CB2 receptors has also been demonstrated in the CNS in astrocytes and microglia cells.

Endocannabinoids are arachidonic acid derivatives conjugated with ethanolamine or glycerol. The most

important of them include arachidonylethanolamide (arachidonoyl ethanolamide, AEA), also known by the name anandamide, a partial agonist of CB receptors, and 2-arachidonylglycerol (2-arachidonoylglycerol, 2-AG), which has lower affinity for the CB1 receptor, but is its complete agonist.

The most important cannabinoids are tetrahydrocannabinol (delta-9-tetrahydro-cannabinol, Δ^9 -THC, THC) and cannabidiol (cannabidiol, CBD). THC is a partial agonist of CB1 and CB2. It has psychoactive, analgesic, muscle relaxant, and antispasmodic properties, as well as anti-inflammatory and neuroprotective properties. CBD has a modulating effect on THC-related side effects, such as anxiety and tachycardia, and has analgesic (Costa *et al.*, 2007), neuroprotective (antioxidant), anticonvulsant, and antiemetic effects. In 2005, CBD was shown to exhibit agonist activity at the 5-HT_{1A} serotonin receptor, which may underlie its anxiolytic activity. Experimental studies have also shown that CBD reduces the risk of stroke, improves cognitive function, and a possible antidepressant effect was found in the forced swimming test. CBD has also been shown to significantly reduce the frequency of seizures.

Some studies have shown that medical marijuana can improve sleep and be beneficial in post-traumatic stress disorder. The THC-CBD combination (Nabiximol/Sativex) has been shown to be effective in cancer pain patients who have not improved with opioids. Short-term

use of oral cannabinoids may alleviate the symptoms of spasticity in patients with multiple sclerosis, and of nausea and vomiting induced by chemotherapy.

Psychotropic properties of THC – the mechanism of action

THC used for recreational purposes (cannabis use disorder, CUD) has a negative effect on cognition. Marijuana users show disorders of memory coding as well as memory storage and retrieval disorders (Solowij *et al.*, 2011; Sagar and Gruber, 2019), and these deficits are greater if use begins before the age of 16 (Schuster *et al.*, 2016; Zuardi *et al.*, 1982; Morgan *et al.*, 2010; Muetzel *et al.*, 2013; Prescott *et al.*, 2011; Bolla *et al.*, 2005).

Among the neurotransmitters involved in addiction, much attention is paid to the dopaminergic system related to reward, motivation, and target-oriented behaviour. Among healthy people, THC increases the release of dopamine in the striatum, but after long-term use in CUD, the level of this neurotransmitter is reduced. The lower release of dopamine in the striatum, which occurs in people who use cannabinoids intensively, is associated with impaired attention (van de Giessen *et al.*, 2017; Borgan *et al.*, 2019) and reduced emotional responses (greater apathy) (Volkow *et al.*, 2014). Reduced activity of the dopaminergic system in many areas of the brain, including the striatum, has also been demonstrated using the positron emission tomography (PET) method (Leroy *et al.*, 2012). The reduced activity of this system is probably responsible for the symptoms of the amotivational syndrome and negative effect characteristic of CUD.

In the anatomical aspect, people with CUD show a disturbance in the structure and function of the orbitofrontal cortex (OFC) responsible for cognitive flexibility, situation assessment, and decision making (O'Donnell *et al.*, 2021; Guttman *et al.*, 2018). Greater addiction, regularity, and long-term use of cannabinoids are associated with reductions in the volume of the medial OFC (Battistella *et al.*, 2014; Chye *et al.*, 2017), also in adolescents. Reduced volume may also affect the hippocampus, which is important for learning and memory (Battistella *et al.*, 2014; Chye *et al.*, 2017). The severity of CUD is also associated with a reduction in the volume of the amygdala (Cousijn *et al.*, 2012; Koenders *et al.*, 2017) – a structure related to the regulation of emotions, and probably also with drug craving and drug-seeking behaviours (Koob and Volkow, 2016).

There are also observations regarding the effects of THC on long-term potentiation (LTP) in the hippocampus, mainly related to glutamatergic transmission. Chronic exposure to THC has been shown to reduce the reactivity of glutamatergic synapses that determine synaptic plasticity. These mechanisms – at work during addiction – facilitate the transition from initial drug use

to later drug addiction. LTP decline persists even weeks after THC withdrawal (Ferland & Hurd, 2020).

Therapeutic and protective effect of cannabinoids in neurodegenerative diseases

Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), are characterised by the progressive loss of specific subpopulations of neurons and disorders of multiple brain neurotransmitters. These diseases also include pathological protein accumulation (e.g. tau proteins), impairment of the lysosomal system, excitotoxicity, oxidative stress (Huzard *et al.*, 2021), and inflammatory features of the nervous system.

The endocannabinoid system can modulate the phenomena related to neurodegeneration. This is due to the effects dependent on cannabinoid receptors – activation of type 1 (CB1) cannabinoid receptors causing normalisation of glutamatergic transmission and increasing autophagy, activation of type 2 (CB2) cannabinoid receptors, resulting in the weakening of inflammatory characteristics, and the reduction of oxidative stress independent of cannabinoid receptors.

Alzheimer's disease (AD)

Many factors play a role in the pathogenesis of AD, including synaptic degeneration, mitochondrial defects, and increased production of reactive oxygen species. The neuropathological changes in AD trigger an inflammatory response in which glial cells (astrocytes and microglia) become a source of increased cytokine production. The inflammatory response affects protein aggregation, altered neurotransmission, and the production of other neuromodulators, and thus also plays a role in the progression of AD.

