



“Cannabinoides como agentes neuroprotectores”

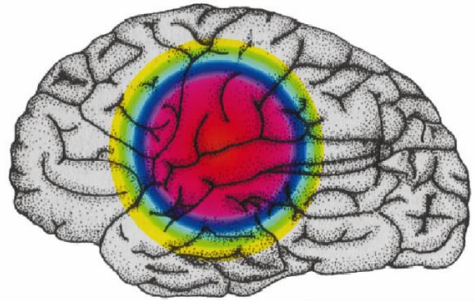
Laboratorio de Mecanismos de Neurodegeneración y Neuroprotección.
Departamento de Neuroquímica, IIBCE
Montevideo, Uruguay



Carolina Echeverry, PhD
caroliecheverry@gmail.com

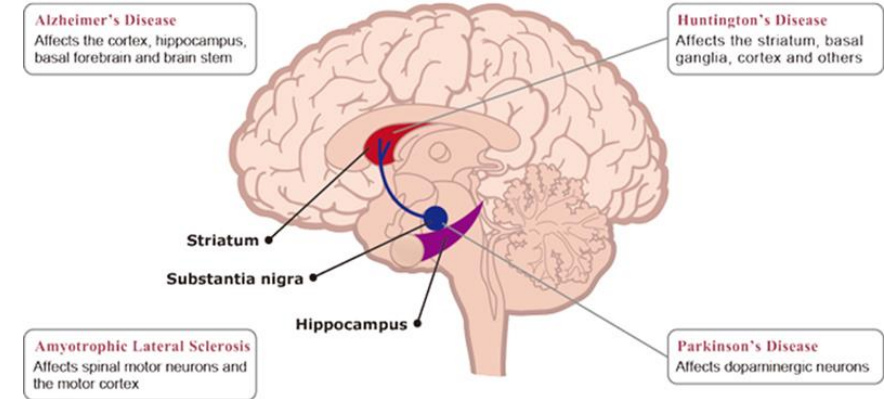
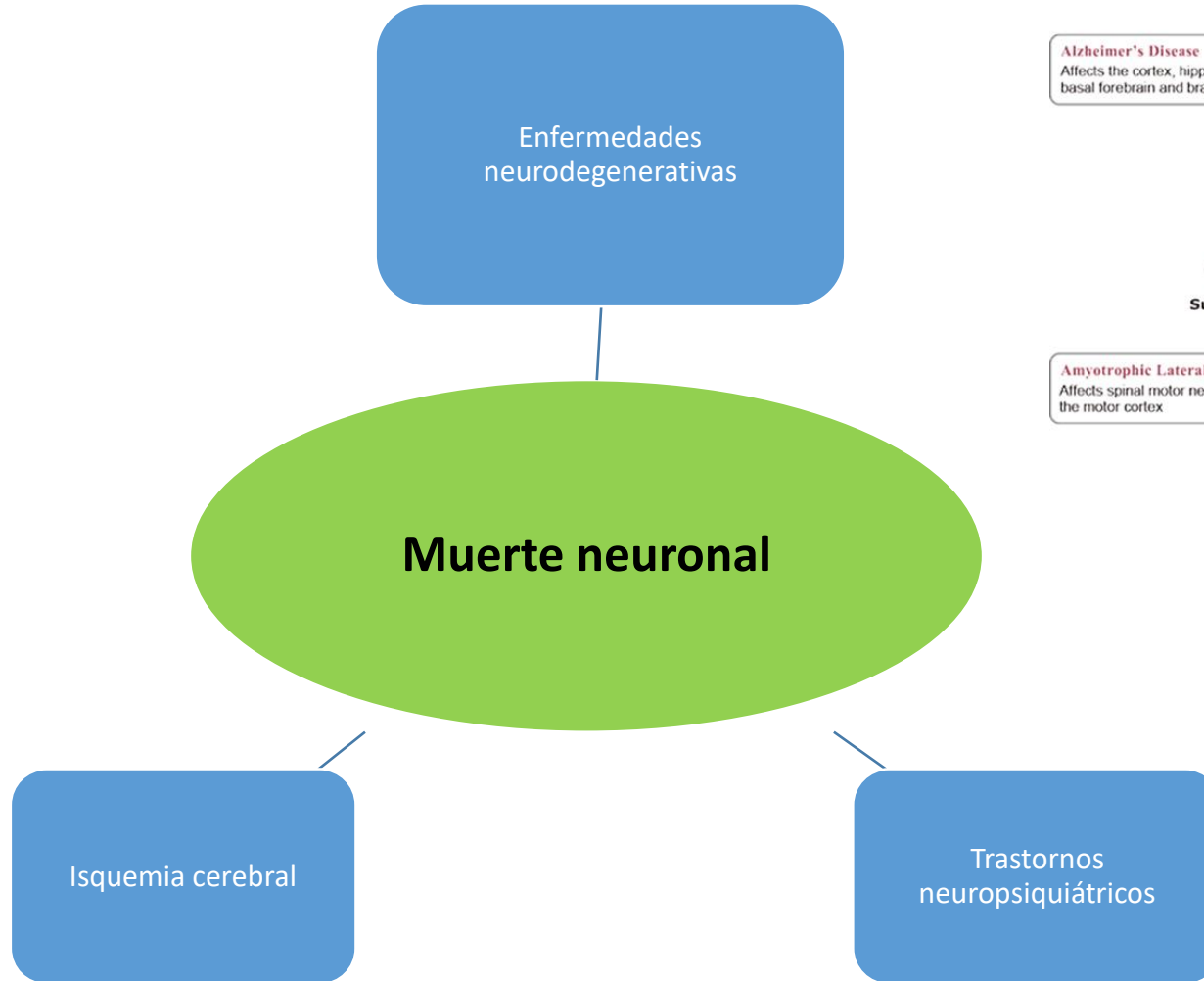
NEUROPROTECCIÓN

Terapias dirigidas a prevenir o limitar la muerte neuronal involucrada en diversas patologías



trends in Neurosciences

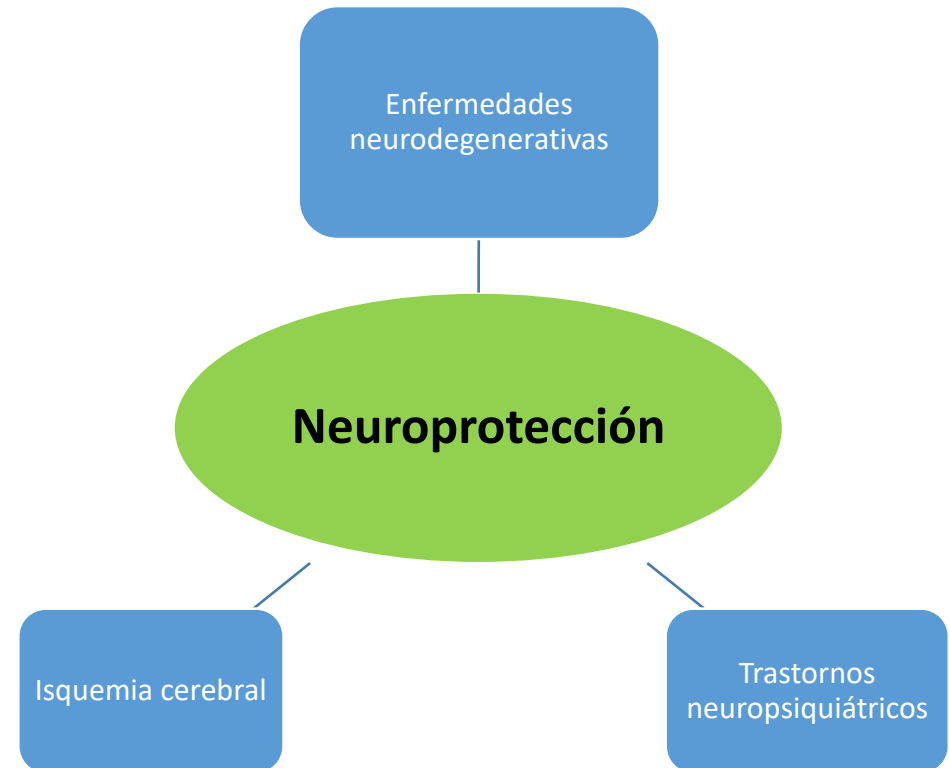
Morphology	Biochemistry
Infarction	Ionic failure Anoxic depolarization Glucose use ↓ Glutamate release Glucose use ↑
Inflammation and apoptosis	Protein synthesis ↓ Acidosis Oxygen extraction ↑ Selective gene expression



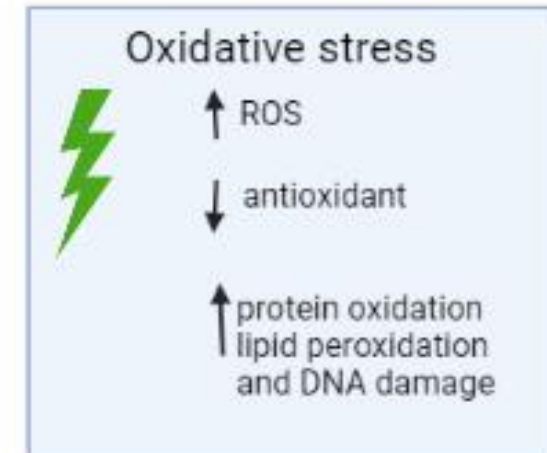
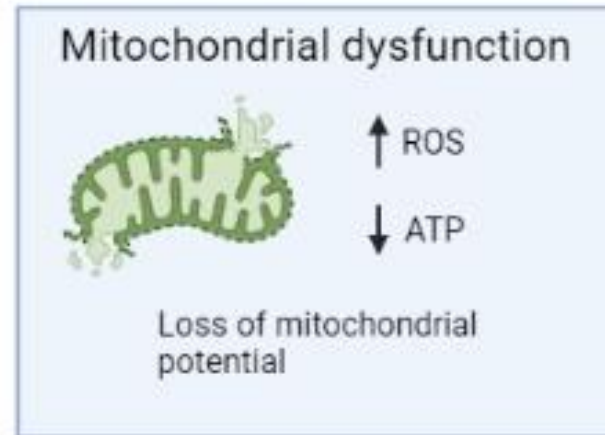
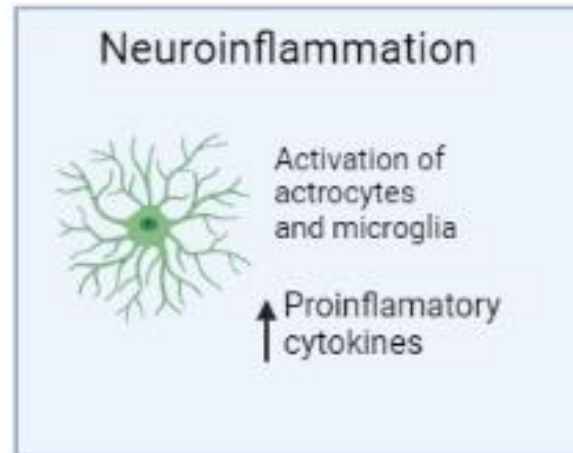
Estrategias Terapéuticas

Búsqueda de Agentes neuroprotectores como nuevos fármacos o como complemento a los tratamientos convencionales

