



Preuve distincte impliquée dans le rôle de la signalisation endocannabinoïde dans la maladie de Parkinson: une perspective sur les interventions thérapeutiques associées

[Tapan Behl](#) ^{1,*}, [Gagandeep Kaur](#) ¹, [Simona Bungau](#) ¹, ^{2,*} [Rishabh Jhanji](#) ³, [Arun Kumar](#) ¹, [Vineet Mehta](#) ⁴, [Gokhan Zengin](#) ⁵, [Roxana Brata](#) ⁶, [Syed Shams ul Hassan](#) ^{7,8} et [Ovidiu Fratila](#) ⁶

¹Department of Pharmacology, Chitkara College of Pharmacy, Chitkara University, Punjab 140401, India; kgagandeep060@gmail.com (G.K.); arundhiman431@gmail.com (A.K.)

²Department of Pharmacy, Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Oradea, 410028 Oradea, Romania

³National Agri Food Biotechnology Institute, Mohali, Punjab 140306, India; rj.kuk01@gmail.com

⁴Department of Pharmacology, Government College of Pharmacy, Distt. Shimla, Himachal Pradesh, Rohru 171207, India; vineet.mehta20@gmail.com

⁵Department of Biology, Faculty of Science, Selcuk University Campus, 42130 Konya, Turkey; biyologzengin@gmail.com

⁶Department of Medical Disciplines, Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Oradea, 410073 Oradea, Romania; roxana.gavrila@yahoo.com (R.B.); ovidiufr@yahoo.co.uk (O.F.)

⁷Shanghai Key Laboratory for Molecular Engineering of Chiral Drugs, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; Shams1327@yahoo.com

⁸Department of Natural Product Chemistry, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

*Correspondence: tapanbeh131@gmail.com (T.B.); sbungau@uoradea.ro (S.B.); Tel.: +91-85275-17931 (T.B.); Tel.: +40-726-776-588 (S.B.)

Received 2020 Aug 9; Accepted 2020 Aug 27.

Copyright © 2020 by the authors.

Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstrait

La pharmacothérapie actuelle de la maladie de Parkinson (MP) est symptomatique et palliative, le traitement par la lévodopa / carbidopa restant le traitement principal, et néanmoins incapable de moduler la progression de la neurodégénérescence. Aucun traitement disponible pour la MP ne peut améliorer la qualité de vie du patient en régressant cet état pathologique. Diverses études ont favorisé l'enrichissement des possibilités de traitement en découvrant l'association des effets du système endocannabinoïde (ECS) dans la MP. Ces revues décrivent les preuves rapportées dans la littérature sur le rôle neuromodulateur du système endocannabinoïde et l'expression des récepteurs cannabinoïdes dans la symptomatologie, la cause et le traitement de la progression de la MP, dans laquelle la signalisation des cannabinoïdes (CB) subit des modifications du schéma biphasique au cours de la progression de la MP. Les articles publiés à ce jour ont été recherchés via MEDLINE, PubMed, etc., en utilisant des mots clés spécifiques dans le sujet de notre manuscrit. Les endocannabinoïdes régulent les voies du circuit neuronal des noyaux gris centraux, la plasticité synaptique et les fonctions motrices via la communication avec les systèmes de signalisation dopaminergiques, glutamatergiques et GABAergiques de manière bidirectionnelle dans la DP. En outre, des études précliniques et cliniques captivantes démontrent le contexte concernant les composés cannabinoïdes, qui est étayé par diverses

preuves (neuroprotection, suppression de l'excitotoxicité, stress oxydatif, activation gliale et avantages supplémentaires) fournis par les composés de type cannabinoïde (de nombreuses recherches portent sur la régulation des cannabinoïdes avec transmission de la dopamine et autres voies de signalisation dans la MP). Plus de données relatives à l'efficacité, à l'innocuité des endocannabinoïdes,

Mots clés: système endocannabinoïde, endocannabinoïdes, récepteur cannabinoïde 1, récepteur cannabinoïde 2, maladie de Parkinson, neuroprotection

1. Introduction

Les endocannabinoïdes, également connus sous le nom de cannabinoïdes endogènes (eCB), sont les neurotransmetteurs rétrogrades à base de lipides endogènes qui comprennent des récepteurs cannabinoïdes et imitent l'effet psychomoteur de *Cannabis sativa* [1 , 2 , 3]. Le système endocannabinoïde (ECS) est largement connu pour sa capacité à réguler de nombreux rôles physiologiques (modulation du système immunitaire, cognition, régulation de l'appétit, fonction motrice et douleur). Récemment, diverses études ont étudié la fonction des cannabinoïdes (CB) dans plusieurs conditions pathologiques, y compris les maladies neurologiques [1 , 4 , 5 , 6].

L'augmentation considérable de l'intérêt scientifique des bénéfices thérapeutiques prometteurs des cannabinoïdes a montré une amélioration remarquable des symptômes parkinsoniens comme la dyskinésie ou les tremblements [7 , 8]. De plus, cela a conduit à un intérêt croissant pour la recherche explorant le potentiel de ces CB et ECS en tant qu'interventions médicales possibles pour le traitement de diverses maladies, y compris les troubles neurodégénératifs [8]. L'implication du récepteur cannabinoïde 1 (CB1) dans le SEC est un phénomène bien exprimé dans les noyaux gris centraux, qui serait affecté en cas de dysfonctionnements moteurs différents et d'autres troubles neurodégénératifs, y compris la MP [9]. De plus, le rôle de l'ECS dans le fonctionnement des noyaux gris centraux et la régulation de la voie cortico-striatale a été exploré avec compétence dans des modèles de DP [10 , 11 , 12 , 13]. La MP est connue comme une maladie neurodégénérative chronique progressive, qui est devenue une préoccupation sociale et médicale considérable, tout en devenant un fardeau financier pour les systèmes de santé publique dans de nombreux pays.

La perte neuronale dopaminergique et l'agrégation d' α -synucléine dans les corps de Lewy qui envahissent la substance noire pars compacta (SNpc) sont les principales caractéristiques pathognomoniques de cette maladie [14 , 15]. Considérée comme un multiplex de divers facteurs environnementaux, génétiques et liés à l'âge, l'étiologie de la MP est encore un sujet largement controversé [9 , 16]. Bien que des facteurs environnementaux ou génétiques bien marqués aient tendance à être corrélés par plusieurs cas, la combinaison de processus génétiques et environnementaux inconnus et non spécifiés représentait la majorité des cas [17 , 18]. La détérioration des fonctions motrices est facilement identifiable en raison des symptômes cliniques typiques observables suivants chez les patients atteints de MP: rigidité, akinésie, bradykinésie, hypokinésie, posture voûtée, instabilité posturale, tremblements de repos, etc., tous existant souvent. Les troubles cognitifs, le dysfonctionnement olfactif, les symptômes psychiatriques et le dysfonctionnement autonome sont des caractéristiques non motrices courantes. Ces fonctions motrices sont utilisées pour suivre la réponse thérapeutique et évaluer l'amélioration chez les patients atteints de MP [19 , 20 , 21]. Cependant, la lévodopa reste le principal traitement symptomatique de la MP. Son utilisation persistante dans les premières années du traitement est associée à des fluctuations motrices chez 62% des patients et à une dyskinésie induite par la lévodopa (DIL) qui affecte 91% des patients, comme le rapporte une étude prospective de 10 ans chez des patients atteints de MP [22 , 23].