In the course of AD, the endocannabinoid system undergoes significant changes – in the concentration of anandamide (AEA) and 2-arachidonoyl glycerol (2-AG), enzymes regulating their synthesis and decomposition, and cannabinoid receptors. In cannabinoid therapy, a significant reduction in the amount of CB1 receptors was observed in tissue sections derived from people with AD. In contrast, an *in vivo* study conducted on 11 AD patients and 7 healthy volunteers – a study using a PET tracer for CB1 receptors – showed no significant differences in the availability of the CB1 receptor in any of the brain regions studied. Other studies have reported that the CB1 receptor is overactive in the early stages of AD, and its activity decreased significantly as the disease progresses, suggesting that CB1 receptors may play a role in the progression of AD. They can modify amyloid processing to protect neurons from the risk of degeneration or the

suppression of inflammation. Changes in AD also involve changes in the expression of CB2 receptors. CB2 receptors have been shown to be present only in microglia surrounding areas of amyloid-containing senile plaques (Ramírez *et al.*, 2005). There was also a significant decrease in AEA, but not 2-AG, in the cortex. This decrease was correlated with poorer results in neuropsychological tests assessing psychomotor speed and language skills, but not with amyloid plaque density or tau protein hyperphosphorylation.

The studies conducted by He *et al.* (2020) and Hill *et al.* (2019) show that in AD, as well as in other types of dementia, e.g. related to HIV, excessive protein storage occurs, which intensifies inflammatory processes (Sharma *et al.*, 2019). Connexins are proteins that build elements of the gap junction called connexons. Connexin 43 is a protein found in astrocytes, which cells may play a role in memory processes (Millington *et al.*, 2014). Abnormalities in these proteins cause cognitive disorders, including in the field of short-term spatial memory related to the function of the hippocampus. The study (He *et al.* 2020) also shows the importance of connexins in the process of proper learning and memory, dependent on the LTP process. Kim *et al.* (2019) indicated also the possible relationship between the concentration of connexin 43 and disturbances in the continuity within glial cells, which may be important in the processes of neurodegeneration. Instead, cannabinoids have been shown to normalise the distribution of connexin 43.

One of the main compounds with antioxidant properties within the CNS is the reduced form of glutathione (GSH) – released by astrocytes. The beta-amyloid protein stimulates GSH secretion and also facilitates the opening of the connexin 43 connection half-channels to release GSH. In the early stages of AD, beta-amyloid may increase the release of GSH from astrocytes, which offers protection against oxidative stress. In AD patients, there is an increase in connexin 43 expression in the cortical area containing amyloid plaques. The role of connexins in astrocytes in terms of cognitive function is twofold. In physiological concentration, they favour memory processes, while pathologically increased expression of connexins with excessive activation of astrocytes may damage neurons and deteriorate cognitive functions.

In a study by Galán-Gang *et al.* (2021), a tau-dependent increase in CB2 receptor expression in hippocampal neurons was observed in a mouse model. It was present at an early stage of pathology, and ablation of this receptor resulted in protection against neurodegeneration. Thus, neurons with an accumulated tau protein induce the expression of the CB2 receptor, thereby promoting neurodegeneration. This phenomenon was confirmed in post-mortem studies of AD patients.

It has been shown in clinical trials that after the use of cannabinoids in AD patients, the improvement in functioning includes, among others, improving sleep

and appetite and reducing emotional dysregulation manifested by irritation, apathy, aggression or agitation (Bartoli *et al.*, 2021; Ashton *et al.*, 2005), as well as disturbance of memory processes (Bińkowska and Brzezicka, 2020). In patients in advanced stage of AD, who received a Δ^9 -THC analogue (nabilone or dronabinol) for several weeks, a significant reduction in agitation and aggression was shown (previous antipsychotics and anxiolytics were not effective), as well as weight gain in people previously suffering from lack of appetite. No significant side effects were observed during the treatment of Δ^9 -THC in AD patients, apart from mild euphoria, somnolence or fatigue (van den Elsen *et al.*, 2015; van den Elsen *et al.*, 2017).

Parkinson's disease (PD)

In an experimental study on the 6-OHDA model of Parkinson's disease (PD), it was shown that THC and CBD may play a neuroprotective role by reducing the depletion of dopaminergic neurons; CBD alone increased the concentration of dopamine in the striatum. There was no effect on the expression of CB1 and CB2 receptors (Patrio *et al.*, 2020).

Cannabinoid therapy in PD patients showed improvements in mood and sleep, as well as motor function and quality of life. The authors also indicated that PD cannabinoid therapy in terms of its impact on non-motor symptoms may be considered the best in the so-called complementary and alternative medicine, CAM. In a randomised, placebo-controlled clinical trial, people treated with CBD at a dose of 300 mg had a symptom severity score as measured by the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) compared to those receiving placebo. Better results in terms of general well-being and functioning assessed by the Activities of Daily Living (ADL) scale were also obtained with the use of both 300 mg and 75 mg of CBD – as compared to placebo.

Huntington's disease (HD)

Huntington's disease (HD) is an inherited disorder caused by mutations in the gene encoding the regulatory protein huntingtin (Blázquez *et al.*, 2011; Laprairie *et al.*, 2014; Ross *et al.*, 2017; Rüb *et al.*, 2016; Zuccato and Cattaneo, 2014). Pharmacological treatments for HD patients are mainly reduced to the reduction of the frequency of chorea (tetrabenazine), (Sampaio *et al.*, 2014).