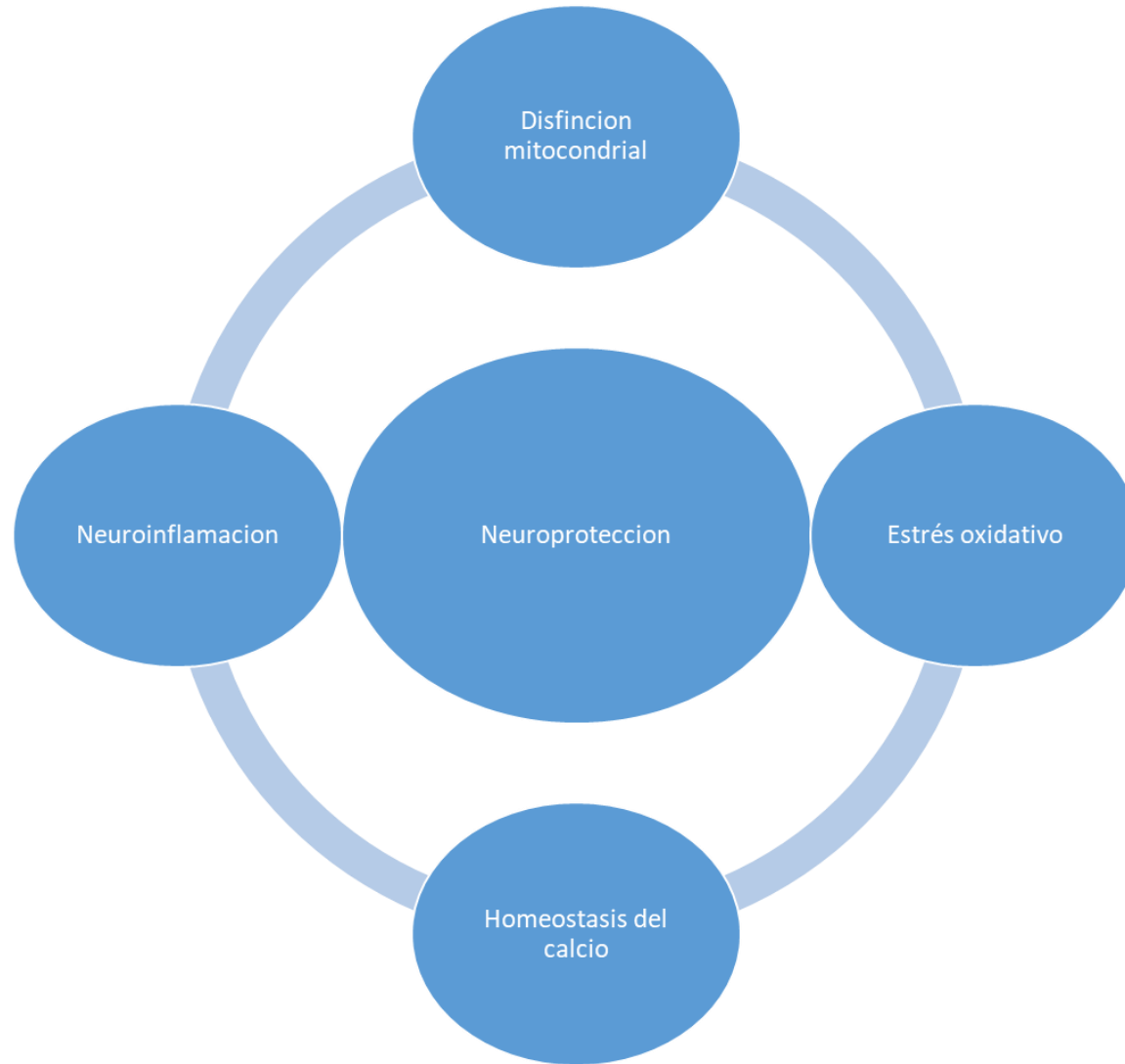
- Muchas de las terapias farmacológicas disponibles no son efectivas, resistencia al tratamiento de algunos pacientes, efectos secundarios severos, retraso en la aparición del efecto terapéutico



- ✓ Aunque la etiología de las enfermedades neurológicas es diferente, todas comparten eventos bioquímicos similares que conducen a una alteración funcional y posterior muerte neuronal.



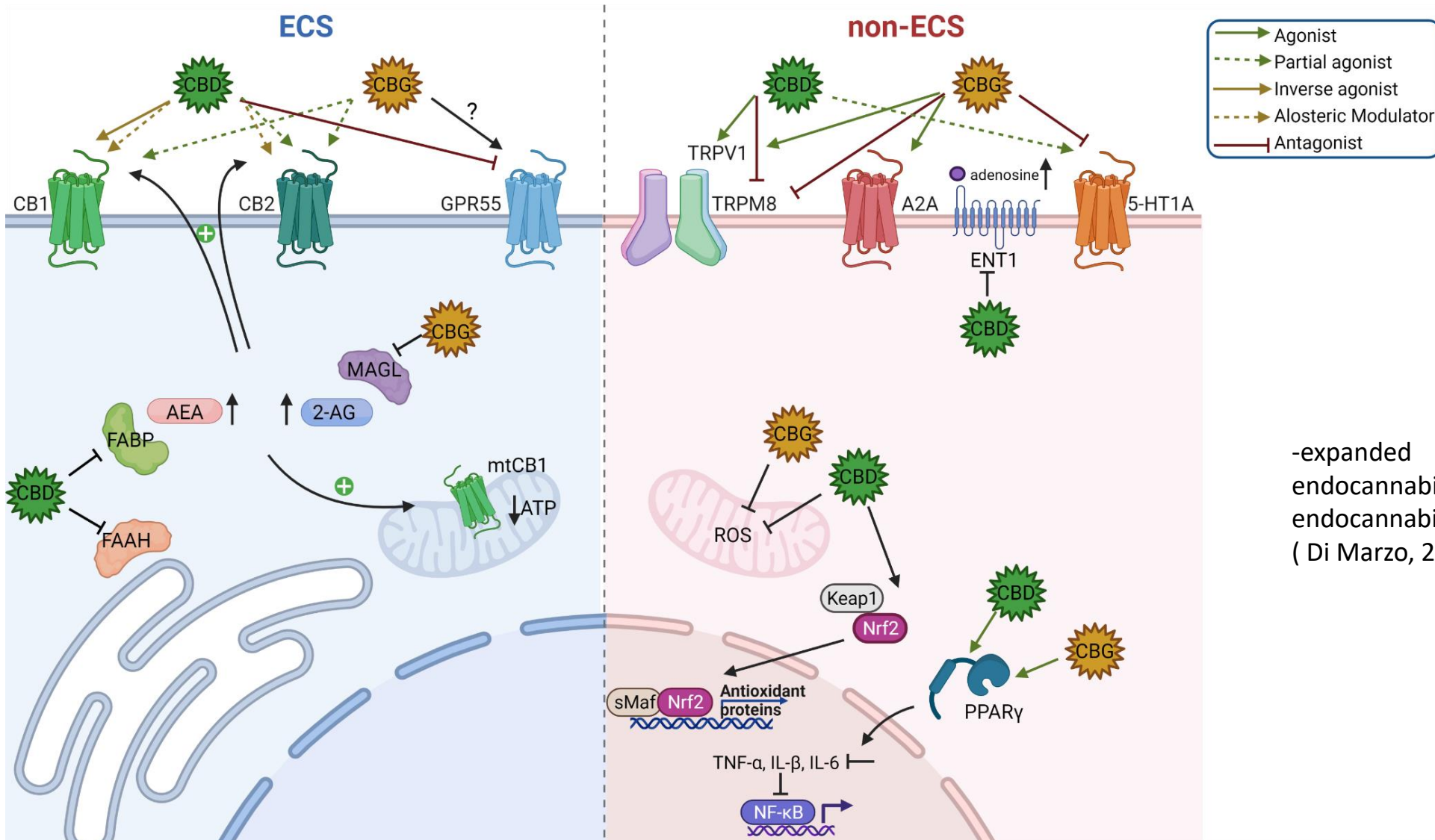
Tratamiento neuroprotector debería necesariamente plantearse como una estrategia
POLIFARMACOLÓGICA



Agentes de amplio espectro capaces de limitar a la vez la mayoría de los distintos factores citotóxicos, o usando combinaciones de agentes más selectivos.

Fitocannabinoides como neuroprotectores

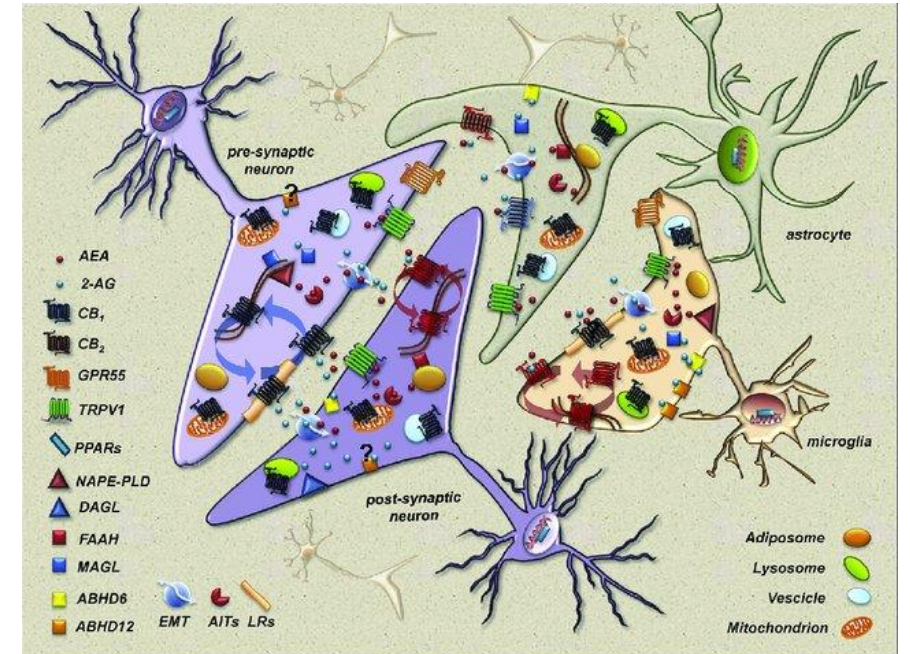
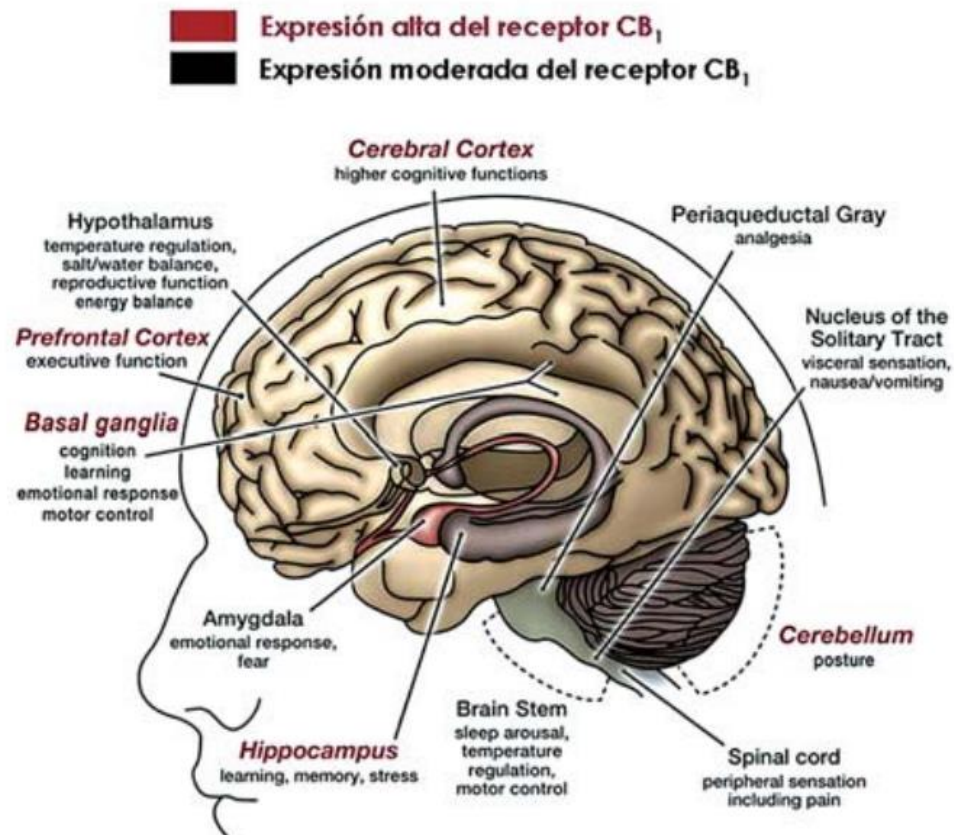
1. Presentan un amplio espectro de acción: dentro y fuera del sistema endocannabinoide (ECS)