Ainsi, l'étude en cours vise à utiliser de nouvelles substances non dopaminergiques qui peuvent prévenir la LID et soulager les symptômes moteurs. L'un de ces groupes d'agents captivants est représenté par les CB qui ont non seulement révélé leur capacité neuroprotectrice, mais aussi leur potentiel à soulager les symptômes moteurs et non moteurs tels que détectés chez les patients atteints de MP, dans diverses études précliniques et cliniques [23 , 24 , 25 , 26]. Cependant, il existe un manque de données cliniques sur l'utilisation des CB chez les patients atteints de MP, mais les résultats précliniques indiquent que la modulation de la voie de signalisation CB pourrait neutraliser et améliorer les troubles moteurs et les symptômes [27 , 28 , 29]. La présente revue vise à présenter un aperçu de l'endocannabinoïde et de son influence probable pour le traitement des symptômes

parkinsoniens, ainsi que pour l'expression des récepteurs cannabinoïdes dans la symptomatologie, la cause et le traitement de la progression de la MP (dans laquelle la signalisation des cannabinoïdes subit des altérations dans le biphasique et interactions biochimiques entre les CB, la dopamine (DA) et les interventions thérapeutiques ciblées sur les ECS). Les données de la littérature publiées sur le terrain ont été recherchées via les bases de données médicales les plus connues (MEDLINE, PubMed, etc.), en utilisant des mots clés spécifiques dans le sujet de notre manuscrit, et aboutissant à 202 références mentionnées à la fin de ce type de revue article.

2. Le système endocannabinoïde

Des progrès notables dans notre compréhension de l'ECS avaient été établis au cours des 15 dernières années. L'ECS est une cascade biologique de transmission des lipides qui comprend des eCB, des molécules dérivées de l'acide arachidonique et des phospholipides membranaires. L'activité des CB est exprimée via les récepteurs couplés aux protéines G / o, le récepteur CB1 et le récepteur cannabinoïde 2 (CB2), étant médiée par la liaison des ligands au récepteur métabotrope; de même, d'autres récepteurs sont mentionnés ci-dessous, ainsi que les enzymes et agents responsables de la synthèse, de la dégradation et du transport de l'eCB, qui sont des éléments essentiels du corps dans les aspects physiologiques et pathologiques [30 , 31 , 32]. La compréhension détaillée des récepteurs cannabinoïdes, de leurs emplacements et actions spécifiques dans le cerveau a été suivie par l'isolement des ligands dérivés de l'acide arachidonique 2-endogènes, de l'anandamide / arachidonoyl éthanol amide (AEA) et du 2-arachidonoyl glycérol (2-AG), le les eCB les mieux identifiés où le premier a été isolé pour la première fois à partir de cerveau porcine, et le second obtenu à partir d'intestins canins [32 , 33 , 34 , 35 , 36 , 37 , 38 , 39].

2.1. Récepteurs cannabinoïdes (récepteurs CB1 et CB2) et autres récepteurs associés à l'ECS

Les récepteurs cannabinoïdes 1 (récepteurs CB1) sont des médiateurs de signalisation cruciaux qui se trouvent principalement dans les neurones périphériques et centraux et sont mieux caractérisés à la fois sur les neurones d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et glutamatergiques, possédant une activité excitatrice ou inhibitrice. Ils sont activés en réponse aux fonctions de régulation de la dépolarisation telles que la perception de la douleur, la mémoire, etc. [40 , 41 , 42 , 43]. À l'exception des neurotransmetteurs conventionnels, les eCB ne sont pas retenus dans les vésicules synaptiques; ils agissent plutôt sur les récepteurs présynaptiques de manière rétrograde après leur synthèse et leur libération à la demande. Il est supposé être un aspect essentiel de l'élément récepteur neuronal CB1 qui module la libération de neurotransmetteurs, établissant davantage l'homéostasie en évitant une activité neuronale extrême se développant dans le système nerveux central (SNC) [40 , 41 , 44]. Des niveaux plus élevés de récepteur CB1 sont observés dans le globus pallidus (GP), la couche moléculaire du cervelet, la substantia nigra (SN), l'hippocampe et le putamen caudé [40]. Le GP et le SN (deux régions saillantes engagées dans le contrôle du mouvement) ont non seulement les plus fortes concentrations de récepteurs CB1, mais plutôt les concentrations d'eCB les plus fortes, en particulier la N-arachidonoyl-éthanol amine (AEA) [10 , 45 , 46]. Le SNC et les zones supraspinales du cerveau sont largement exprimés avec l'un des récepteurs primaires des composés CB, à savoir le récepteur CB1 impliqué dans la transmission nociceptive dans le cerveau. Le récepteur CB1 est également exprimé dans les régions frontales-limbiques du cerveau, qui régulent de manière significative les manifestations émotionnelles du cerveau humain [47]. Le récepteur CB1 régule une voie inhibitrice descendante du niveau supraspinal au système nociceptif de la moelle épinière via l'inhibition de la libération de GABA [48 , 49]. Au niveau de la moelle épinière, le récepteur CB1 intervient de manière significative dans la stimulation nocive du cerveau [50]. De plus, le récepteur CB1 est également responsable du confinement de la propagation du signal de douleur, contribuant aux effets analgésiques périphériques [51].

L'expression des récepteurs CB2 est principalement observée dans le système immunitaire comme les macrophages, les organes lymphoïdes, les cellules T et B et les cellules immunocompétentes dans les régions périphériques et modifie de nombreux aspects tels que la prolifération des lymphocytes, le développement de cytokines et les réactions immunitaires à médiation cellulaire . En effet, les découvertes scientifiques ont montré qu'elles existent souvent dans le SNC mais à des taux inférieurs

au récepteur CB1. Les récepteurs CB2 situés sur les astrocytes et la microglie, ne semblent pas jouer un rôle majeur dans la modulation du circuit cortico-striato-pallidal. Au lieu de cela, ils sont principalement régulés à la hausse en réponse à des lésions cytotoxiques et neuroinflammatoires [52]. Cependant, le récepteur CB1 est abondamment exprimé dans les noyaux gris centraux et est en fait plus dense dans la substantia nigra (SN), indiquant un rôle probable dans le mouvement de contrôle moteur [53 , 54]. Bien que ces neurones nigrostriataux n'expriment pas eux-mêmes le récepteur CB1, ils expriment des récepteurs vanilloïdes de type 1 à potentiel de récepteur transitoire (TRPV1) qui sont activés par l'AEA [55].

L'activation du récepteur cannabinoïde 2 (récepteur CB2) régule principalement la stimulation et le recrutement microgliales et joue donc un rôle important dans la neuroinflammation, ainsi que la réaction inflammatoire identifiée dans les troubles neurologiques comme démontré dans des modèles animaux [14 , 40 , 56 , 57 , 58]. Il pourrait être spécifiquement critique dans le contrôle de l'action des astrocytes provoquée par diverses agressions cytotoxiques qui pourraient être uniquement causées par la stimulation du récepteur CB2 ou peut inclure le récepteur CB1, individuellement ou collectivement avec le récepteur CB2. Quel que soit le type de récepteur CB associé, les avantages qui sont fournis semblent être principalement corrélés avec la fonction trophique exercée par les cellules gliales (améliorations dans la distribution des substrats métaboliques aux neurones). Ils peuvent en effet favoriser les niveaux de médiateurs anti-inflammatoires (facteur de croissance transformant- β comme pro-survie; TGF- β), antagonistes des récepteurs de l'interleukine (IL) -1, IL-10, ou production de neurotrophine qui pourraient récupérer des neurones altérés [59]. L'activation du récepteur CB2 par les cellules microgliales diminue la génération d'éléments neurotoxiques (c'est-à-dire le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α)), qui est un acteur clé dans la pathologie impliquée dans les lésions cérébrales. L'activation des récepteurs CB2 limite le développement du TNF- α en supprimant le facteur nucléaire-protéine kappa B (NF- κ B), un facteur de transcription qui joue un rôle essentiel dans la surveillance de la réaction inflammatoire [59 , 60]. Les dernières preuves ont révélé l'implication du récepteur CB2 dans certaines sous-populations neurales du cerveau, confirmant le rôle potentiel du récepteur dans le traitement synaptique, bien qu'il n'ait toujours pas été établi de manière exhaustive. Il n'y a aucune confirmation sur la stimulation d'un tel récepteur neuronal CB2 montrant l'effet neuroprotecteur, mais ils peuvent apparaître comme un biomarqueur fiable pour le dysfonctionnement neuronal dans des conditions neurodégénératives telles que la PD [61 , 62 , 63 , 64 , 65].