Experimental studies have shown positive results from the use of cannabinoids in a broad spectrum of animal HD models (Sagredo *et al.*, 2012). A cannabinoid receptor agonist protected striatal neurons in a quinolinic acid excitotoxic injury model (Pintor *et al.*, 2006). CB1 receptor activation was associated with a reduction in striatal neuron loss, while striatal degeneration was enhanced in mice genetically deficient in CB1 receptors

(Blázquez *et al.*, 2011). Genetic ablation of the CB1 receptor in another HD transgenic model gave similar results (Mievis *et al.*, 2011). Activation of the CB2 receptor also has a beneficial effect in HD; it affects inflammation and supports the activation of microglia in various HD models. Administration of low doses of a nonselective synthetic cannabinoid agonist prevented the development of motor deficits and the loss of project neurons in the veins of the striatum, although the study did not determine whether these effects were mediated by CB1 and/or CB2 receptors (Pietro Paolo *et al.*, 2015).

Saft *et al.* (2018) added cannabinoids to their treatment in seven HD patients and found improvement in motor symptoms, mainly dystonia, which translated into improved care compliance, improved gait and motor skills, and weight gain.

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease that mainly affects the upper and lower motor neurons, leading to muscle atrophy and paralysis (Hardiman *et al.*, 2011; Al-Chalabi and Hardiman, 2013). About 20% of patients have a hereditary form of ALS that is associated with mutations in the genes encoding the antioxidant enzyme superoxide dismutase-1 (SOD-1) (Hardiman *et al.*, 2011; Renton *et al.*, 2011).

In studies in the above animal model, increased levels of AEA and 2-AG endocannabinoids in the spinal cord

were observed (Witting *et al.*, 2004; Bilslund *et al.*, 2006; Stella, 2014). Increased levels of 2-AG in the spinal cord have been interpreted as an endogenous protective response. It has been hypothesised that inhibition of endocannabinoid inactivating enzymes may have neuroprotective effects in ALS (Pasquarelli *et al.*, 2017). This can be achieved by the use of CB1 receptor agonists, but also by increasing the level of endocannabinoids with inhibitors of their degradation, such as fatty acid amide hydrolase (FAAH). CB1 receptor stimulation may also contribute to the attenuation of excitotoxic damage (De Lago *et al.*, 2015). A study on a new transgenic model of ALS in mice showed that activation of CB2 receptors improved motor activity, supported spinal motor neurons, and decreased glial reactivity (Espejo-Porras *et al.*, 2019). CB1 receptor activation also decreased glial reactivity, but to a lesser extent (Espejo-Porras *et al.*, 2019).

Until now, clinical trials with cannabinoids in ALS have not been conducted.

Summary

This article presents the potential for therapeutic effects of cannabinoids in neurodegenerative diseases. The results of research, mainly experimental and clinical, may indicate their beneficial effect in reducing some of the symptoms of these diseases (Costa, 2007). These results are promising prerequisites for further research. ■

Układ endokannabinoidowy

Układ endokannabinoidowy (*endocannabinoid system*, ECS) ma znaczenie m.in. w odpowiedzi organizmu na sygnały stresowe, immunologicznej reakcji obronnej, regulacji napięcia mięśni oraz rozszerzaniu naczyń krwionośnych. W skład układu endokannabinoidowego wchodzi receptory kannabinoidowe CB1 (*cannabinoid 1*) i CB2 (*cannabinoid 2*), a także endogenne kannabinoidy oraz enzymy regulujące syntezę i biodegradację endokannabinoidów. Receptory CB1 występują przede wszystkim w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Ich silna ekspresja zachodzi w korze mózgowej, hipokampie, jądrach podstawy oraz mózdzku, a w mniejszym stopniu w jądrze migdałowatym, podwzgórzu, jądrze półleżącym oraz rdzeniu kręgowym. Poza OUN występują w wątrobie, płucach, mięśniach gładkich, komórkach trzustki, śródbłonku naczyń krwionośnych, śródbłonku narządów płciowych oraz komórkach układu odpornościowego. Receptory CB2 występują w komórkach układu odpornościowego, takich jak makrofagi, neutrofile, monocyty, limfocyty B i T oraz komórki mikrogleju, a ponadto we włóknach

nerwowych skóry i keratynocytach, komórkach kości, takich jak osteoblasty, osteocyty, osteoklasty, w komórkach wątroby i komórkach wydzielania somatostatyny w trzustce. Obecność receptorów CB2 wykazano również w OUN w astrocytach oraz komórkach mikrogleju.

Endokannabinoidy są pochodnymi kwasu arachidonowego skoniugowanymi z etanoloaminą lub glicerolem. Najważniejsze z nich to: arachidonyletanolamid (*arachidonoyl ethanolamide*, AEA), znany też po nazwę anandamid, częściowy agonista receptorów CB oraz 2-arachidonoglicerol (*2-arachidonoylglycerol*, 2-AG), który wykazuje mniejsze powinowactwo do receptora CB1, ale jest jego całkowitym agonistą.

Najważniejsze kannabinoidy to tetrahydrokannabinol (*delta-9-tetrahydro-cannabinol*, Δ^9 -THC, THC) i kannabidiol (*cannabidiol*, CBD). THC jest częściowym agonistą CB1 i CB2. Wykazuje działanie psychoaktywne, przeciwbólowe, zwiotczające mięśnie i przeciwskurczowe, jak również przeciwzapalne i neuroprotektoryjne. CBD wywiera modulacyjny wpływ na efekty uboczne związane z THC, takie jak lęk czy tachykardia, ma także działanie przeciwbólowe (Costa i wsp., 2007), neuroprotektoryjne

(przeciwutleniacz), przeciwdrgawkowe i przeciwwymiotne. W 2005 roku wykazano, że CBD wykazuje aktywność agonistyczną w stosunku do receptora serotoninowego 5-HT_{1A}, co może leżeć u podstaw jego działania przeciwłękowego. W badaniach eksperymentalnych wykazano także, że CBD zmniejsza ryzyko udaru mózgu, poprawia funkcje poznawcze, oraz stwierdzono możliwy efekt przeciwdepresyjny w teście wymuszonego pływania. Wykazano również znaczącą redukcję częstotliwości napadów padaczkowych w efekcie stosowania CBD.