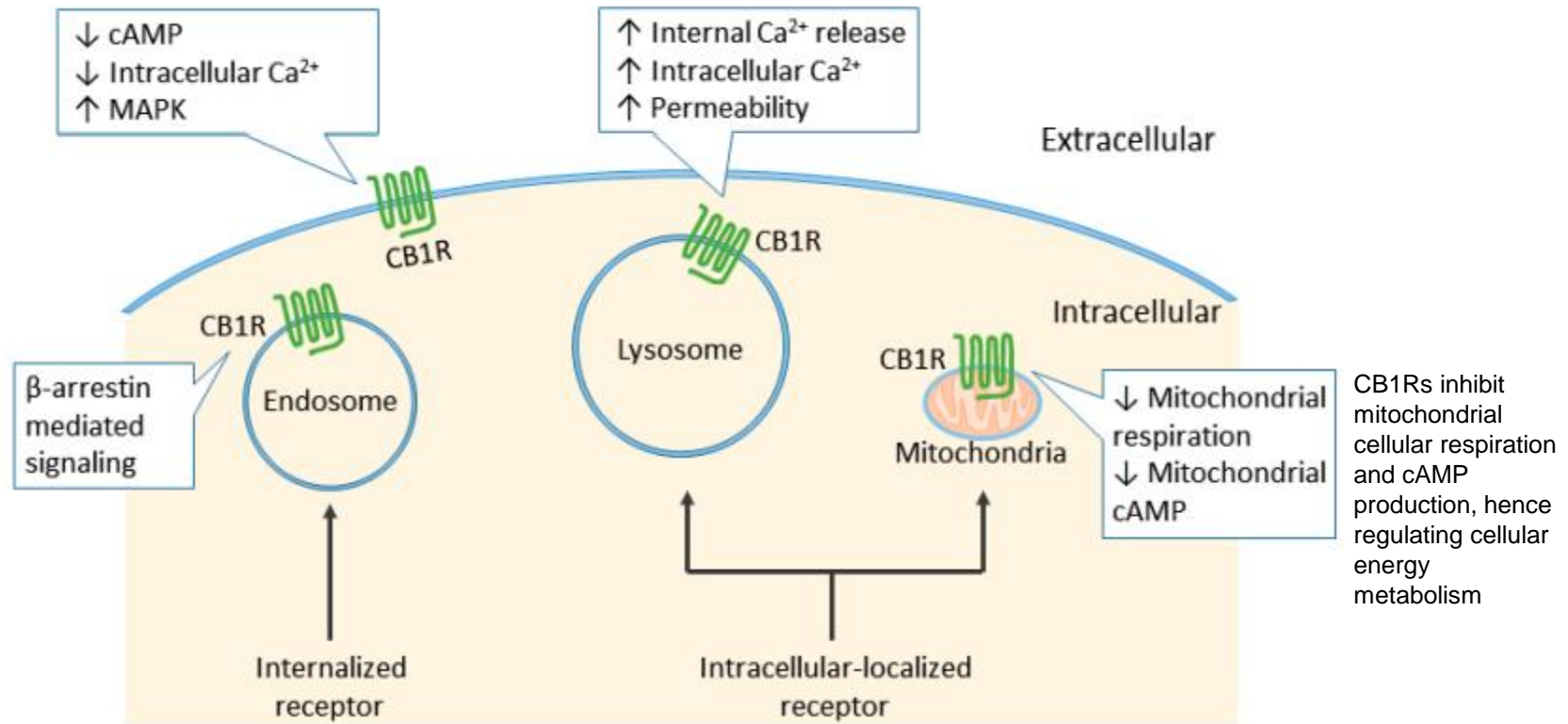
-expanded endocannabinoid system-endocannabinoidome. (Di Marzo, 2019)

Fitocannabinoides como neuroprotectores

2. La ubicación de esos posibles blancos de acción

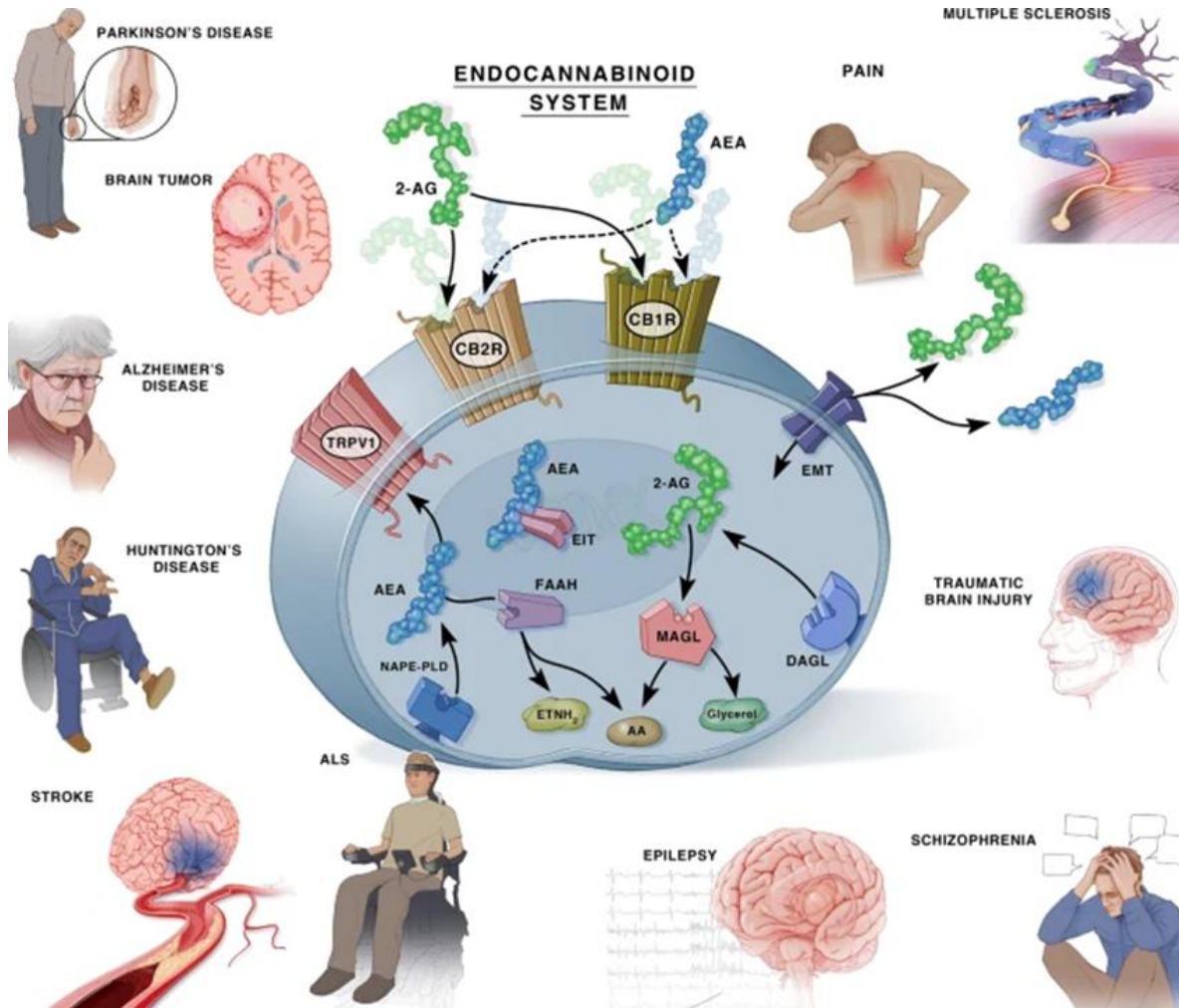


CB1-Rs: localización intracelular



- la distribución típica de CB1-R es en la membrana plasmática. Sin embargo, hay localización intracelular, todavía apenas se conoce las funciones que estos receptores controlan por ej. por la internalización de los receptores, o **en mitocondrias**, Piomelli, 2014 Vallee y cols., 2014 **(una posible conexión con las acciones neuroprotectoras de cannabinoides)**

Fitocannabinoides como neuroprotectores



3. Evidencias sugieren que ciertos componentes del SeCB están desregulados en varias neuropatologías

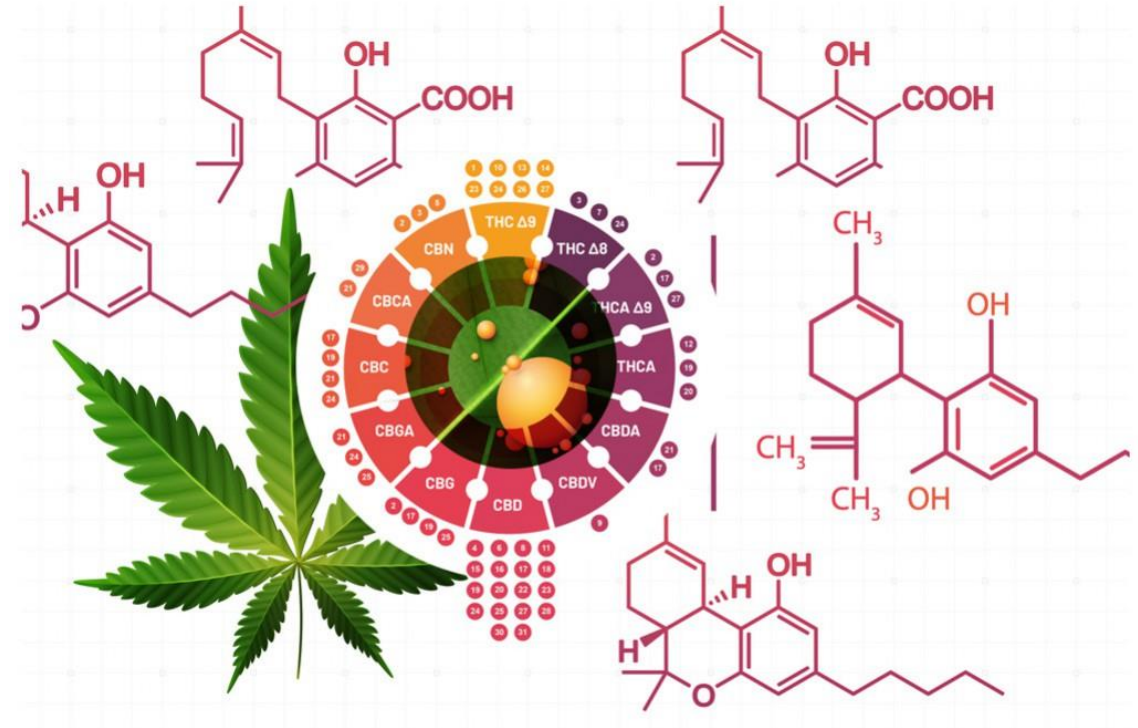


Potencial de los fitocannabinoides para actuar como nuevos agentes terapéuticos en trastornos del SNC



Agentes Neuroprotectores

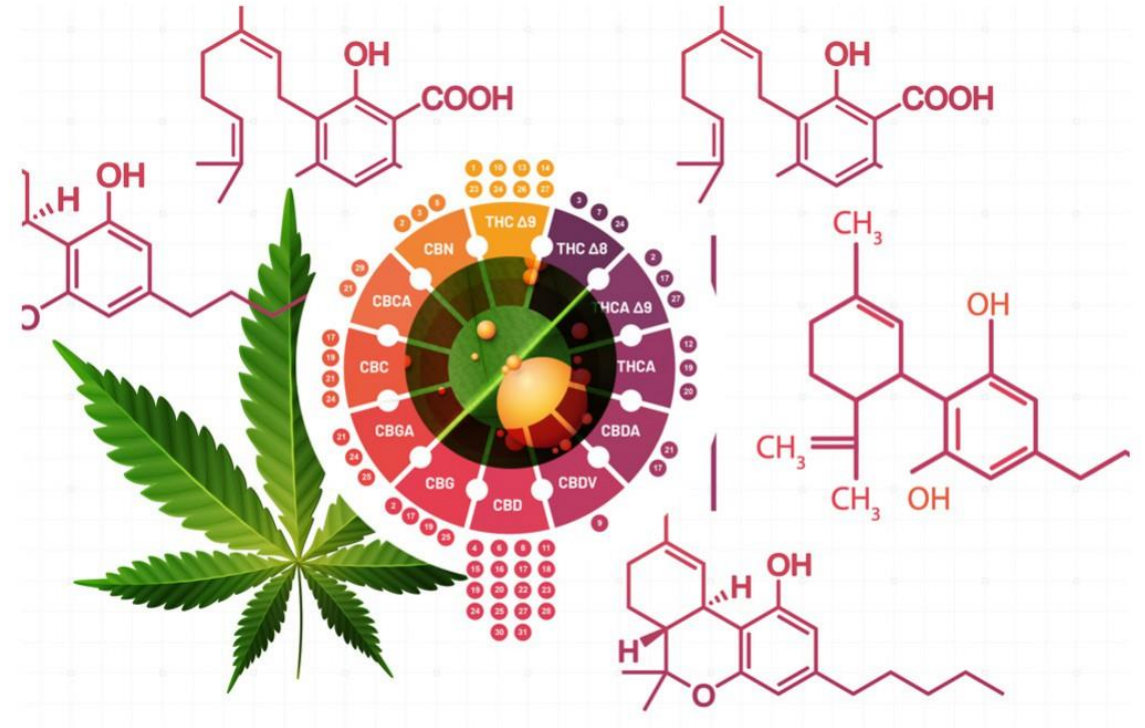
- ✓ Fitocannabinoides aislados
- ✓ Combinación de fitocannabinoides
- ✓ Extractos derivados de Cannabis:
 - Producto médico Full-spectrum
 - Producto médico de CBD purificado