Un autre récepteur impliqué dans le contrôle du mouvement est une protéine nommée récepteur transitoire potentiel du canal cationique de la sous-famille V membre 1 (récepteur de capsaïcine et récepteur vanilloïde 1, gène TRPV1 codé), trouvée dans les neurones dopaminergiques, principalement le circuit des noyaux gris centraux et les neurones sensoriels. Les stimuli endo-vanilloïdes-nociceptifs activent particulièrement les intégrateurs moléculaires, à savoir les récepteurs TRPV1. TRPV1 communique avec l'eCB, où l'AEA est l'un des principaux activateurs endogènes. Des études ont également montré que la stimulation des récepteurs vanilloïdes peut inhiber l'activité motrice, indiquant que les récepteurs TRPV1 peuvent jouer un rôle dans la régulation de la fonction motrice [66 , 67 , 68 , 69].

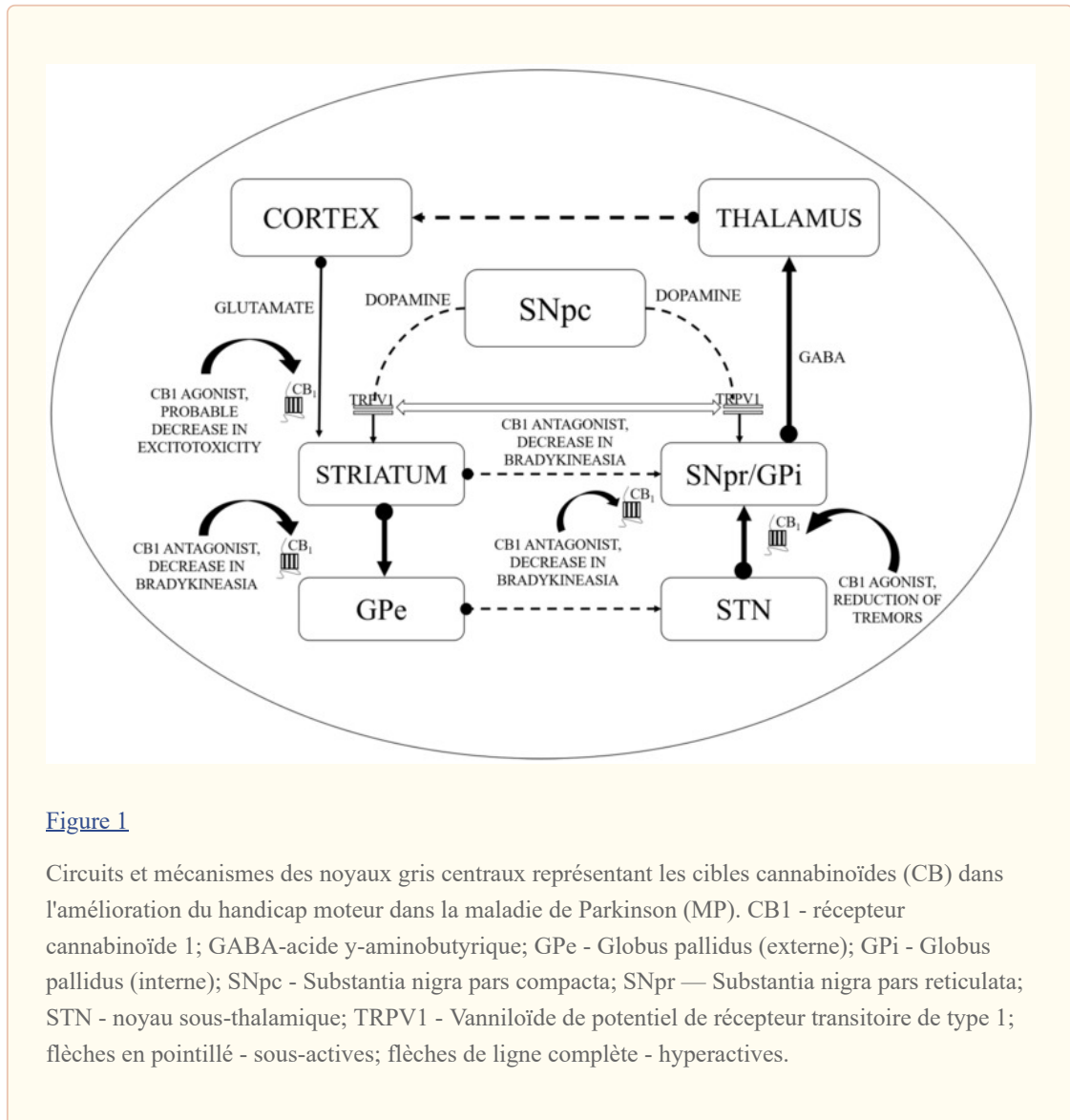
Le récepteur 55 couplé à la protéine G (GPR55), un récepteur orphelin de la protéine G exprimé largement dans le cerveau (principalement dans le striatum), est également une cible prometteuse dans le traitement de la MP car on pense qu'il est impliqué dans la fonction motrice [70 , 71]. Même s'il lui manque une poche de liaison CB classique, le GPR55 était considéré comme «le 3ème récepteur CB» et sa signalisation peut être affectée et activée par les CB [72 , 73 , 74]. Dans le modèle de souris PD, une régulation à la baisse de l'expression du GPR55 a été signalée dans le striatum et le traitement avec le cannabidiol anormal (Ab-CBD, un isomère synthétique du cannabidiol (CBD) et un agoniste du GPR55) a montré un effet neuroprotecteur sur les cellules neuronales dopaminergiques et amélioré le comportement du moteur [71 , 75]. Une analyse anatomique, moléculaire et comportementale de modèles de souris GPR55 - / - a montré un développement normal de la structure cérébrale et n'a pas influencé l'ECS et l'apprentissage moteur. Les souris présentaient des défauts de coordination motrice, suggérant l'implication de la signalisation GPR55 dans la neurodégénérescence et la modulation des

cytokines [76]. L'impact symptomatique d'Abn-CBD et de deux autres agonistes du GPR55 (CID1792197 et CID2440433) a été étudié en utilisant le test de catalepsie, qui a indiqué le GPR55 comme une cible symptomatique probable de la MP [71].

2.2. Interactions dopamine et cannabinoïdes

Dans toutes les zones du cerveau mentionnées ci-dessus qui sont importantes pour bon nombre de ces troubles neuropsychiatriques, la stimulation CB-1R pourrait entraîner l'un des effets suivants:

- Interagit et régule directement l'expression des neurones dopaminergiques (en formant des hétéromères avec des récepteurs dopaminergiques, comme indiqué dans [Figure 1](#)).



- Empêche la transduction des signaux de dopamine (DA) dans les récepteurs DA postsynaptiques co-localisés CB.

Les récepteurs CB1 ne sont pas localisés sur les cellules dopaminergiques mais influencent la sortie de la DA en modulant la libération de neurotransmetteurs à partir de la projection des terminaux excitateurs et inhibiteurs via la stimulation des récepteurs CB1 [77 , 78]. Comme le montrent des preuves supplémentaires, l'existence du récepteur CB2 dans les cellules dopaminergiques nigrostriatales peut permettre le contrôle direct de l'activité dopaminergique via le mécanisme CB endogène (c'est-à-dire la décharge aléatoire et provoquée, la production, la sécrétion de DA, etc.) [79 , 80]. La stimulation ECS a été corrélée avec la suppression motrice et la fonction dopaminergique diminuée (montré dans [Figure 1](#)).