W niektórych badaniach wykazano, że marihuana medyczna może poprawiać sen oraz działać korzystnie w zespole stresu pourazowego. Kombinacja THC-CBD (Nabiximol/Sativex) okazała się skuteczna u pacjentów z bólem nowotworowym, u których nie uzyskano poprawy po opioidach. Krótkotrwałe stosowanie doustnych kannabinoidów może łagodzić objawy spastyczności u chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz nudności i wymioty wywołane chemioterapią.

Psychotropowe właściwości THC – mechanizm działania

THC stosowany w celach rekreacyjnych (*cannabis use disorder*, CUD) wywiera negatywny wpływ na funkcje poznawcze. Osoby zażywające marihuanę wykazują zaburzenia kodowania pamięci, a także przechowywania i wyszukiwania informacji (Solowij i wsp., 2011; Sagar i Gruber, 2019), a deficyty te są większe, jeśli zażywanie rozpoczyna się przed 16. rokiem życia (Schuster i wsp., 2016; Zuardi i wsp., 1982; Morgan i wsp., 2010; Muetzel i wsp., 2013; Prescott i wsp., 2011; Bolla i wsp., 2005).

Spośród neuroprzebiegów związanych z uzależnieniem dużo uwagi poświęca się układowi dopaminergicznemu związanemu z nagradzaniem, motywacją i zachowaniem ukierunkowanym na cel. Wśród osób zdrowych THC zwiększa uwalnianie dopaminy w prążkowiu, ale po długotrwałym stosowaniu w CUD dochodzi do zmniejszenia poziomu tego neuroprzebiegu. Mniejsze uwalnianie dopaminy w prążkowiu, do którego dochodzi u osób intensywnie używających kannabinoidów, wiąże się z zaburzeniami uwagi (van de Giessen i wsp., 2017; Borgan i wsp., 2019) oraz osłabieniem reakcji emocjonalnych (większą apatią) (Volkow i wsp., 2014). Zmniejszona aktywność układu dopaminergicznego w wielu obszarach mózgu, w tym w prążkowiu, została również wykazana z zastosowaniem metody pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), (Leroy i wsp., 2012). Zmniejszona aktywność tego układu odpowiada prawdopodobnie za objawy zespołu amotywacyjnego i objawy negatywnego afektu, charakterystycznych dla CUD.

W aspekcie anatomicznym u osób z CUD obserwuje się zaburzenie struktury i czynności kory oczodołowo-czołowej (*orbitofrontal cortex*, OFC) odpowiedzialnej za elastyczność poznawczą, ocenę sytuacji i podejmowanie

decyzji (O'Donnell i wsp., 2021; Guttman i wsp., 2018). Większe nasilenie uzależnienia, regularność oraz długotrwałość używania kannabinoidów związane są ze zmniejszoną objętością przyśrodkowej części OFC (Battistella i wsp., 2014; Chye i wsp., 2017), również u adolescentów. Zmniejszona objętość może dotyczyć również hipokampu, istotnego dla uczenia się i pamięci (Battistella i wsp., 2014; Chye i wsp., 2017). Nasilenie CUD wiąże się też ze zmniejszeniem objętości ciała migdałowatego (Cousijn i wsp., 2012; Koenders i wsp., 2017) – struktury związanej z regulacją emocji, a prawdopodobnie również z głodem narkotykowym i zachowaniami związanymi z poszukiwaniem narkotyków (Koob i Volkow, 2016).

Istnieją również obserwacje dotyczące wpływu THC na długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (*long-term potentiation*, LTP) w hipokampie, związane głównie z przekazywaniem glutaminergicznym. Wykazano, że przewlekła ekspozycja na THC zmniejsza reaktywność synaps glutaminergicznych warunkujących plastyczność synaptyczną. Mechanizmy te – działające w trakcie uzależnienia – ułatwiają przejście od początkowego zażywania do późniejszego uzależnienia od narkotyku. Osłabienie LTP utrzymuje się nawet po tygodniach od odstawienia THC (Ferland i Hurd, 2020).

Terapeutyczny i protekcyjny wpływ kannabinoidów w chorobach neurodegeneracyjnych

Choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD), choroba Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD), choroba Huntingtona (*Huntington's disease*, HD) oraz stwardnienie zanikowe boczne (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS), charakteryzują się postępującą utratą określonych subpopulacji neuronów oraz zaburzeniami w zakresie wielu neuroprzebiegów mózgowych. W chorobach tych występuje również patologiczna akumulacja białek (np. białka tau), upośledzenie układu lizosomalnego, ekscytotoksyczność, stres oksydacyjny (Huzard i wsp., 2021) i cechy stanu zapalnego układu nerwowego.

Układ endokannabinoidowy może modulować zjawiska związane z neurodegeneracją. Dzieje się tak za sprawą efektów zależnych od receptorów kannabinoidowych – aktywację receptorów kannabinoidowych typu 1 (CB1) powodującą normalizację przekazywania glutaminergicznego oraz zwiększenie autofagii, aktywację receptorów kannabinoidowych typu 2 (CB2) powodującą osłabienie cech zapalenia, a także redukcję stresu oksydacyjnego niezależną od receptorów kannabinoidowych.

Choroba Alzheimera (AD)

W patogenezie AD odgrywa rolę wiele czynników, w tym zwyrodnienie synaptyczne, defekty mitochondrialne i zwiększona produkcja reaktywnych form tlenu. Zmiany

neuropatologiczne w AD wywołują reakcję zapalną, w której komórki glejowe (astrocyty i mikroglej) stają się źródłem zwiększonej produkcji cytokin. Reakcja zapalna ma wpływ na agregację białek, zmienione neuroprzebieżnictwo oraz na produkcję innych neuromodulatorów, a zatem odgrywa rolę również w progresji AD.