Agentes Neuroprotectores

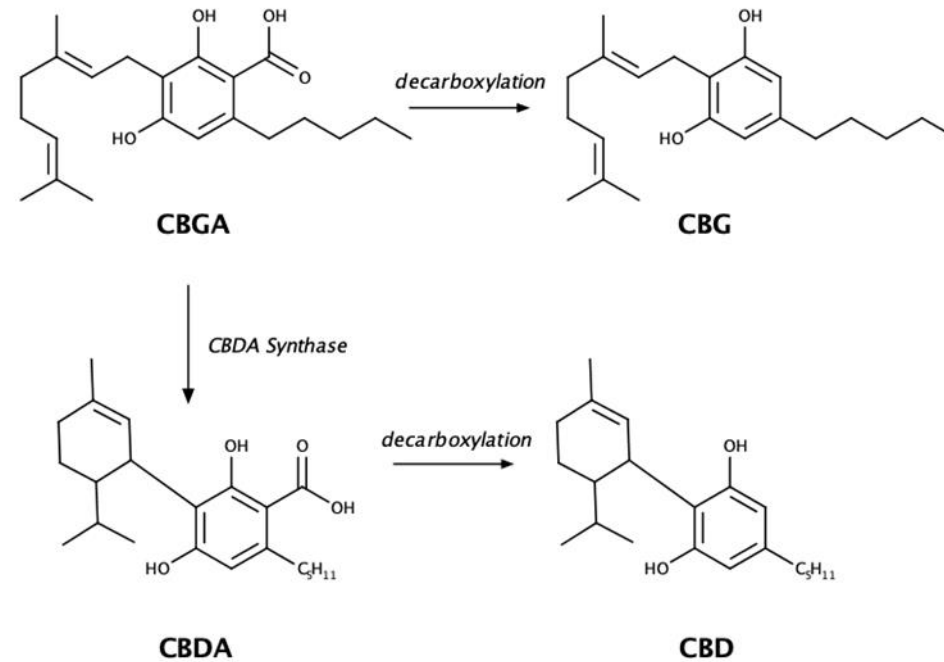
- ✓ Fitocannabinoides aislados
- ✓ Combinación de fitocannabinoides
- ✓ Extractos derivados de Cannabis:
 - Producto médico Full-spectrum
 - Producto médico de CBD purificado





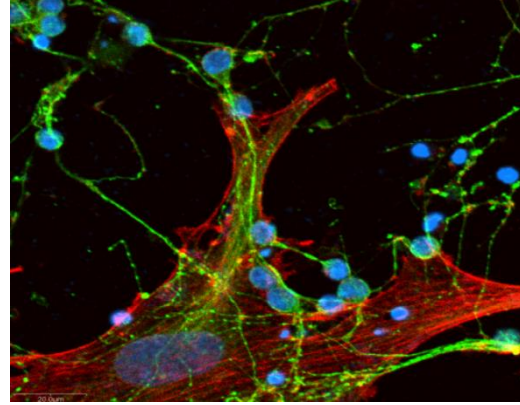
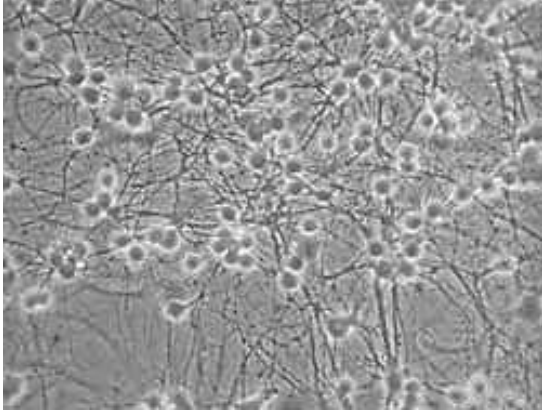
A Comparative In Vitro Study of the Neuroprotective Effect Induced by Cannabidiol, Cannabigerol, and Their Respective Acid Forms: Relevance of the 5-HT_{1A} Receptors

Carolina Echeverry¹ · Giselle Prunell¹ · Camila Narbondo¹ · Verónica Sánchez de Medina² · Xavier Nadal³ · Miguel Reyes-Parada^{4,5} · Cecilia Scorza⁶

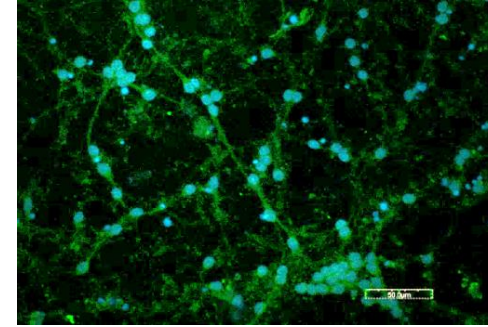


Diseño Experimental:

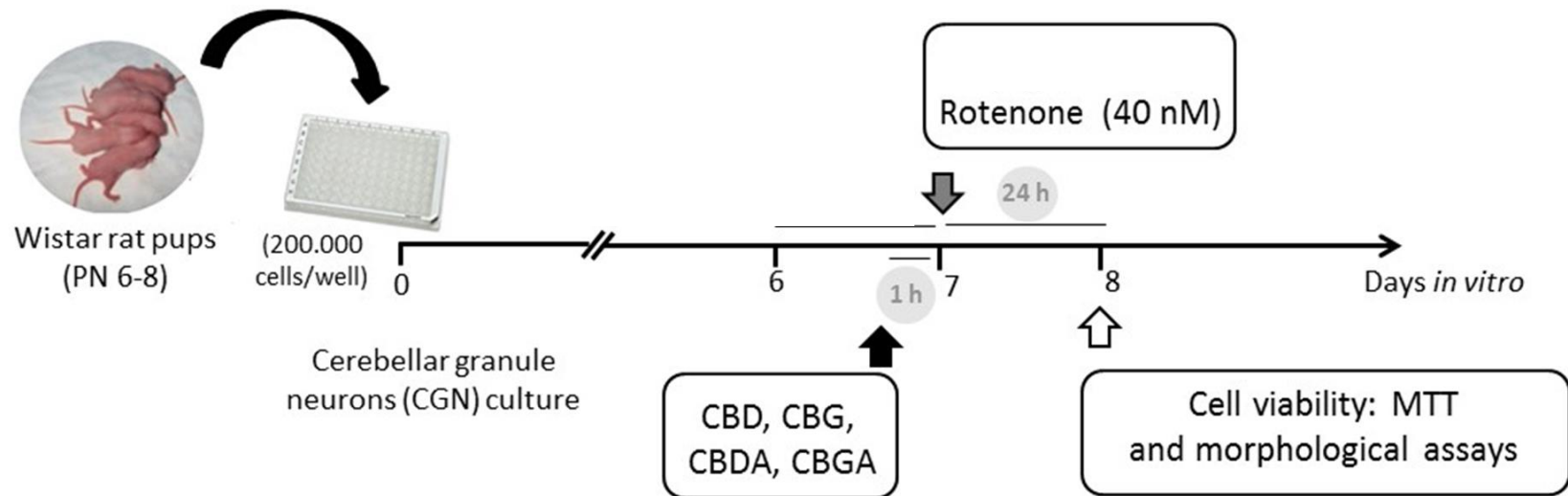
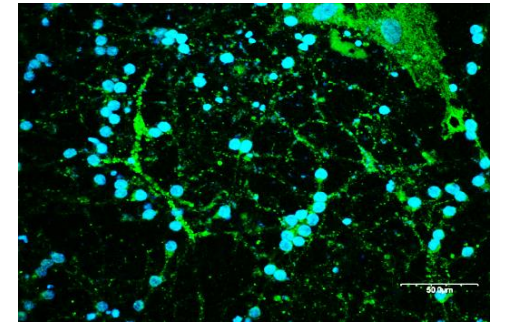
- Cultivo primario de neuronas granulares de cerebelo.



CB1/Hoechst

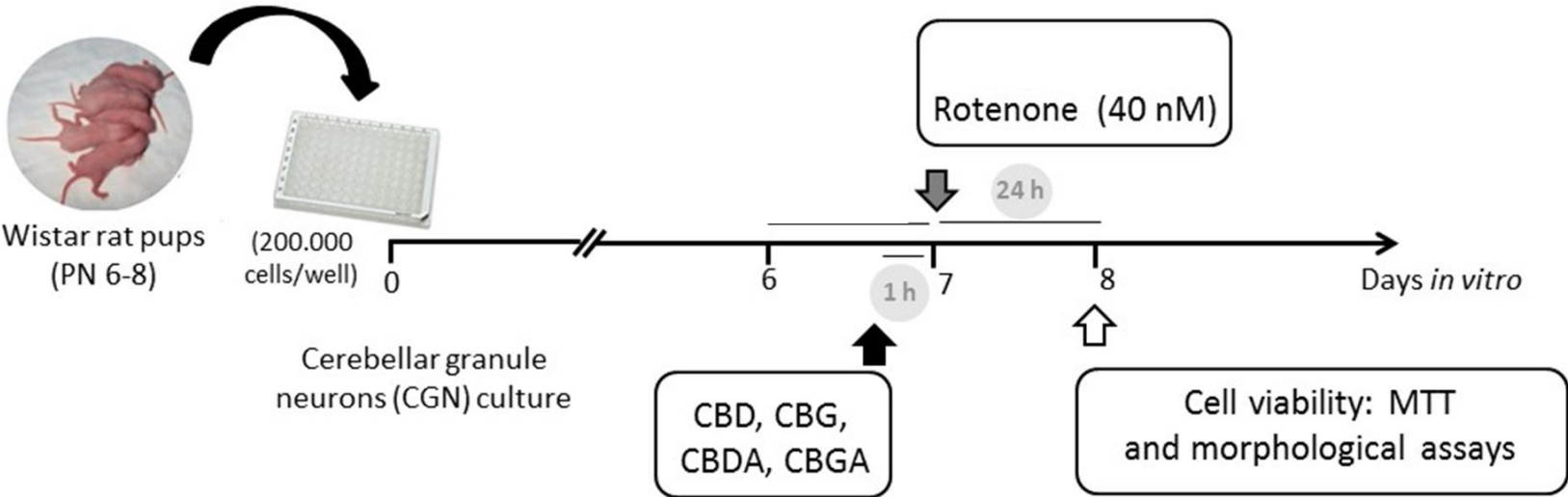
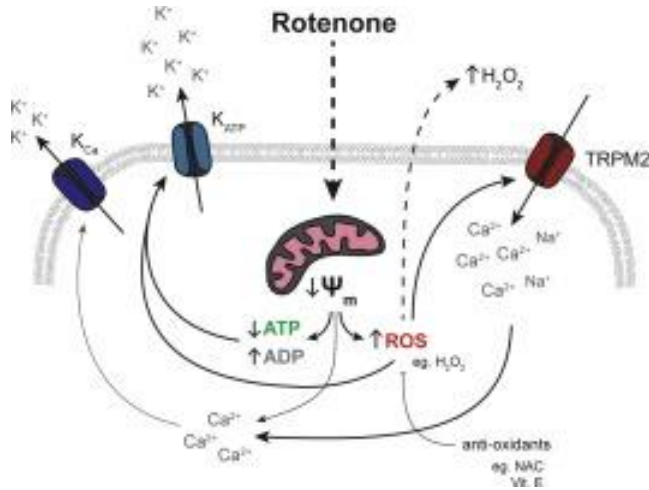


CB2/Hoechst



Diseño Experimental:

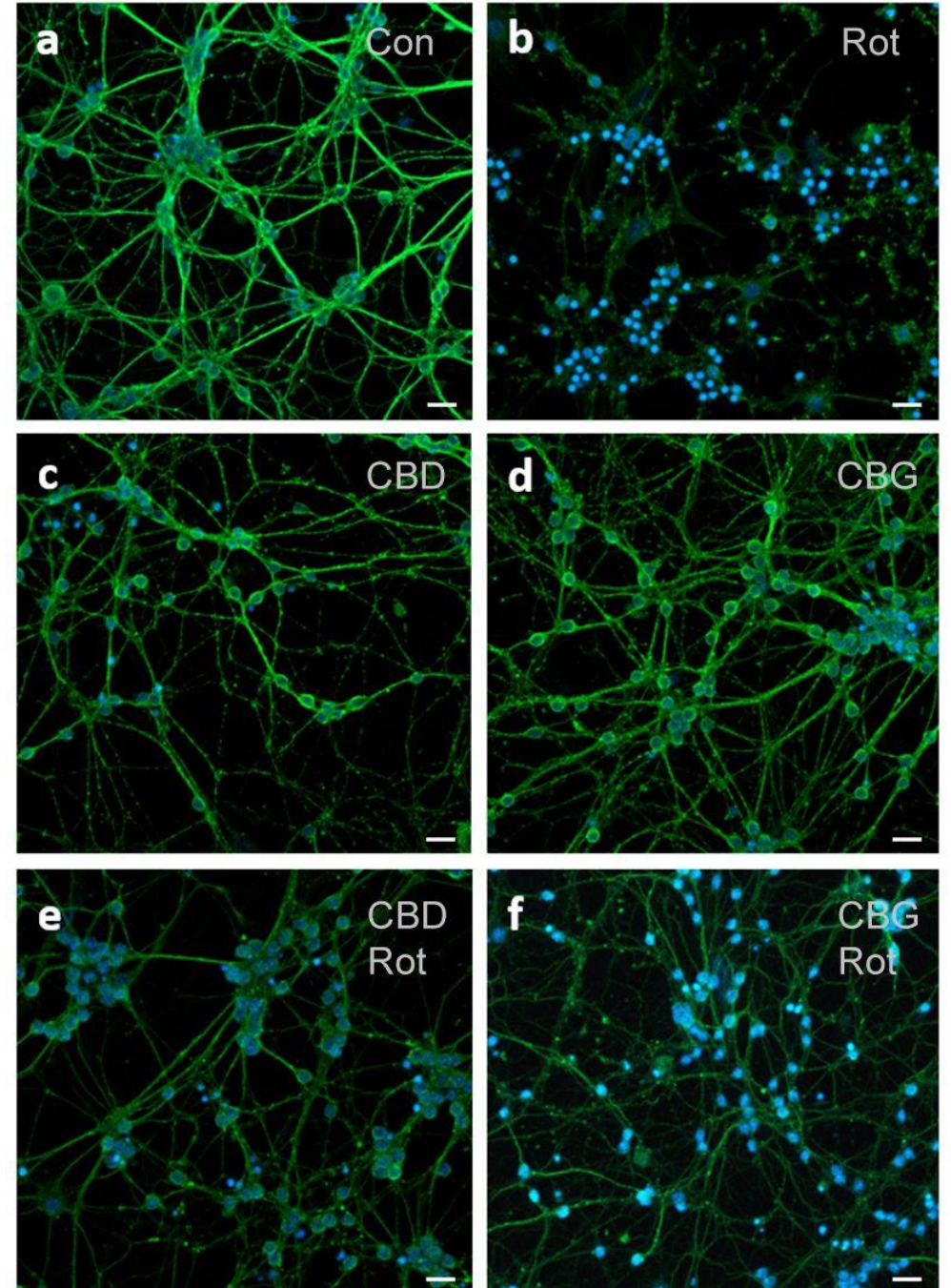
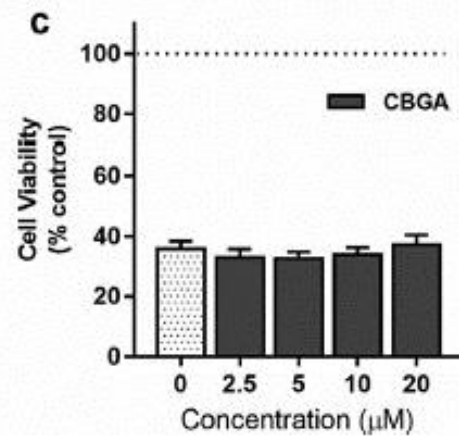
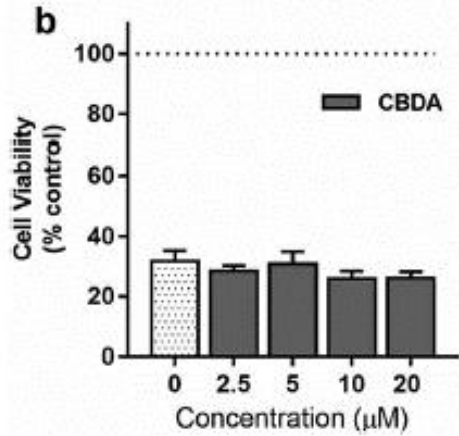
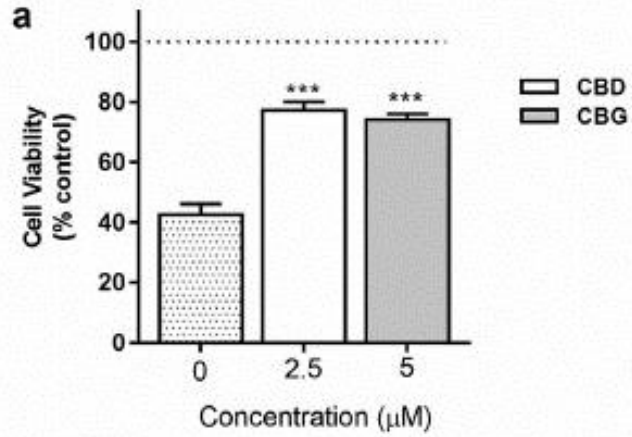
Disfunción mitocondrial: Rotenona



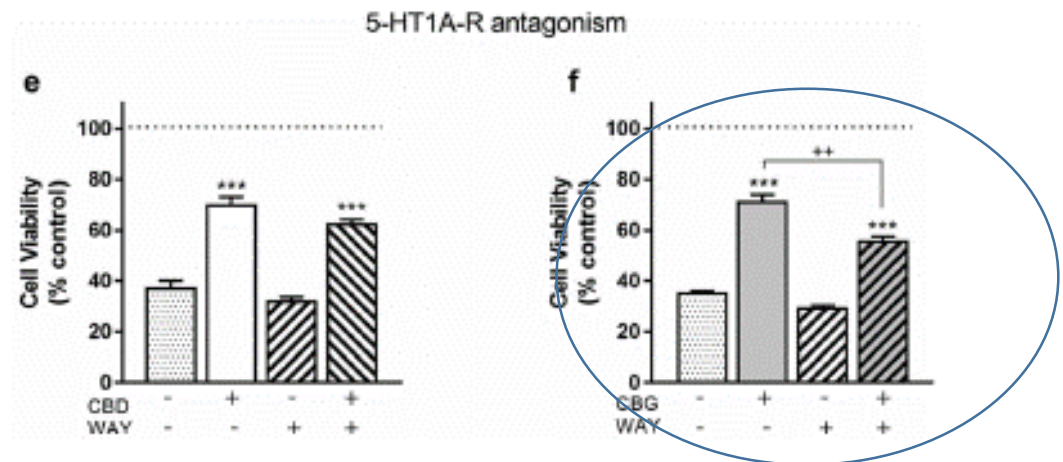
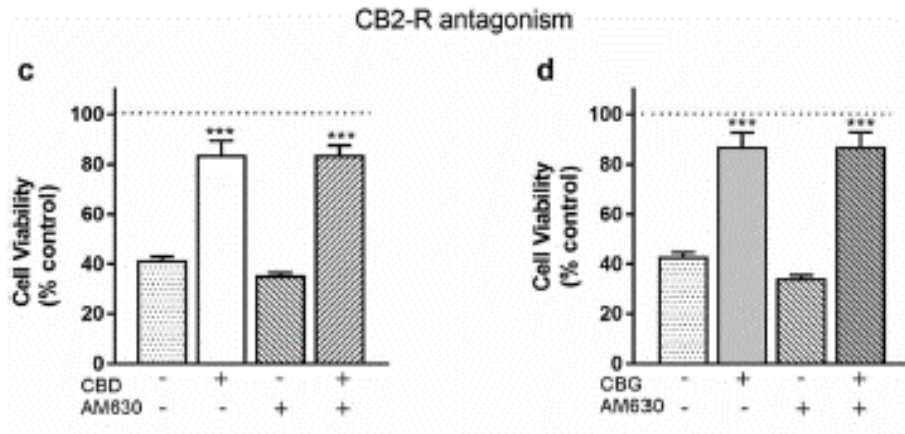
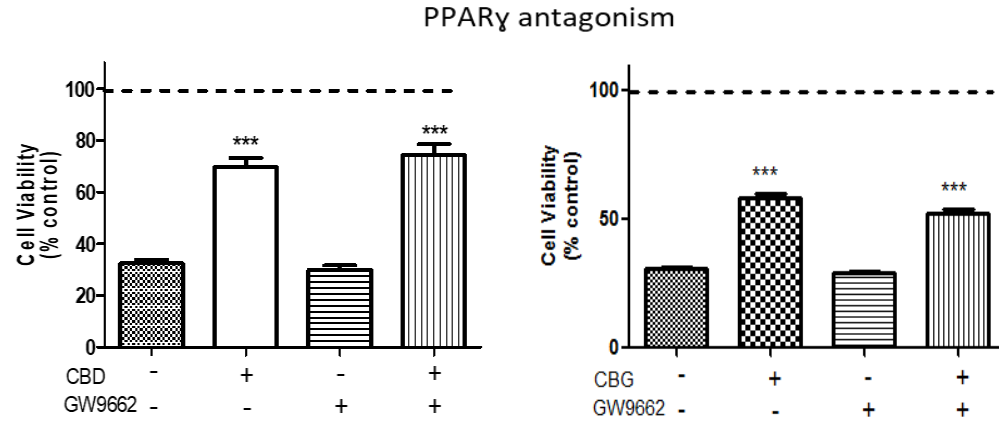
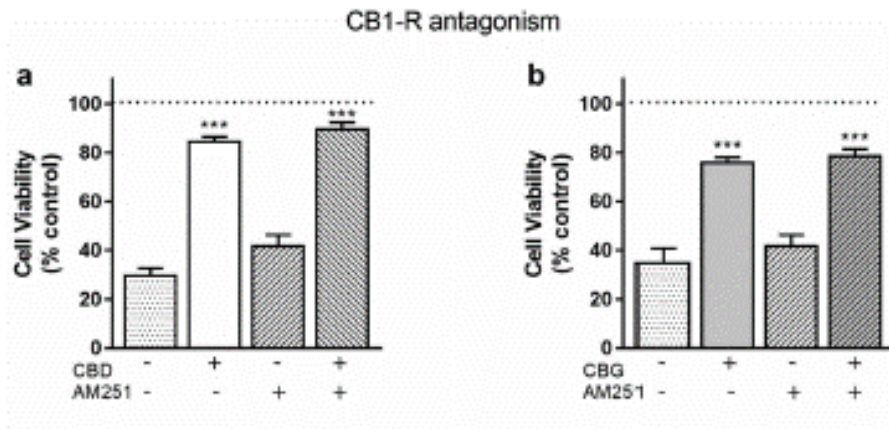
Neuroprotection assay against rotenone

Tubulina/Hoechst

Cannabinoids neuroprotection - rotenone (1 h)



Mecanismos de acción frente a rotenona



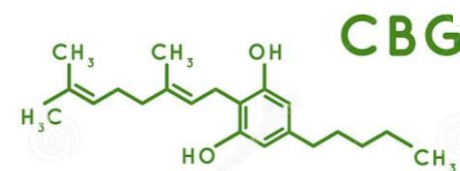
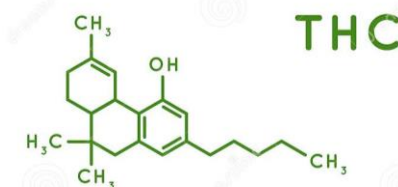
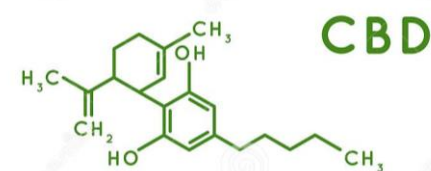
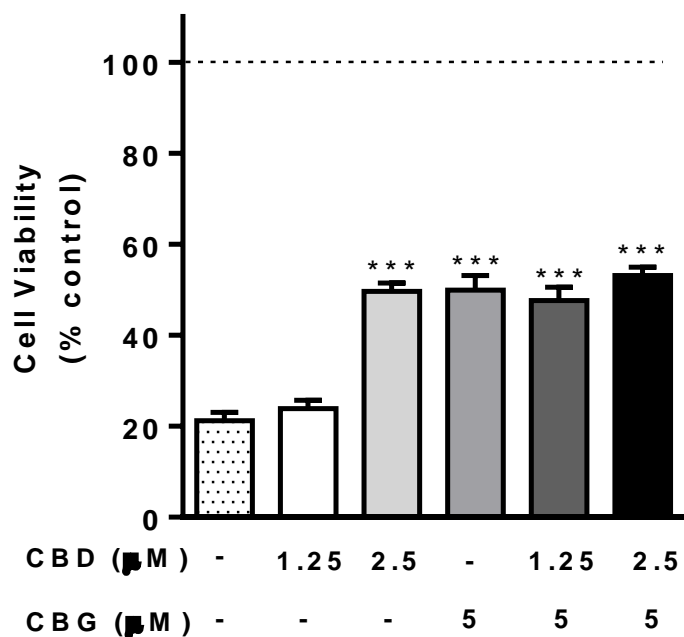