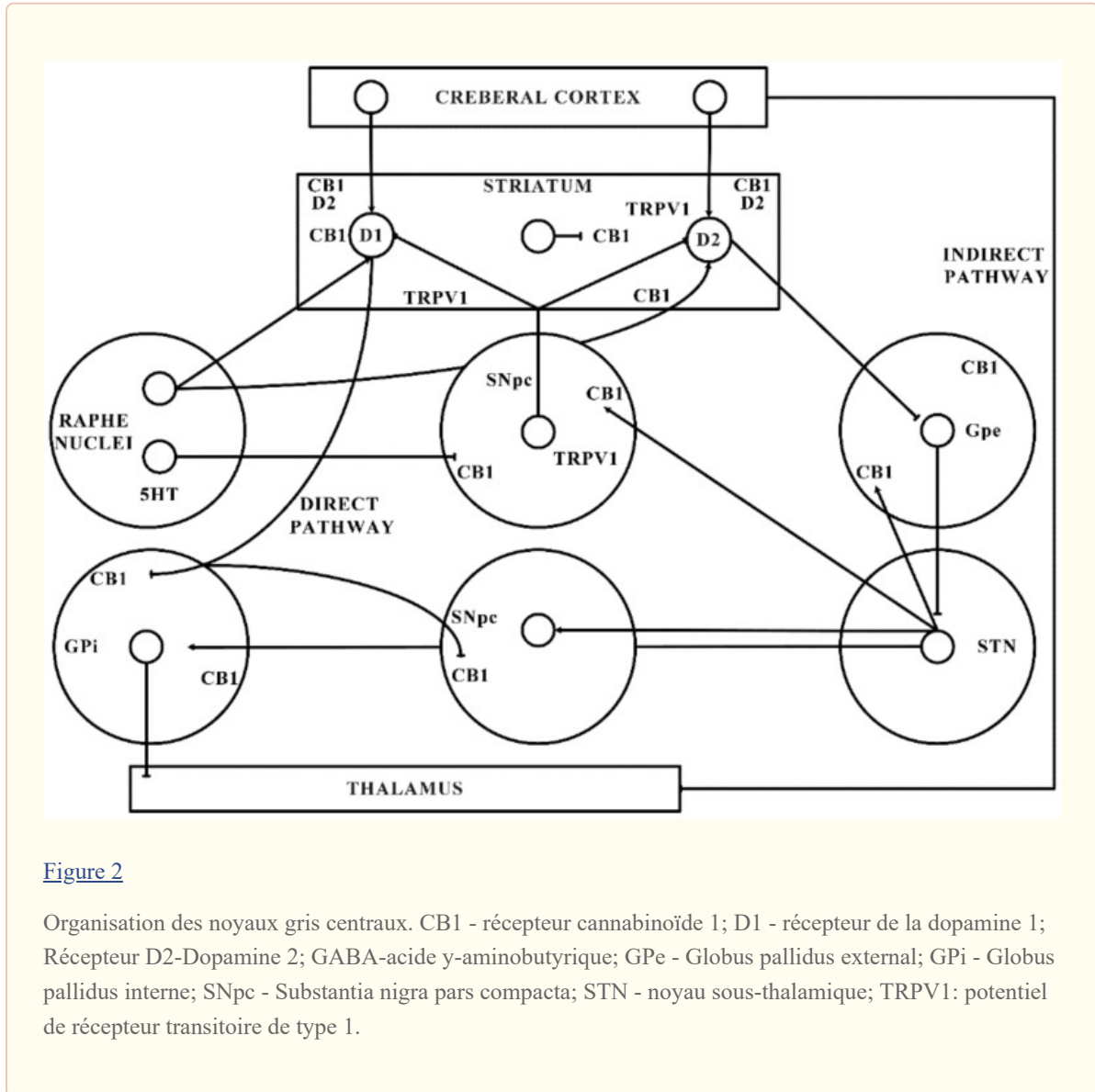
L'hétéromère du récepteur CB1-dopamine 2 (D2) crée un meilleur exemple de commutation de la protéine G au sein de l'hétéromère. Ainsi, les récepteurs CB1 et D2 sont généralement couplés aux protéines Gi / o. La co-stimulation des récepteurs CB1 – D2 dans ces modèles cellulaires conduit à une activation protéo-dépendante de l'adénylyl-cyclase par Gs [81 , 82]. Plusieurs autres recherches ont décrit la simple co-expression des récepteurs D2 et CB1 est susceptible de provoquer la stimulation de l'adénylyl cyclase en réponse à l'activation des récepteurs CB1 [83]. Dans divers éléments des modules de la colonne vertébrale striatale, les récepteurs D2 et CB1 sont colocalisés. Comme indiqué ci-dessus, les récepteurs D2 sont largement exprimés dans les épines dendritiques GABAergiques. De plus, les récepteurs D2 sont également identifiés comme étant largement distribués dans les terminaux dopaminergiques, GABAergiques et glutamatergiques dans les modules du rachis striatal, où leur stimulation supprime la libération de neurotransmetteurs [84 , 85 , 86]. Par conséquent, la localisation probable de l'hétéromère du récepteur CB1 – D2 peut se produire à la fois pré- et post-synaptique (c.-à-d. Épines dendritiques des neurones enképhalinergiques GABAergiques) [87]. Des études expérimentales sur la membrane striatale de rat ont fourni des preuves très solides, démontrant une interaction récepteur-récepteur intramembranaire. La stimulation du récepteur CB1 dans ces préparations a diminué l'affinité du récepteur D2 pour DA [88 , 89 , 90]. Ces deux caractéristiques de l'hétéromère du récepteur CB1 – D2, l'interaction intramembranaire antagoniste et la commutation de la protéine G, supposeraient que l'activation du récepteur CB1 dans les études expérimentales fonctionnelles doit antagoniser les effets de la neurotransmission striatale médiée par le récepteur D2. Il est bien établi que les agonistes et antagonistes du récepteur CB1 préviennent et potentialisent les effets à médiation motrice des récepteurs D2, respectivement [91 , 92 , 93]. Ainsi, il a été proposé que les effets moteur-dépresseurs médiés par un agoniste du récepteur CB1 reposent sur leur capacité à empêcher la neurotransmission de DA. L'activation motrice induite par les agonistes des récepteurs D2 étant principalement dépendante des récepteurs post-synaptiques D2, les études comportementales suggèrent fortement que les hétéromères striataux CB1 – D2 sont localisés dans les épines dendritiques des neurones enképhalinergiques GABAergiques. Comme l'indique cette étude, un autre locus où l'hétéromérisation CB1 – D2 pourrait partiellement expliquer les interactions des récepteurs CB1 – D2 au niveau comportemental sont les terminaux des neurones enképhalinergiques GABAergiques dans le GP [92 , 94].