W przebiegu AD układ endokannabinoidowy ulega istotnym zmianom – w zakresie stężenia anandamidu (AEA) i 2-arachidonoilglicerolu (2-AG), enzymów regulujących ich syntezę i rozkład oraz receptorów kannabinoidowych. W terapii kannabinoidami obserwowano znaczne zmniejszenie ilości receptorów CB1 w skrawkach tkanek pochodzących od osób z AD. Natomiast badanie *in vivo* przeprowadzone na 11 pacjentach z AD i 7 zdrowych ochotnikach – badanie z zastosowaniem znacznika PET dla receptorów CB1 – nie wykazało znaczących różnic w dostępności receptora CB1 w żadnym z badanych obszarów mózgu. W innych badaniach odnotowano nadczynność receptora CB1 we wczesnych stadiach AD i znaczny spadek jego aktywności w miarę postępu choroby, co sugeruje, że receptory CB1 mogą odgrywać rolę w progresji AD. Mogą one powodować modyfikację przetwarzania amyloidu w celu ochrony neuronów przed ryzykiem degeneracji lub tłumienia stanu zapalnego. Zmiany w AD dotyczą również zmian ekspresji receptorów CB2. Wykazano, że receptory CB2 są obecne jedynie w komórkach mikrogleju otaczających obszary płytek starczych zawierających amyloid (Ramírez i wsp., 2005). Odnotowano też znaczny spadek poziomu AEA, ale nie 2-AG, w korze mózgu. Spadek ten był skorelowany z gorszymi wynikami w testach neuropsychologicznych oceniających szybkość psychomotoryczną i zdolności językowe, ale nie z gęstością płytek amyloidowych lub hiperfosforylacją białka tau.

Z badań, które przeprowadzili He i wsp. (2020) oraz Hill i wsp. (2019), wynika, że w przypadku AD, a także w innych rodzajach otępienia, np. związanych z wirusem HIV, pojawia się nadmierne magazynowanie białek, co potęguje procesy zapalne (Sharman i wsp., 2019). Koneksyny są białkami budującymi elementy połączenia szczelinowego zwane koneksonami. Koneksyna 43 jest białkiem występującym w astrocytach, które to komórki mogą odgrywać rolę w procesach pamięciowych (Millington i wsp., 2014). Nieprawidłowości w zakresie tych białek powodują zaburzenia procesów poznawczych, m.in. w zakresie krótkotrwałej pamięci przestrzennej (*short-term spatial memory*) związanej z funkcją hipokampu. Badanie (He i wsp. 2020) również wykazuje istotne znaczenie koneksyn dla procesu prawidłowego uczenia się i pamięci, zależnych od procesu LTP. Kim i wsp. (2019) wskazali też na możliwy związek między stężeniem koneksyny 43 a zaburzeniami ciągłości w obrębie komórek glejowych, co może mieć znaczenie w procesach neurodegeneracji. Wykazano natomiast, że kannabinoidy normalizują dystrybucję koneksyny 43.

Jednym z głównych związków mających właściwości antyoksydacyjne w obrębie OUN jest zredukowana

forma glutationu (GSH) – uwalniana przez astrocyty. Białko beta-amyloidu stymuluje sekrecję GSH, a także ułatwia otwieranie półkanałów koneksonowych koneksyny 43 w celu uwalniania GSH. W początkowym stadium AD beta-amyloid może powodować wzrost uwalniania GSH z astrocytów, co zapewnia ochronę przed stresem oksydacyjnym. U pacjentów z AD stwierdza się wzrost ekspresji koneksyny 43 w obszarze korowym zawierającym płytki amyloidowe. Rola koneksyn w astrocytach w zakresie czynności poznawczych jest dwojaka. W stężeniu fizjologicznym sprzyjają one procesom pamięciowym, natomiast patologicznie zwiększona ekspresja koneksyn z nadmierną aktywacją astrocytów może powodować uszkodzenie neuronów i pogorszenie funkcji poznawczych.

W badaniu Galán-Ganga i wsp. (2021) w modelu mysim zaobserwowano zależny od białka tau wzrost ekspresji receptora CB2 w neuronach hipokampu. Występował on już we wczesnym stadium patologii, a abłacja tego receptora powodowała ochronę przed neurodegeneracją. Tak więc neurony z nagromadzonym białkiem tau indukują ekspresję receptora CB2, i wspierają tym samym neurodegenerację. Zjawisko to potwierdzono w badaniach pośmiertnych pacjentów z AD.

W badaniach klinicznych wykazano, że po stosowaniu kannabinoidów u pacjentów z AD poprawa funkcjonowania obejmuje m.in. polepszenie snu i łaknienia oraz zmniejszenie dysregulacji emocjonalnej przejawiającej się irytacją, apatią, agresją czy pobudzeniem (Bartoli i wsp., 2021; Ashton i wsp., 2005), jak również zaburzeniem procesów pamięciowych (Bińkowska i Brzezicka, 2020). U pacjentów w zaawansowanym stadium AD, którzy otrzymywali przez kilka tygodni analog Δ^9 -THC (nabilon lub dronabinol) wykazano istotne zmniejszenie pobudzenia oraz agresji (uprzednio stosowane leki przeciwpsychotyczne i przeciwłękowe były mało skuteczne), a także przyrost masy ciała u osób wcześniej cierpiących na brak łaknienia. Podczas leczenia Δ^9 -THC pacjentów z AD nie obserwowano istotnych objawów ubocznych, poza niewielką euforią, sennością lub zmęczeniem (van den Elsen i wsp., 2015; van den Elsen i wsp., 2017).