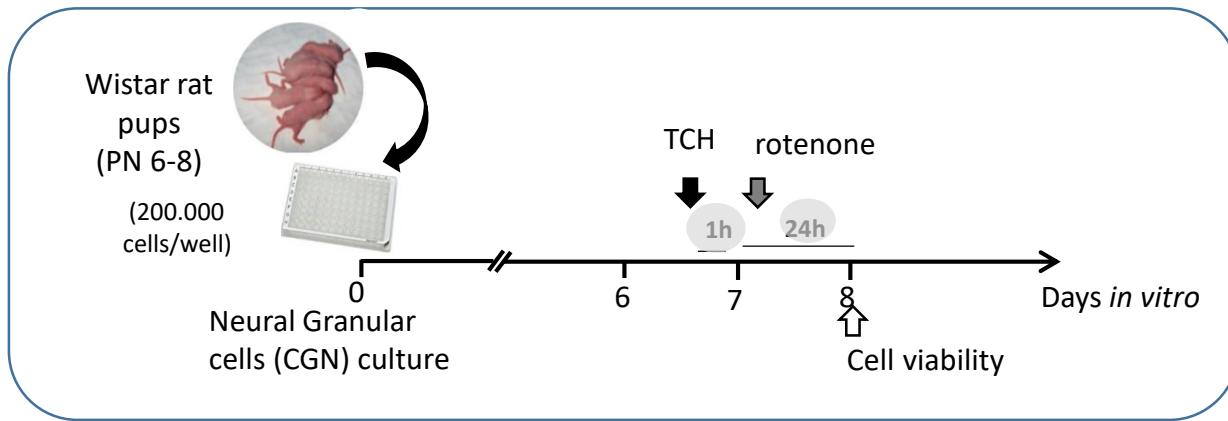
Neuroprotective agents

- ✓ Fitocannabinoides aislados
- ✓ Combinación de fitocannabinoides
- ✓ Extractos derivados de Cannabis:
 - Producto médico Full-spectrum
 - Producto médico de CBD purificado

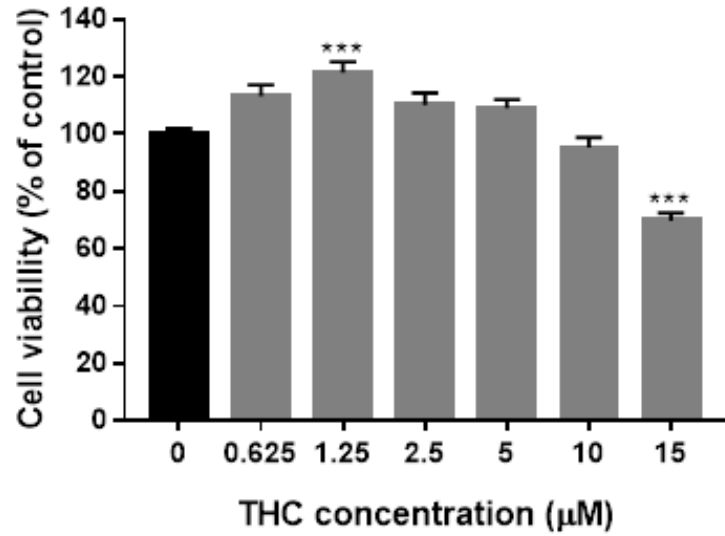


Dado que el efecto neuroprotector de CBD y CBG es independiente de CB1-R y CB2-R, su combinación con THC podría potenciar sus efectos