Classiquement, un tonus eCB limité dans les situations hyperkinétiques accompagne une plus grande activité dopaminergique et le modèle réversible est observé dans les troubles du mouvement hypokinétique [95]. Les CB pourraient renforcer l'influence hypokinétique des agents appauvrissant la DA dans les modèles expérimentaux de PD et réduire l'incidence des médicaments qui produisent une hyperstimulation des récepteurs DA [95 , 96]. L'interaction entre CB et DA semble être beaucoup plus compliquée au niveau cellulaire. Dans le striatum, les niveaux d'eCB sont affectés par la transmission dopaminergique initialement comme le montrent les niveaux plus élevés d'AEA suite à la stimulation des récepteurs D2 comme indiqué dans [Figure 1](#) [97]. Un tel phénomène est basé soit sur la suppression de son inhibition, soit sur la stimulation de sa synthèse comme le propose la capacité des agonistes du récepteur D2 à modifier davantage l'activité de l'amide d'acide gras hydrolase (FAAH) et de la *N*-acyl-phosphatidyléthanolamine (NAPE) phospholipase D. Une telle activité des CB stimulés par DA contrecarre l'action du récepteur D2 dans le striatum, indiquant un processus inhibiteur visant à restreindre l'effet hyperkinétique de DA. Pour introduire des enchevêtrements supplémentaires, les observations selon lesquelles l'AEA généré par la stimulation DA peut intensifier l'efficacité de l'activation du récepteur D2 indiquent également un comportement coopératif des récepteurs CB1 et D2 [10 , 98 , 99 , 100]. Cependant, la suppression de la transmission du GABA à travers les récepteurs D2 peut être légèrement évitée par le blocage des récepteurs CB, indiquant que les eCB servent d'effecteurs descendants pour les récepteurs D2. Alors que les récepteurs CB1 et D2 sont présentés sur le striatum aux terminaux GABA, la relation complexe entre DA et eCBs définit clairement la reconfiguration de ces systèmes dans la PD expérimentale et idiopathique [97]. Des études antérieures ont montré un comportement amélioré de l'eCB dans les noyaux gris centraux de la DP expérimentale, ainsi qu'une augmentation des niveaux de récepteurs CB1, d'AEA, d'acide ribonucléique messenger CB1 (ARNm) et de réduction de la clairance CB. De même, le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de MP non traités s'est avéré posséder des taux élevés d'AEA. Dans les noyaux gris centraux, une expression plus élevée du récepteur CB1 a en effet été rapportée. Ces altérations sont liées à l'inhibition du mouvement et pourraient même être modifiées par un traitement persistant à la lévodopa. Alors que

certaines de ces modifications qui représentent des processus compensatoires endogènes ont été signalées pour minimiser l'impact de l'échec de l'AD dans les noyaux gris centraux, d'autres seraient susceptibles de conduire à la progression des symptômes moteurs typiques de la MP [97].

3. Altérations observées dans le SEC et les noyaux gris centraux en DP

La fonction significative de l'ECS dans la maladie de Parkinson est illustrée par les dernières preuves recueillies à partir de diverses études. Les éléments ECS sont fortement distribués dans le circuit neural des noyaux gris centraux (comme présenté dans [Figure 1](#)) qui fait partie d'un réseau neuronal dynamique qui se connecte de manière bidirectionnelle avec les processus de signalisation glutamatergique, GABAergique et dopaminergique dans les noyaux gris centraux ([Figure 2](#)) [101].



Les cannabinoïdes (CB) jouent un rôle prépondérant dans la régulation de la communication des synapses neuronales striatales et corticales, contrôlant l'activation d'un type spécifique de plasticité synaptique et altérant les fonctions motrices [95]. L'épuisement des cellules neuronales dopaminergiques se produit dans la MP, se traduit principalement par une réduction des taux de DA dans le striatum, ce qui entraîne des altérations de l'équilibre entre l'expression directe et indirecte de l'eCB et les voies des noyaux gris centraux [102]. Le mécanisme de signalisation des cannabinoïdes ci-dessus présente un modèle de transition biphasique au cours de la progression de la DP [103]. Initialement, les stades présymptomatiques et précoces de la MP sont marqués par une détérioration neuronale avec très peu de preuves de la mort cellulaire des neurones, qui sont corrélées à la désensibilisation des récepteurs CB1 et à l'exacerbation des dommages cytotoxiques (c'est-à-dire, stress

oxydatif, excitotoxicité et activation gliale) [104]. Les phases avancée / tardive et intermédiaire de la MP sont marquées par une détérioration nigrale extrême et des symptômes sévères de la MP, ainsi que des activités des récepteurs CB1 et des ligands eCB régulés à la hausse [104].

Cela pourrait développer la capacité des ligands avec des récepteurs CB à soulager les symptômes courants de la MP. Les neurones GABAergiques engagent les parties internes et externes du SN et de la GP dans les neurones GABAergiques en projection du cerveau, également considérés comme des neurones épineux moyens (MSN) qui se projettent vers les noyaux des noyaux gris centraux et fournissent la sortie striatale via l'expression du récepteur CB1 [105 , 106]. Le récepteur CB1 se trouve dans la parvalbumine immuno-réactive, les interneurons, les neurones de l'oxyde nitrique synthase (NOS) et les interneurons cholinergiques dans le striatum [107]. Sur les axones présynaptiques, les eCB stimulent le récepteur CB1 pour diminuer la libération de neurotransmetteurs et de glutamates et pour servir de messagers rétrogressifs synaptiques produits à partir de neurones post-synaptiques. De la même manière, l'activation du récepteur CB1 limite à la fois la libération de GABA par les afférents striataux et de glutamate par le cortex et le thalamus [42 , 48]. L'activation du récepteur présynaptique CB1 dans les parties externes de la GP peut augmenter la quantité de GABA en minimisant sa recapture au noyau des afférents striataux et en abaissant sa libération des afférents striataux dans le SN comme indiqué dans [Figure 2](#). En fonction de tous ces éléments de preuve, l'activité du système des noyaux gris centraux neuronaux est considérée comme régulée par les eCB. L'implication des processus de signalisation eCB et leur association avec les voies de signalisation des neurotransmetteurs glutamatergiques, GABAergiques et dopaminergiques dans diverses structures neuronales font de l'ECS une perspective appropriée pour une nouvelle thérapie de la MP [42 , 48 , 66].

4. Conséquences des noyaux gris centraux et de la plasticité cortico-striatale dans la dépression à long terme associée à la MP (LTD)

Il est bien établi que les synapses servent des modulations morphologiques et fonctionnelles durables dans tout le circuit neural des noyaux gris centraux, en particulier dans le striatum suite à la stimulation continue des mécanismes neuronaux. Cette capacité intéressante considérée comme «plasticité synaptique» est supposée avoir lieu aux niveaux de la dynamique et du développement des circuits neuronaux, des synapses cortico-striatales et de divers processus cognitifs clés, principalement des caractéristiques d'apprentissage associées au moteur [97 , 107]. La DA joue un rôle crucial dans la création de deux types opposés de plasticité cortico-striatale synaptique: la dépression à long terme (LTD) et la potentialisation à long terme (LTP). LTD rend les synapses glutamatergiques bien moins excitables pour une éventuelle activation future et la LTP renforce la connexion entre les neurones corticaux et striataux. L'inversion LTP est appelée dépotentiation (LTP-D) et parvient à ajuster la signalisation synaptique à son état naturel [97 , 108 , 109]. Bien que LTD et LTP-D diminuent la force de la signalisation synaptique, la dépotentiation est elle-même incapable de faire descendre les synapses non potentialisées et nécessite l'activation de *N*-méthyl-*D*-récepteurs de l'aspartate (NMDA). Des observations antérieures ont déjà révélé que la LTP-D hétérosynaptique nécessite ces récepteurs (CB1, adénosine A1, GABA-A, p38, protéine kinase activée par un mitogène (MAPK) et kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK) 1/2 signalisation), ce qui implique que les eCB jouent une fonction alambiquée dans les changements pré- et post-synaptiques [97 , 110 , 111 , 112 , 113]. Dans les zones cérébrales mésencéphaliques, il a été démontré que l'activation du récepteur CB1 augmente la libération d'acétylcholine, réduisant ainsi le déficit cholinergique localement dans la MP [114]. De plus, les CB interagissent avec le système sérotoninergique pour influencer la LID; la perte de l'apport nerveux dans le striatum dopaminergique entraîne une conversion de la lévodopa qui contribue à une libération de DA pulsatile non physiologique (faux émetteur) [115]. Selon une étude, le métabolisme du 2-AG a lieu par le biais de la monoacylglycérol lipase (MAGL), l'enzyme d'hydrolyse dans ce processus. Selon une autre étude expérimentale, le knockdown de la sérine hydrolase ABHD6 (domaine alpha / bêta-hydrolase-6) a montré une diminution de l'hydrolyse du 2-AG, influençant la migration des cellules induite par la stimulation 2-AG in vitro [115 , 116]. Dans certaines études, une altération de la plasticité synaptique (par ablation génétique de MAGL dans le cervelet et l'hippocampe de souris) contribuerait à leur désensibilisation par la mobilisation du 2-AG et une stimulation