Choroba Parkinsona (PD)

W badaniu eksperymentalnym dotyczącym modelu 6-OHDA choroby Parkinsona (PD) wykazano, że THC i CBD mogą odgrywać rolę neuroprotekcyjną – poprzez zmniejszanie ubytku neuronów dopaminergicznych; sam CBD zwiększał natomiast stężenie dopaminy w prądkowiu. Nie wykazano wpływu na ekspresję receptorów CB1 i CB2 (Patricio i wsp., 2020).

Wykazano, że terapia kannabinoidami u chorych z PD przynosiła poprawę w zakresie nastroju i snu, jak również funkcji motorycznych i jakości życia. Autorzy wskazywali ponadto, że terapia kannabinoidami PD w zakresie wpływu na objawy niemotoryczne może być uznana za

najlepszą w obrębie tzw. medycyny niekonwencjonalnej (*complementary and alternative medicine*, CAM). W randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem placebo stwierdzono, że u osób, u których zastosowano CBD w dawce 300 mg, nasilenie objawów – oceniane przy pomocy kwestionariusza choroby Parkinsona (Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39) – było korzystniejsze w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Lepsze wyniki w zakresie ogólnego samopoczucia oraz funkcjonowania ocenianego skalą czynności życia codziennego (Activities of Daily Living, ADL) uzyskano również przy stosowaniu zarówno 300 mg, jak i 75 mg CBD – w porównaniu z placebo.

Choroba Huntingtona (HD)

Choroba Huntingtona (HD) jest dziedzicznym zaburzeniem spowodowanym mutacjami w genie kodującym białko regulatorowe huntingtynę (Blázquez i wsp., 2011; Laprairie i wsp., 2014; Ross i wsp., 2017; Rüb i wsp., 2016; Zuccato i Cattaneo, 2014). Terapie farmakologiczne pacjentów z HD sprowadzają się głównie do redukcji częstotliwości ruchów płasawicznych (tetrabenazyna), (Sampaio i wsp., 2014).

W badaniach eksperymentalnych wykazano pozytywne wyniki stosowania kannabinoidów w szerokim spektrum zwierzęcych modeli HD (Sagredo i wsp., 2012). Agonista receptora kannabinoidowego chronił neurony prądkowia w modelu uszkodzenia ekscytotoksycznego wywołanego kwasem chinolinowym (Pintor i wsp., 2006). Aktywacja receptora CB1 wiązała się ze zmniejszeniem utraty neuronów prądkowia, podczas gdy degeneracja prądkowia była nasiloną u myszy z genetycznym niedoborem receptorów CB1 (Blázquez i wsp., 2011). Ablacja genetyczna receptora CB1 w innym modelu transgenicznym HD dała analogiczne wyniki (Mievis i wsp., 2011). Korzystne działanie w HD wywiera również aktywacja receptora CB2 – oddziałuje ona na stany zapalne i wspiera aktywację mikrogleju w różnych modelach HD. Podawanie niskich dawek nieselektywnego syntetycznego agonisty kannabinoidowego zapobiegało rozwojowi deficytów motorycznych i utracie neuronów projekcyjnych prądkowia, chociaż w badaniu nie określono, czy te efekty były zależne od receptorów CB1 i/lub CB2 (Pietropaolo i wsp., 2015).

Saft i wsp. (2018) dodawali kannabinoidy do stosowanego leczenia siedmiu chorym z HD i stwierdzili poprawę w zakresie objawów ruchowych, głównie dystonii, co przekładało się na polepszenie współpracy w zakresie

opieki, poprawę chodu i umiejętności motorycznych oraz przyrost masy ciała.

Stwardnienie boczne zanikowe (ALS)

Stwardnienie boczne zanikowe (ALS) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, dotykającą głównie górne i dolne neurony motoryczne, prowadzącą do atrofi i paraliżu mięśni (Hardiman i wsp., 2011; Al-Chalabi i Hardiman, 2013). Około 20% pacjentów ma dziedziczną postać ALS, która jest związana z mutacjami w genach kodujących enzym antyoksydacyjny – dysmutazę ponadtlenkową-1 (SOD-1), (Hardiman i wsp., 2011; Renton i wsp., 2011).

W badaniach na powyższym modelu zwierzęcym zaobserwowano podwyższone poziomy stężenia endokannabinoidów AEA i 2-AG w rdzeniu kręgowym (Witting i wsp., 2004; Bilsland i wsp., 2006; Stella, 2014). Zwiększone poziomy 2-AG w rdzeniu kręgowym zostały zinterpretowane jako endogenna odpowiedź ochronna. Postawiono hipotezę, zgodnie z którą hamowanie enzymów inaktywujących endokannabinoidy może mieć działanie neuroprotektoryjne w ALS (Pasquarelli i wsp., 2017). Może temu służyć zastosowanie agonistów receptora CB1, ale także podniesienie poziomu endokannabinoidów za pomocą inhibitorów ich rozkładu, takich jak hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych (*fatty acid amide hydrolase*, FAAH). Stymulacja receptora CB1 może się również przyczynić do osłabienia uszkodzeń ekscytotoksycznych (De Lago i wsp., 2015). Badanie na nowym transgenicznym modelu ALS u myszy wykazało, że aktywacja receptorów CB2 poprawiała motorykę, wspierała neurony ruchowe kręgosłupa i osłabiała reaktywność glejową (Espejo-Porras i wsp., 2019). Aktywacja receptora CB1 również zmniejszyła reaktywność gleju, jednak w mniejszym stopniu (Espejo-Porras i wsp., 2019).

Badań klinicznych z zastosowaniem kannabinoidów w ALS dotychczas nie prowadzono.