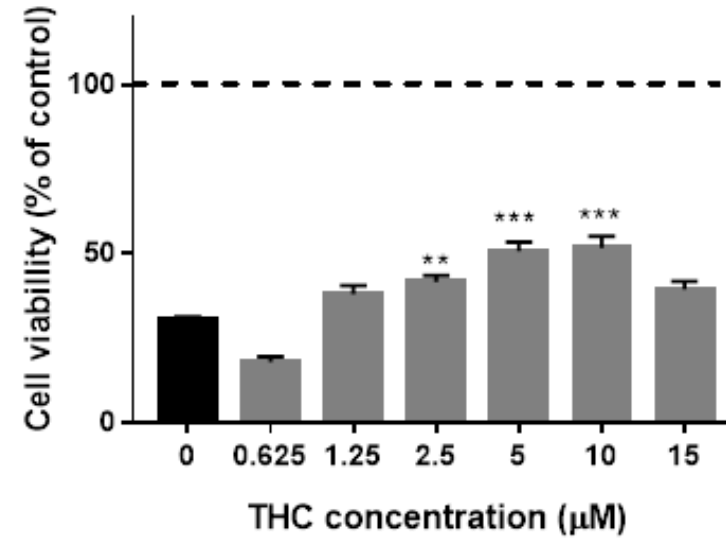


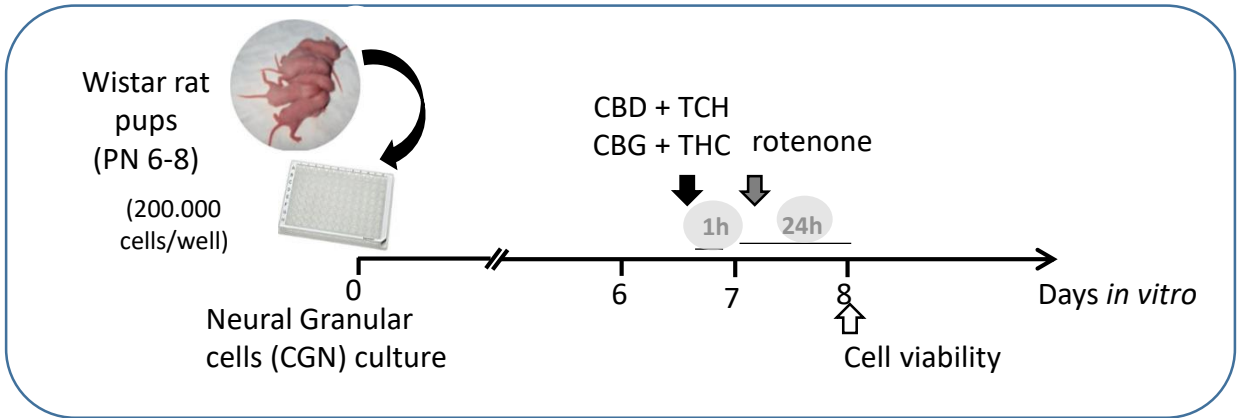


THC neurotoxicity

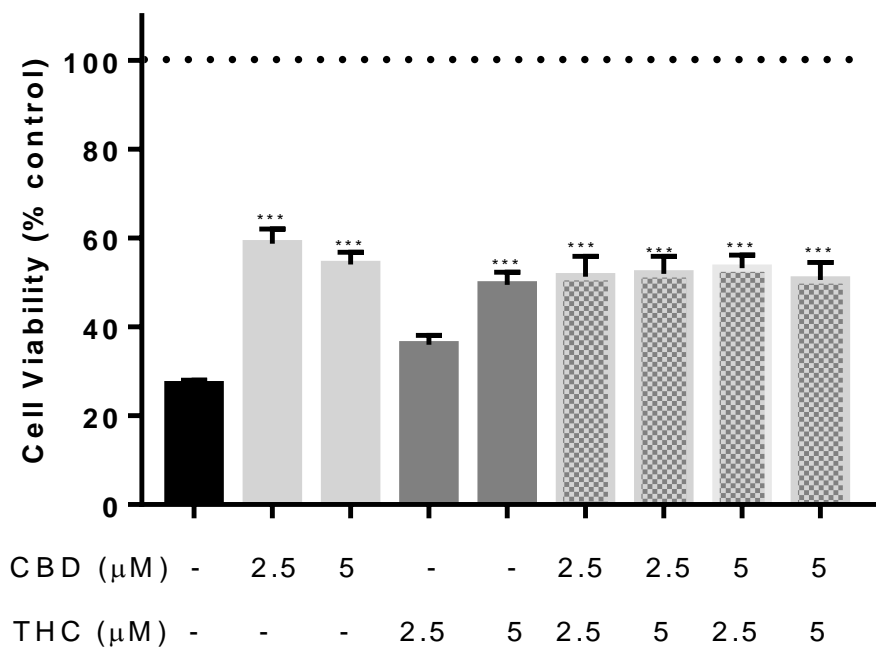


THC neuroprotection against rotenone

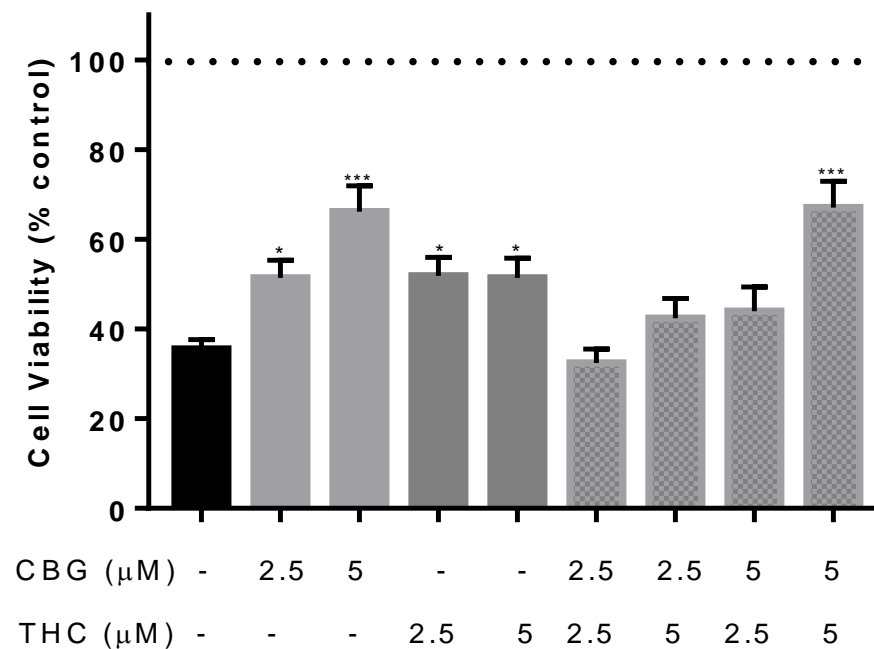




CBD + THC Neuroprotection



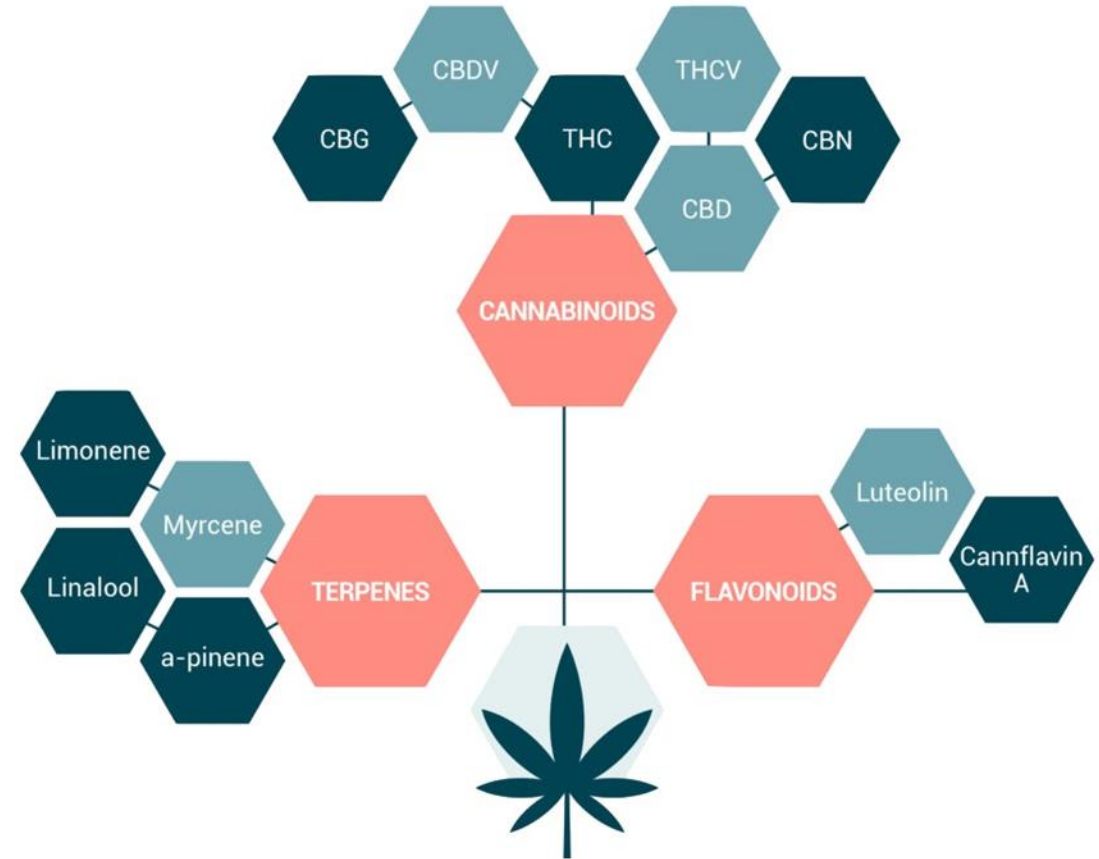
CBG + THC Neuroprotection





Neuroprotective agents

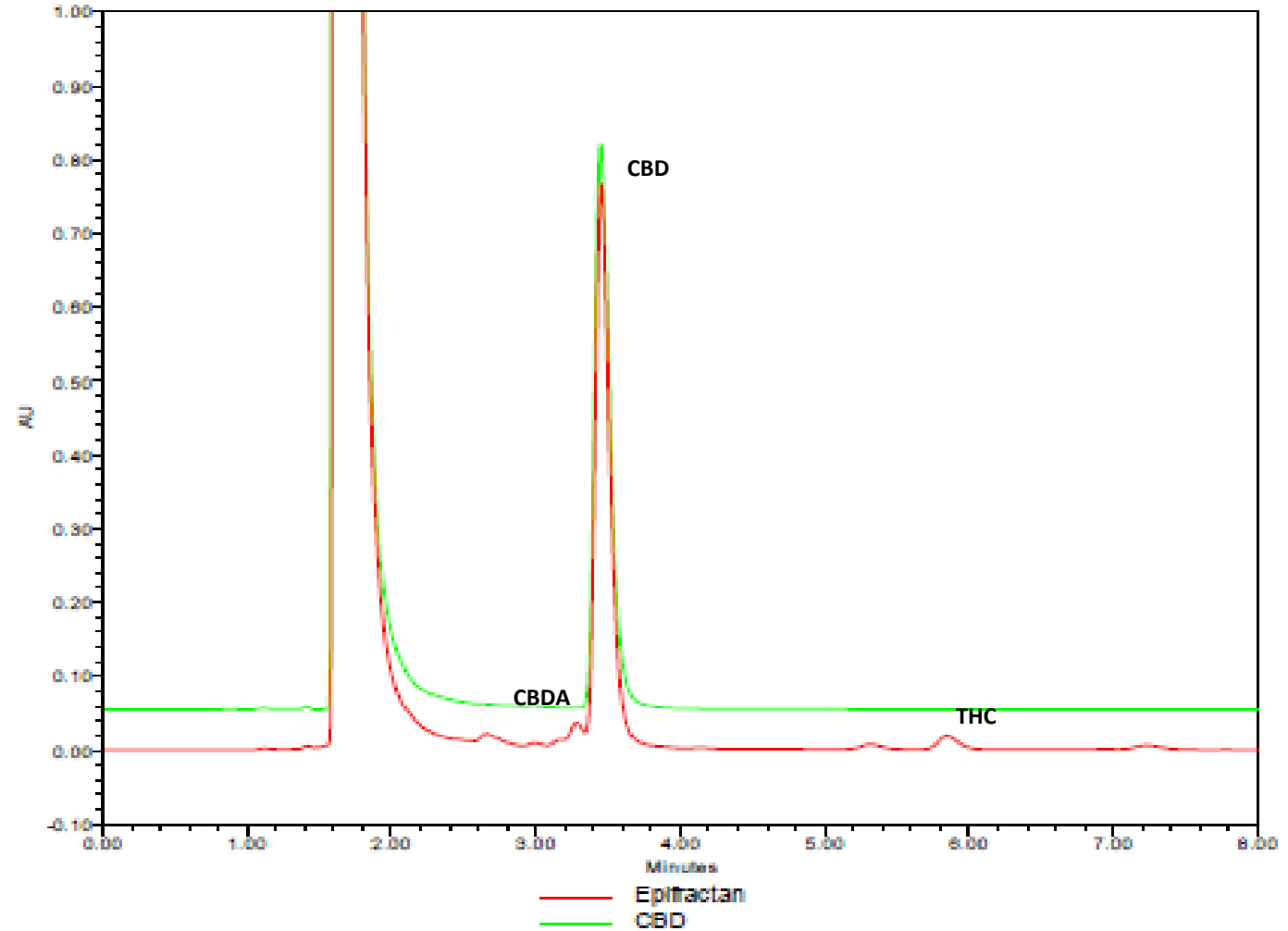
- ✓ Fitocannabinoides aislados
- ✓ Combinación de fitocannabinoides
- ✓ Extractos derivados de Cannabis:
 - Producto médico Full-spectrum
 - Producto médico de CBD purificado

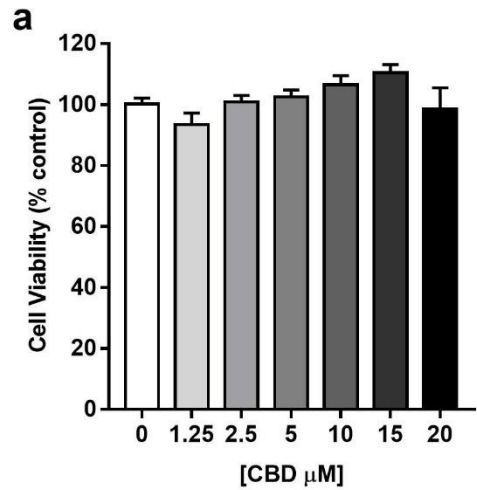
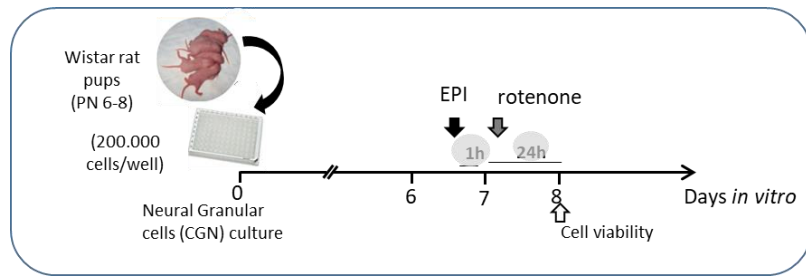


Entourage effect?

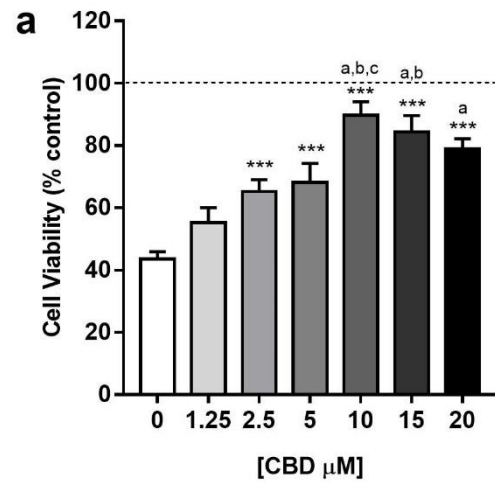
Actividad Neuroprotectora de Extracto de Cannabis con alto contenido en CBD

Análisis del contenido de cannabinoides(CBD) - HPLC-DAD (210nm)

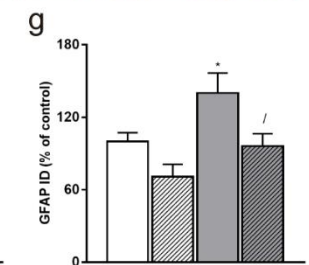
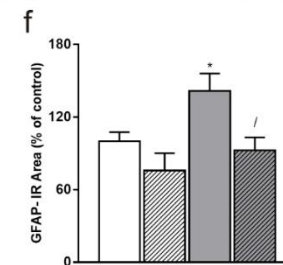
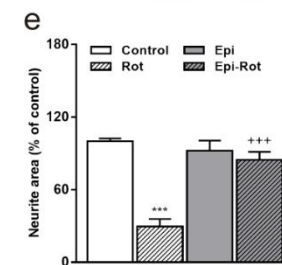
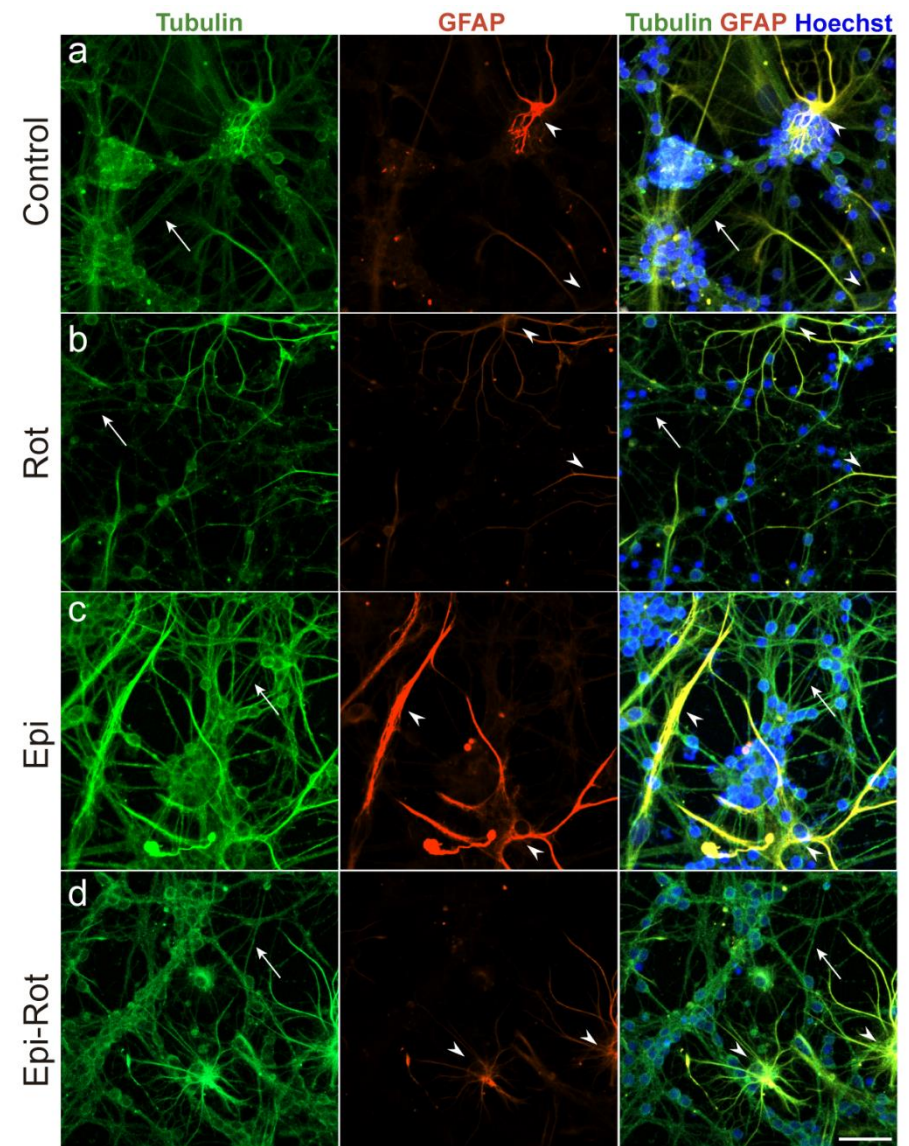