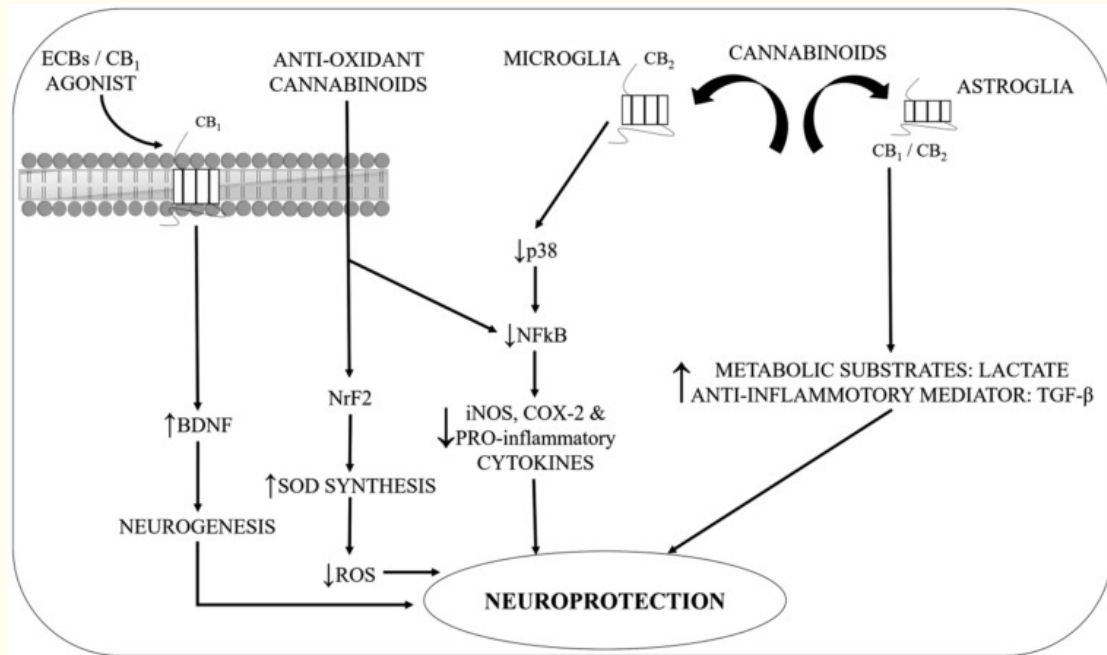
constante du récepteur CB1 [40 , 117 , 118]. De même, l'élévation de la LTD dépendant de CB1 se produit par inhibition de l'ABHD6 dans les synapses excitatrices corticales de souris. ABHD6 régule également la concentration de 2-AG qui s'étend au récepteur présynaptique CB1 [116].

5. Études expérimentales impliquant des interventions potentielles des cannabinoïdes en tant que composés «multi-ciblés» dans la neuroprotection et le traitement des complications motrices et non motrices

Cliniquement, les CB ont été considérés comme des agents neuroprotecteurs en raison de leur capacité à agir comme agents anti-inflammatoires, à réprimer l'efflux calcique et l'excitotoxicité, et à exercer des actions antioxydantes [119]. Par le mode de ces deux mécanismes significatifs, les CB peuvent conférer une neuroprotection dans des modèles expérimentaux de PD.

- Premièrement, ils diminuent le stress oxydatif (OS) augmenté dans la MP, le processus qui semble être indépendant de la participation des récepteurs CB.
- Deuxièmement, en augmentant la densité du récepteur CB2, en particulier dans la microglie activée qui contrôle l'homéostasie des neurones environnants et les microfonctions des cellules gliales [14 , 38].

La neuroprotection est assurée par les phytocannabinoïdes; le tétrahydrocannabinol (Δ 9-THC) et le CBD agissent contre la toxicité *in vitro* et *in vivo* de la 6-hydroxydopamine (6-OHDA), une telle activité étant présumée due à l'amélioration du fonctionnement des cellules gliales [120 , 121]. Selon de nombreux éléments de preuve, le CBD a également été en mesure de récupérer et d'améliorer la réduction de la DA induite par la 6-OHDA ainsi que la régulation à la hausse provoquée par la Cu, Zn-superoxyde dismutase, qui est considérée comme la principale enzyme contre l'OS dans la résistance endogène [66 , 122]. Les CB ont non seulement été établis pour conférer une neuroprotection dans les tissus cellulaires, mais aussi dans les modèles de PD de rongeurs. Une étude expérimentale a fourni des preuves chez des rats hémi parkinsoniens du Δ 9-THC qu'il agit comme un agent neuroprotecteur. Une récupération notable est observée dans l'altération de la transmission dopaminergique produite par la toxine lors de l'administration prolongée de CB précédant le développement de lésions unilatérales des neurones dopaminergiques avec 6-OHDA dans le striatum, suggérant une réduction de la mort cellulaire dopaminergique [40]. Les données suggèrent également que le CBD diminue l'augmentation de l'expression de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase et réduit les indicateurs d'inflammation et de dommages oxydatifs [123]. Une étude alternative avait également mis en évidence la fonction anionique superoxyde causée par la NADPH oxydase microgliale en complément de la disparition neuronale dopaminergique (cerveau PD) [124]. En effet, le processus par lequel le CBD joue son rôle dans la réduction de l'expression de la NADPH oxydase n'est pas encore vérifié mais on suppose qu'il se produit par interaction avec les récepteurs CB1 ou CB2 [125]. Cependant, les informations obtenues à partir de diverses études sont le signe de la corrélation directe entre les fonctions mitochondriales et le récepteur CB1 dans le cerveau [125], le déclin de la SG induite par l'hydroperoxyde a été produit par le CBD et s'est avéré protecteur contre la neurotoxicité du glutamate, ce qui signifie que le CBD est un puissant antioxydant. En les considérant tous, ces découvertes ci-dessus soutiennent l'hypothèse du cerveau PD selon laquelle un effet antioxydant exercé par la thérapie CB peut modifier la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les mitochondries [66 , 126]. En outre, les effets neuroprotecteurs régulés par la modulation du récepteur CB1, les eCB par leur influence sur les cellules du système immunitaire telles que les cellules B, les cellules T, les neutrophiles, les monocytes et les granulocytes peuvent également rechercher des effets prospectifs. Lors de la démonstration sur des modèles expérimentaux et patients de MP, il a été observé que la neuroinflammation est un processus omniprésent. Outre l'énorme perte de cellules neuronales dopaminergiques, il manifeste également une réaction importante des cellules gliales avec les réponses neuroinflammatoires montrées par des niveaux améliorés de cytokine et de facteurs associés à l'inflammation, en considérant ici l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) et la cyclooxygénase-2 (COX-2) tel qu'il est décrit dans [figure 3](#) [127].



[figure 3](#)

Mécanismes probables pour démontrer l'action neuroprotectrice des cannabinoïdes dans la MP indépendamment du CB-1R. BDNF - facteur neurotrophique dérivé du cerveau; CB1 - récepteur cannabinoïde 1; CB2 - récepteur cannabinoïde 2; COX-2-Cyclooxygénase-2; iNOS - oxyde nitrique synthase induit; NFκB - protéine kappa B du facteur nucléaire; NrF2 - Facteur lié à l'érythroïde 2 du facteur nucléaire; p38 - protéine kinase activée par un mitogène; PRO-inflammatoire - pro-inflammatoire; ROS - Espèces réactives de l'oxygène; SOD - Superoxyde dismutase; TGF-β - Facteur de croissance transformant-β.