Podsumowanie

W niniejszym artykule przedstawiono możliwości terapeutycznego działania kannabinoidów w chorobach neurodegeneracyjnych. Wyniki badań, głównie eksperymentalnych, a także klinicznych mogą wskazywać na ich korzystny wpływ powodujący redukcję niektórych objawów tych chorób (Costa, 2007). Rezultaty te stanowią obiecujące przesłanki wymagające dalszych badań. ■

Author declares no conflict of interest and financial support. / Autorka deklaruje brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment, and time. *Nat. Rev. Neurol.* 2013; 9: 617–28.
- Ashton CH, Moore PB, Gallagher P, Young AH. Cannabinoids in bipolar affective disorder: A review and discussion of their therapeutic potential. *Journal of Psychopharmacology* 2005; 19(3): 293–300.
- Bartoli F, Riboldi I, Bachi B, Calabrese A, Moretti F, Crocamo C, Carrà G. Efficacy of Cannabidiol for Δ -9-Tetrahydrocannabinol-Induced Psychotic Symptoms, Schizophrenia, and Cannabis Use Disorders: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10(6), 1303.
- Battistella G, Fornari E, Annoni J-M, Chtioui H, Dao K, Fabritius *et al.* Long-Term Effects of Cannabis on Brain Structure. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(9): 2041–2048.
- Bilsland LG, Dick JRT, Pryce G, Petrosino S, Di Marzo V, Baker D *et al.* Increasing cannabinoid levels by pharmacological and genetic manipulation delay disease progression in SOD1 mice. *FASEB J.* 2006; 20: 1003–5.
- Bińkowska A, Brzezicka A. Wpływ marihuany na aktywność elektryczną mózgu. *Kosmos* 2020; 69(1): 219–232.
- Blázquez C, Chiarlone A, Sagredo O, Aguado T, Pazos MR, Resel E *i wsp.* Loss of striatal type 1 cannabinoid receptors is a key pathogenic factor in Huntington's disease. *Brain* 2011; 134: 119–36.
- Bolla K, Eldreth D, Matochik J, Cadet J. Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *NeuroImage* 2005; 26(2): 480–492.
- Borgan F, Beck K, Butler E, McCutcheon R, Veronese M, Vernon A, Howes OD. The effects of cannabinoid 1 receptor compounds on memory: A meta-analysis and systematic review across species. *Psychopharmacology* 2019; 236(11): 3257–3270.
- Chye Y, Solowij N, Suo C, Batalla A, Cousijn J, Goudriaan AE. *et al.* Orbitofrontal and caudate volumes in cannabis users: A multi-site mega-analysis comparing dependent versus non-dependent users. *Psychopharmacology* 2017; 234(13): 1985–1995.
- Costa B, Trovato AE, Comelli F, Giagnoni G, Colleoni M. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology* 2007; 556(1–3): 75–83.
- Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Grey matter alterations associated with cannabis use: Results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *NeuroImage* 2012; 59(4): 3845–3851.
- van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes R-J, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB *et al.* Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology* 2015; 84: 2338–2346.
- van den Elsen GA, Tobben L, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Marijnissen RM *et al.* Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. *J. Psychopharmacol.* 2017; 31: 184–191.
- Espejo-Porras F, García-Toscano L, Rodríguez-Cueto C, Santos-García I, de Lago E, Fernandez-Ruiz J. Targeting glial cannabinoid CB2 receptors to delay the progression of the pathological phenotype in TDP-43 (A315T) transgenic mice, a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Br. J. Pharmacol* 2019; 176(10): 1585–1600.
- van de Giessen E, Weinstein JJ, Cassidy CM, Haney M, Dong Z, Ghazzaoui R. *et al.* Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Molecular Psychiatry* 2017; 22(1): 68–75.
- Ferland J-MN, Hurd YL. Deconstructing the neurobiology of cannabis use disorder. *Nature Neuroscience* 2020; 23(5), 600–610.
- Galán-Ganga M, Rodríguez-Cueto C, Merchán-Rubira J, Hernández F, Ávila J, Posada-Ayala M, Lanciego JL, Luengo E, Lopez MG, Rábano A, Fernández-Ruiz J, Lastres-Becker I. Cannabinoid receptor CB2 ablation protects against TAU induced neurodegeneration. *Acta Neuropathologica Communications* 2021; 9(1): 90.
- Guttman Z, Moeller SJ, London ED. Neural underpinnings of maladaptive decision-making in addictions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2018; 164: 84–98.
- Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 639–649.
- He J-T, Li X-Y, Yang L, Zhao X. Astroglial connexins and cognition: Memory formation or deterioration? *Bioscience Reports* 2020; 40(1), BSR20193510.
- Hill KP, Palastro MD, George TP. Therapeutic cannabis use in 2018: Where do we stand? *The Lancet Psychiatry* 2019; 6(2): 88–89.
- Huzard D, Rappeneau V, Meijer OC, Touma C, Arango-Lievano, M., Garabedian, MJ., Jeanneteau, F. Experience and activity-dependent control of glucocorticoid receptors during the stress response in large-scale brain networks. *Stress* 2021; 24(2): 130–153.
- Kim SH, Yang JW, Kim KH, Kim JU, Yook TH. A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease-Focusing on CBD, THC. *Journal of Pharmacopuncture* 2019; 22(4): 225–230.
- Koenders L, Lorenzetti V, de Haan L, Suo C, Vingerhoets W, van den Brink W. *et al.* Longitudinal study of hippocampal volumes in heavy cannabis users. *Journal of Psychopharmacology* 2017; 31(8): 1027–1034.
- Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry* 2016; 3(8), 760–773.
- de Lago E, FR-J, Moreno-Martet M, Espejo-Porras F. Endocannabinoids and amyotrophic lateral sclerosis, in: Fattore L. (Ed.), *Cannabinoids in Neurologic and Mental Disease*, Elsevier 2015: 99–124.
- Laprairie RB, Warford JR, S. Hutchings S, Robertson GS, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. The cytokine and endocannabinoid systems are co-regulated by NF- κ B p65/RelA in cell culture and transgenic mouse models of Huntington's disease and in striatal tissue from Huntington's disease patients. *J. Neuroimmunol.* 2014; 267: 61–72.
- Leroy C, Karila L, Martinot J-L, Lukasiewicz M, Duchesnay E, Comtat C *et al.* Striatal and extrastriatal dopamine transporter in cannabis and tobacco addiction: A high-resolution