Neurotoxicity

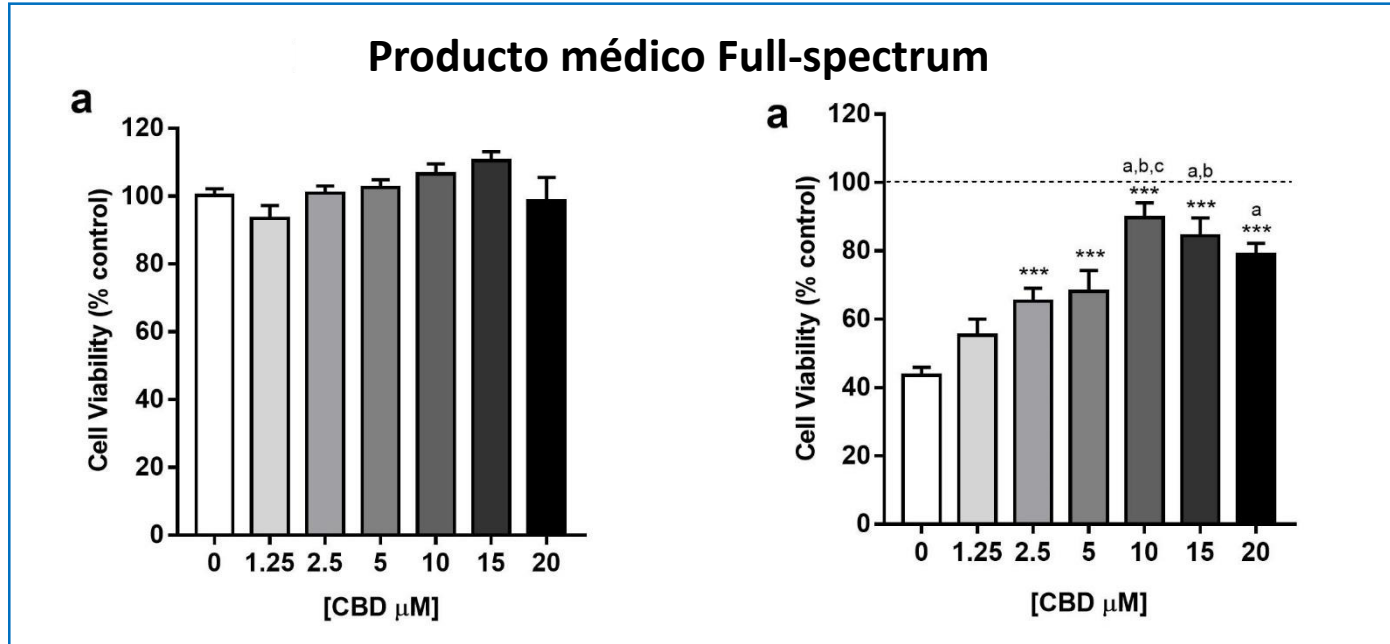


Neuroprotection



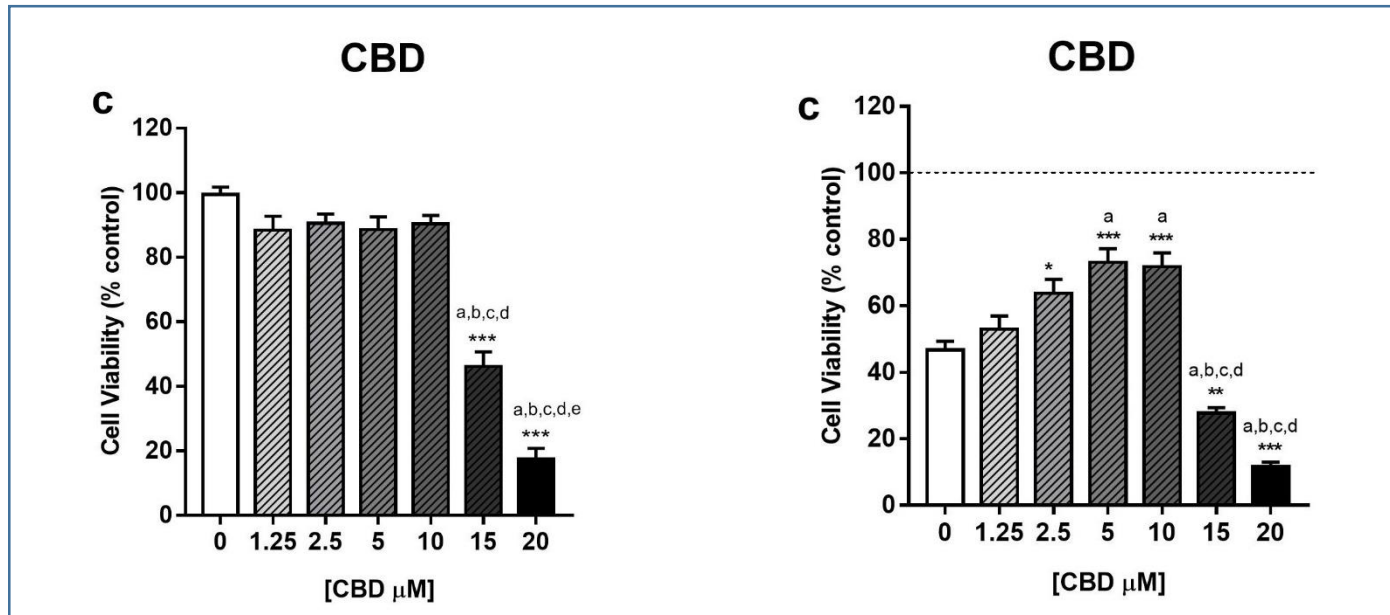
Neurotoxicity

Neuroprotection

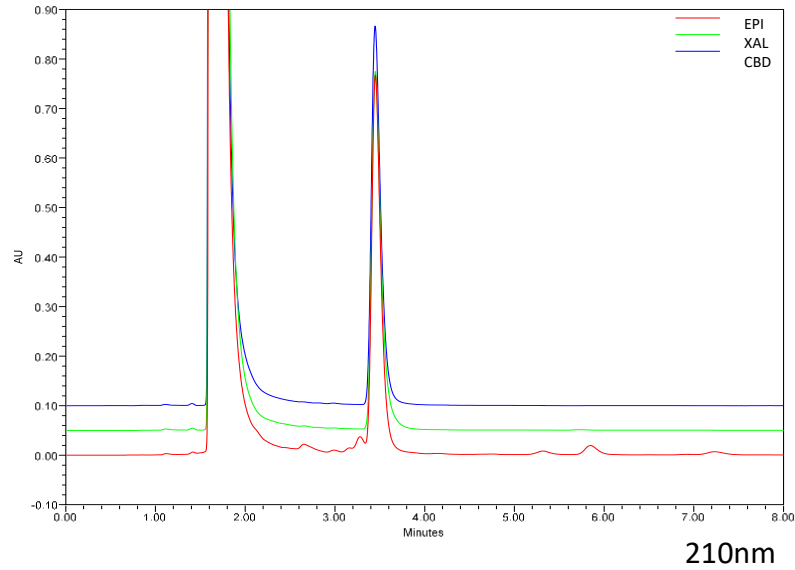


Presencia de otros compuestos

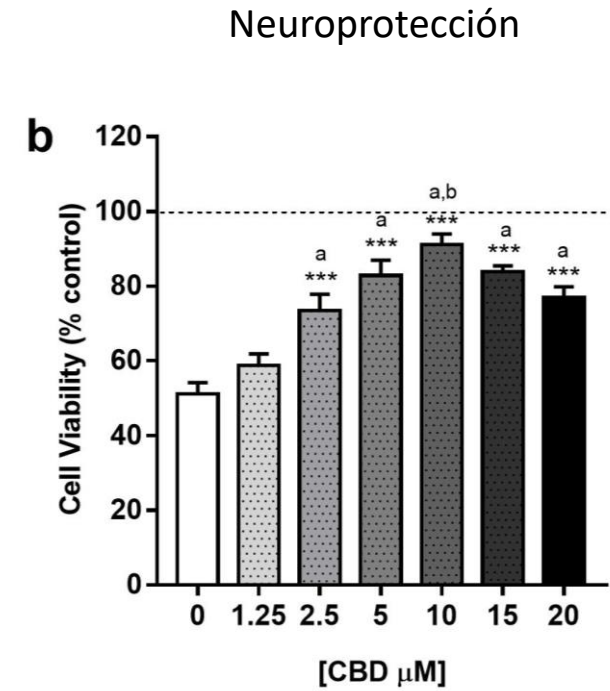
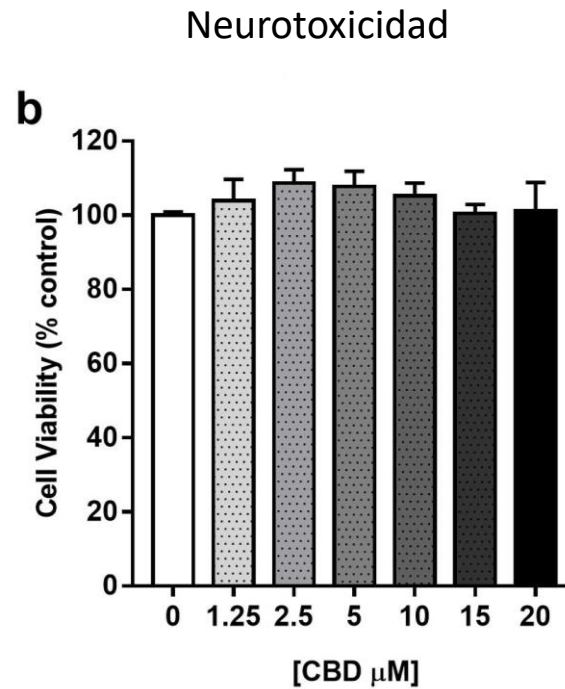
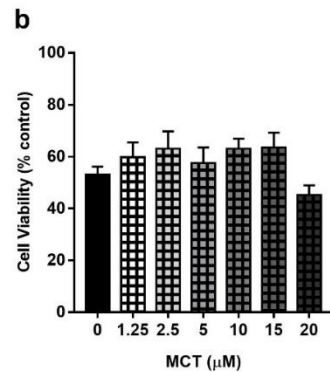
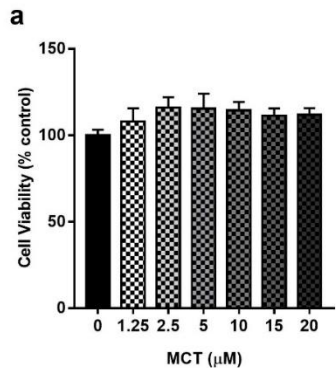
Vehículo de formulación (MCT)



Producto farmacéutico de CBD purificado, en el mismo vehiculo de formulación (MCT)



MCT
(medium-chain triglyceride)



Conclusiones

- Fitocannabinoides aislados:
 - ✓ CBD y CBG, pero no sus respectivos ácidos, son neuroprotectores frente a rotenona. CBD y CBG tienen similar efecto neuroprotector.
 - ✓ Nuestros datos contribuyen a la comprensión del mecanismo de acción del CBD y CBG como agentes neuroprotectores. El efecto neuroprotector de CBD y CBG es independiente de los receptores CB1 y CB2CB2-R o PPAR γ . Se destaca el papel de los receptores 5-HT1A particularmente en el mecanismo de acción del CBG.

- Fitocannabinoides combinados
 - ✓ No se observó un efecto sinérgico entre THC-CBD y THC-CBG.
- Extractos derivados de *Cannabis*:
 - ✓ Ambos productos médicos, Full spectrum y purificado de CBD, presentaron el mismo perfil de acción, sugiriendo que las propiedades beneficiosas son debido al contenido en CBD y no está asociado a la presencia de otros compuestos del extracto *Cannabis*, descartando un efecto entourage
 - ✓ MCT usado como vehículo de formulación reduce la toxicidad de CBD, indicando ser un buen vehículo en la formulación de extractos de *Cannabis* para uso médico

Agradecimientos



Ministerio
de Educación
y Cultura



Depto. de Neuroquímica

Dra. Carolina Echeverry
Federico Vignolo
Camila Narbondo
Dra. Giselle Prunell

Depto. de Neurofarmacología Experimental

Dra. Analía Richeri
Lic. Jimena Fagetti
Dra. Gaby Martinez
Dra. Cecilia Scorza

Dra. Leticia Cuñetti
Dra. Raquel Peyraube
Q.F. Edelma Ros



AGENCIA NACIONAL
DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN





NeuroCann

Muchas gracias por su
atención!!!