Ainsi, il est persuadable que les CB peuvent affecter la survie des neurones et conserver diverses fonctions synaptiques de régulation pendant la MP agissant par l'intermédiaire du récepteur CB1 au niveau du récepteur CB2 «immunitaire» et des récepteurs «neuronaux», délimitant la forte action pharmacologique à effectuer simultanément, à la fois synaptique et immunitaire. fonctions à l'intérieur des frontières du SNC [127]. Dans l'ensemble, les données passées et les dernières ont encouragé le concept du rôle significatif de la signalisation endocannabinoïde dans le système de commande du moteur [128 , 129]. Trois éléments de preuve importants viennent étayer ces conclusions.

- Premièrement, il existe en effet une forte implication des récepteurs TRPV1, CB1 et CB2 liés aux eCB du cervelet et des noyaux gris centraux qui forment la base des centres de régulation du mouvement.
- Deuxièmement, il existe la preuve d'une puissante activité inhibitrice sur la fonction motrice de ces dérivés végétaux endogènes et de ces cannabinoïdes synthétiques en optimisant les performances de nombreux neurotransmetteurs conventionnels.
- Troisièmement, il existe des altérations significatives de la transmission de l'eCB observées dans des modèles humains et animaux PD dans les noyaux gris centraux.

Ces fragments de preuves de recherche renforcent la notion selon laquelle les CB exécutent les processus clés de régulation de l'ECS avec les transporteurs, les récepteurs et la FAAH qui pourraient être thérapeutiquement importants en raison de leur capacité à freiner les symptômes moteurs [130]. En outre, le THC (le principal composé non psychotomimétique obtenu à partir d'espèces de *cannabis* - CBD) a une faible affinité envers le récepteur CB. La liaison du CBD à de très faibles concentrations (en mM) avec le récepteur CB joue son rôle d'agoniste de faible puissance, d'antagoniste, d'agoniste

inverse ou de modulateur allostérique CB du récepteur CB1. Certains de ces effets produits par le CBD sont neutralisés par les agonistes inverses du récepteur CB1, ce qui implique que cela peut produire un «agonisme indirect» sur le récepteur CB1 [23 , 131]. Une multitude d'études in vitro ont révélé des résultats neuroprotecteurs idéalistes du CBD dans des modèles PD. Dans l'un ou l'autre de ces modèles, le CBD a amélioré la différenciation cellulaire, l'expression et la viabilité des protéines synaptiques (synaptophysine et synapsine I) et axonales (GAP-43) en utilisant les cellules PC12 et SH-SY5Y traitées au 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP+) cellules. De tels effets neuroprotecteurs reposent sur l'activation du récepteur de la kinase A (TrkA) du récepteur de la tropomyosine. Une réduction de la viabilité cellulaire est observée contre les cellules SH-SY5Y induites par les lipopolysaccharides (LPS) et les β -amyloïdes, représentant le CBD comme un agent neuroprotecteur. Alternativement, dans chacune de ces cellules primaires de rat et de cellules microgliales N13, l'ATP émoussé par le CBD augmente dans le Ca^{2+} intracellulaire et aussi la production de nitrite évoquée par le LPS. Les auteurs ont proposé que la diminution du CBD encourageait la stimulation des cellules microgliales basée sur les récepteurs CB et adénosine A1 [132 , 133 , 134 , 135].

Comme le suggèrent des études observationnelles, les CB peuvent améliorer divers symptômes moteurs et non moteurs liés à la MP, comme indiqué dans [Tableau 1](#). De multiples séries de cas et des rapports de cas uniques sont parvenus à la conclusion que les CB pourraient éventuellement avoir un effet favorable sur les symptômes moteurs de la MP tels que tremblements, akinésie ou dyskinésie. Dans deux enquêtes publiées, il a été confirmé que le cannabis fumé était bénéfique pour les symptômes moteurs et non moteurs chez les patients atteints de MP, ainsi que plusieurs inconvénients qui auraient pu affecter les résultats. Aucun avantage pour les tremblements n'a été rapporté après l'administration de cannabis fumé comme le montrent les petites séries de cas [97 , 136]. En comparaison, une amélioration de la bradykinésie, de la rigidité, du sommeil, des tremblements et de la douleur a été rapportée dans une petite étude en ouvert, évaluant l'examen moteur 30 minutes après l'administration de cannabis fumé [97 , 137]. En ce qui concerne les symptômes non moteurs, une petite étude ouverte de 4 semaines sur le CBD pour la psychose associée à la MP a rapporté une amélioration de l'échelle de notation psychiatrique brève et du questionnaire sur la psychose de Parkinson et une autre série de cas a observé des avantages potentiels pour les mouvements oculaires rapides (REM) trouble du comportement du sommeil [97 , 138]. Une petite étude croisée randomisée en double aveugle de 4 semaines a étudié l'effet de Cannador, qui n'a pas réussi à montrer une amélioration de la LID. Dans l'étude la plus récente, 21 patients atteints de MP ont été randomisés pour recevoir un placebo pour un essai de 6 semaines (CBD 75 mg par jour ou CBD 300 mg par jour) [97 , 139]. Une certaine amélioration a été rapportée dans le groupe CBD (300 mg / jour) pour l'amélioration de la qualité de vie. Malgré la faible qualité et la faible taille de l'échantillon, les résultats indiquent que certains symptômes moteurs de la MP, en particulier les LID, peuvent réagir aux thérapies à base de cannabis. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé et les effets indésirables comprenaient des étourdissements, une hypotension, des hallucinations visuelles, des vertiges et une somnolence [140].

Tableau 1

Résumé de divers modèles d'études cliniques montrant si les cannabinoïdes améliorent les symptômes moteurs ou / et non moteurs.

Étudier le design	Cannabinoïdes	Les patients	Observations	Références
Série de cas	Cannabis fumé, 1 g de cannabis (2 à 9% de THC)	5	Pas de soulagement des tremblements après une administration	[97 , 136]
Enquête auprès des patients	Cannabis fumé	84	46% des patients élaborent peu d'avantages, 45% d'amélioration de la bradykinésie, 14% de LID, 31% de tremblements de repos	[97 , 141]
Open label de quatre semaines	CBD jusqu'à 400 mg / jour	6	Brève amélioration de l'échelle d'évaluation psychiatrique avec questionnaire de psychose PD	[97 , 142]
Enquête auprès des patients	Cannabis	9	7 patients (78%) ont rapporté des améliorations de l'humeur et du sommeil, 2 patients ont amélioré les symptômes moteurs	[97 , 143]
Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	CBD 75 ou 300 mg / jour	21	Amélioration du questionnaire sur la psychose de la DP totale - score 39 et sous-scores d'activité quotidienne	[97 , 138]
Série de cas	CBD 75 ou 300 mg / jour	4	Améliorations du trouble du comportement du sommeil à mouvements oculaires rapides	[97 , 114]
Étiquette ouverte	Cannabis fumé, 0,5 g de cannabis	22	Les patients ont signalé des avantages pour les tremblements, la rigidité, la douleur, le sommeil et la bradykinésie (30 minutes après avoir fumé du cannabis)	[97 , 137]
Crossover randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo de quatre semaines	Cannador (1,25 mg de CBD et 2,5 mg de THC)	17	Aucun avantage pour les LID sur plusieurs résultats	[97 , 139]

[Ouvrir dans une fenêtre séparée](#)

Légende: CBD - Cannabidiol; LID - dyskinésie induite par la lévodopa; PD - maladie de Parkinson; THC - Tétrahydrocannabinol.