- PET study: DAT availability in addictions. *Addiction Biology* 2012; 17(6): 981–990.
30. Mievis S, Blum D, Ledent C. Worsening of Huntington disease phenotype in CB1 receptor knockout mice. *Neurobiol. Dis.* 2011; 42: 524–9.
 31. Millington C, Sonogo S, Karunaweera N, Rangel A, Aldrich-Wright JR, Campbell IL *et al.* Chronic Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: New Perspectives on Animal Models and Promising Candidate Drugs. *BioMed Research International* 2014; 2014: 1–10.
 32. Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol Attenuates the Appetitive Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Humans Smoking Their Chosen Cannabis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(9): 1879–1885.
 33. Muetzel RL, Marjańska M, Collins PF, Becker MP, Valabrègue R, Auerbach EJ *et al.* In vivo 1H magnetic resonance spectroscopy in young-adult daily marijuana users. *NeuroImage: Clinical* 2013; 2: 581–589.
 34. O'Donnell BF, Skosnik PD, Hetrick WP, Fridberg DJ. Decision Making and Impulsivity in Young Adult Cannabis Users. *Frontiers in Psychology* 2021; 12.
 35. Pasquarelli N, Engelskirchen M, Hanselmann J, Endres S, Porazik C, Bayer H., *et al.* Evaluation of monoacylglycerol lipase as a therapeutic target in a transgenic mouse model of ALS. *Neuropharmacology* 2017; 124: 157–169.
 36. Patricio F, Morales-Andrade AA, Patricio-Martínez A, Limón ID. Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease. *Frontiers in Pharmacology* 2020; 11.
 37. Pietropaolo S, Bellocchio L, Ruiz-Calvo A, Cabanas M, Du, M, Guzmán M *et al.* Chronic cannabinoid receptor stimulation selectively prevents motor impairments in a mouse model of Huntington's disease. *Neuropharmacology* 2015; 89: 368–74.
 38. Pintor A, Tebano MT, Martire A, Grieco R, Galluzzo M, Scattoni ML *et al.* The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212–2 attenuates the effects induced by quinolinic acid in the rat striatum. *Neuropharmacology* 2006; 51: 1004–12.
 39. Prescott AP, Locatelli AE, Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA. Neurochemical alterations in adolescent chronic marijuana smokers: A proton MRS study. *NeuroImage* 2011; 57(1): 69–75.
 40. Ramírez BG, Blázquez C, Gómez del Pulgar T, Guzmán M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J. Neurosci.* 2005; 25: 1904–13.
 41. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR *et al.* A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS – FTD. *Neuron.* 2011; 72: 257–268.
 42. Ross CA, Kronenbuerger M, Duan W, Margolis RL. Mechanisms underlying neurodegeneration in Huntington disease: applications to novel disease-modifying therapies. *Handb. Clin. Neurol.* 2017; 144: 15–28.
 43. Rüb U, Seidel K, Heinsen H, Vonsattel JP, den Dunnen WF, Korf HW, Huntington's disease (HD): the neuropathology of a multisystem neurodegenerative disorder of the human brain. *Brain Pathol.* 2016; 26: 726–740.
 44. Saft C, Djamshidian A, Heim B, Seppi K. Cannabinoids for Treatment of Dystonia in Huntington's Disease. 7.
 45. Sagar KA, Gruber SA. Interactions between recreational cannabis use and cognitive function: Lessons from functional magnetic resonance imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2019; 1451(1): 42–70.
 46. Sagredo O, Pazos MR, Valdeolivas S, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoids: novel medicines for the treatment of Huntington's disease. *Recent Pat. CNS Drug Discov* 2012; 7 41–8.
 47. Sampaio C, Borowsky B, Reilmann R. Clinical trials in Huntington's disease: Interventions in early clinical development and newer methodological approaches. *Mov. Disord.* 2014; 29: 1419–28.
 48. Schuster RM, Hoepfner SS, Evins AE, Gilman JM. Early onset marijuana use is associated with learning inefficiencies. *Neuropsychology* 2016; 30(4): 405–415.
 49. Sharman MJ, Verdile G, Kirubakaran S, Parenti C, Singh A, Watt G, Karl T, Chang D, Li CG, Münch G. Targeting Inflammatory Pathways in Alzheimer's Disease: A Focus on Natural Products and Phytomedicines. *CNS Drugs* 2019; 33(5): 457–480.
 50. Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PCL, Lubman DI, Yücel M. Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology* 2011; 216(1): 131–144.
 51. Stella N. Genetic rescue of CB1 receptors on medium spiny neurons prevents loss of excitatory striatal synapses but not motor impairment in HD mice. *Neurobiol. Dis.* 2014; 71: 140–50.
 52. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(23): 2219–2227.
 53. Witting A, Weydt P, Hong S, Klot M, Moller T, Stella N. Endocannabinoids accumulate in spinal cord of SOD1 G93A transgenic mice. *J. Neurochem.* 2004; 89: 1555–7.
 54. Zuccato C, Cattaneo E. Huntington's disease. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014; 220: 357–409.
 55. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. *Psychopharmacology C Springer-Verlag* 1982; 76: 245–250.