5.1. Utilisation de cannabinoïdes dans la réduction de la LID: implications des agonistes et antagonistes CB1

L'administration chronique de lévodopa, le principal traitement prescrit pour les symptômes moteurs de la MP, peut produire des mouvements involontaires anormalement invalidants, également appelés LID, chez environ 90% des patients. Comme il existe des approches thérapeutiques limitées pour la gestion

de la LID dans la MP, les CB sont des modulateurs et des compléments importants de la lévodopa qui aident à atténuer la LID [144 , 145 , 146]. Diverses preuves expérimentales précliniques et cliniques, ainsi qu'une forte expression du récepteur CB1 régulant la fonction motrice dans les zones cérébrales, pointent vers la signalisation eCB comme cible pharmacothérapeutique pour traiter les troubles moteurs associés à la LID [146]. La stimulation des récepteurs CB améliore la transmission GABAergique chez le médecin généraliste en limitant la recapture du GABA. Un moyen potentiel de réduire la LID pourrait donc être d'augmenter la transmission GABAergique dans le GP par la stimulation du récepteur CB. Cette étude pilote révèle que le nabilone, l'agoniste des récepteurs CB, peut atténuer la recapture du GABA chez le médecin généraliste et améliorer la LID dans la maladie de Parkinson [147]. Dans le modèle de rat 6-OHDA lésé, WIN55212-2 (un agoniste CB) est administré de manière sous-chronique à des doses qui n'affectent pas la fonction motrice induite par DA et réduisent les mouvements involontaires inhabituels de LID - une corrélation comportementale clinique LID par une voie dépendante de CB1 [146 , 148]. Dans le même modèle, WIN55212-2 a également diminué l'hyperactivité de la protéine kinase A LID, qui est significativement liée à la sévérité de la dyskinésie [149]. En général, plusieurs études indiquent que le parkinsonisme est corrélé à la suractivité de signalisation ECS dans le striatum, délimitant potentiellement un mécanisme compensatoire endogène qui reflète un effort possible pour stabiliser la fonction striatale après l'épuisement de l'AD. Par la suite, il a été montré que la modulation ECS pouvait améliorer les symptômes parkinsoniens chez les rongeurs ainsi que dans les modèles expérimentaux de PD chez les primates [127]. En fait, dans le modèle PD de marmouset de 1-méthyl-4phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), il y a une augmentation du nombre de récepteurs striataux CB1 avec un couplage amélioré de la protéine G du récepteur CB1 [150]. Néanmoins, des doses plus élevées d'agonistes des récepteurs CB1 peuvent nuire à la fonction motrice. Dans une étude, les effets favorables n'ont pas été reproduits par URB597, un inhibiteur de FAAH administré seul. Ainsi, l'inhibiteur de FAAH ne présentait des caractéristiques antidyskinétiques qu'en association avec un antagoniste du récepteur TRPV1, la capsazépine [146 , 149]. De même, il a été démontré que la stimulation des récepteurs TRPV1 par la capsaïcine ou l'administration d'URB597 seul réduit l'hyperactivité causée par la lévodopa chez les rats traités à la réserpine [151]. De plus, il est à noter que les récepteurs CB1 sont exprimés sur les fibres sérotoninergiques du raphé du striatum qui peuvent (1) conduire à la conversion de la L-DOPA en DA et à sa libération comme faux neurotransmetteur, favorisant ainsi le développement de la LID; (2) affectent grandement la libération de DA nigrostriatal; et (3) influencer le contrôle de la libération de glutamate médiée par le récepteur DA et CB1 [56 , 152 , 153 , 154]. Nous pouvons donc théoriser que les agents CB peuvent présenter leurs effets antidyskinétiques en diminuant la libération anormale de DA par les terminaux sérotoninergiques ou / et en tentant indirectement de contrôler la transmission de DA [155].

En utilisant divers modèles expérimentaux de PD, des études précliniques ont exploré le rôle des agonistes et antagonistes des récepteurs CB, qu'ils soient utilisés seuls ou / et comme co-adjuvants. Les agonistes des récepteurs CB1 empêchent la libération des noyaux gris centraux DA et sont donc censés être insuffisants pour améliorer les symptômes moteurs de la MP. La bradykinésie a cependant été exacerbée par les agonistes des récepteurs CB1 chez les primates lésés par MPTP [156]. Par conséquent, divers agonistes des récepteurs CB1 ont été considérés comme améliorant la déficience motrice, probablement via des processus non dopaminergiques, tels que les interactions avec les récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT) et les récepteurs de l'adénosine A2 [157 , 158 , 159].

Plus systématiquement, les études sur les antagonistes des récepteurs CB1 ont montré une amélioration des symptômes moteurs [160 , 161]. Le blocage du récepteur CB1 avec le rimonabant, un antagoniste du récepteur CB1, a montré une diminution de la déficience motrice et de l'akinésie dans des modèles expérimentaux de DP, tandis que d'autres études ont présenté des résultats contraires [156 , 160 , 161 , 162]. De plus, le rimonabant était encore plus efficace à faibles doses et caractérisé par des lésions nigrales sévères dans les phases très avancées de cette maladie [161 , 162]. On suppose que ces effets impliquent des processus non dopaminergiques, y compris une meilleure libération du glutamate striatal [160 , 161]. Ces études précliniques ont montré que les effets antidyskinétiques se manifestent à la fois par les agonistes et les antagonistes des récepteurs CB1.

5.2. Implications thérapeutiques des cannabinoïdes dans le stress oxydatif pendant la MP

Une augmentation intensifiée du stress oxydatif a déjà été associée à la MP. Les ROS dérivés des mitochondries sont engagés dans la pathologie de la MP en tant que marqueurs oxydatifs augmentés dans lesquels la fonction mitochondriale déstabilisée entraîne des dommages neuronaux chez les patients atteints de MP. La fonction de l'anion superoxyde produit par la NADPH oxydase dans les études expérimentales cellulaires et animales met l'accent sur la disparition croissante des neurones dopaminergiques dans la MP. Des niveaux de récepteurs CB1 plus bas récemment détectés sur la membrane des mitochondries suggèrent une interaction claire entre les fonctions mitochondriales et le récepteur CB1 dans le cerveau, dans laquelle la fraction phénolique des CB a été observée pour conférer une activité antioxydante et protéger contre la neurotoxicité induite par le glutamate dans un modèle cellulaire [[12](#) , [124](#) , [125](#) , [163](#) , [164](#) , [165](#)]. Chez les rongeurs, des preuves récentes mettent en évidence que le traitement par CB peut se prémunir contre la détérioration neuronale des troubles cognitifs et de la neuropathie diabétique provoquée par une septicémie expérimentale.

Une étude récente a établi l'impact protecteur contre la production de ROS induite par le paraquat par les CB synthétiques [[98](#) , [112](#) , [166](#) , [167](#)]. Collectivement, l'hypothèse selon laquelle la thérapie CB exerce des effets antioxydants et pourrait diminuer la production de ROS est étayée par ce soutien à la recherche dans les mitochondries cérébrales de la PD. Une autre recherche effectuée sur des souris C57BL / 6J atteintes de neuropathie induite par le cisplatine a documenté que le CBD diminue l'augmentation de l'expression de la NADPH oxydase et diminue les marqueurs inflammatoires et l'OS. Une telle découverte est particulièrement cruciale car l'activité hypokinétique des CB, qui régule le récepteur CB1, implique une limitation de la MP car ces composés augmentent rapidement plutôt que de diminuer les troubles moteurs. En conséquence, des tentatives importantes sont faites pour examiner les molécules CB qui confèrent une neuroprotection via une action antioxydante, activant spécifiquement le récepteur CB2 et peuvent contrecarrer le récepteur CB1 pour favoriser les symptômes atténuants tels que la bradykinésie [[165](#)]. L'influence directe de la CBS sur les indicateurs de la SG n'a pas été analysée, mais la thérapie CB permet d'éviter la diminution de l'ARNm cytosolique de l'antioxydant endogène Cu-Zn superoxyde dismutase conduisant à l'intoxication de la 6-OHDA.

Des processus supplémentaires associés à l'amélioration directe des enzymes antioxydantes natives comprennent la stimulation du facteur 2 lié au facteur nucléaire érythroïde 2 (Nrf-2), le facteur de transcription antioxydant comme indiqué dans [figure 3](#) [[165](#) , [168](#)]. Selon la dernière étude sur les cellules microgliales BV-2, le CBD a été observé comme un facteur de régulation à la hausse dans la transcription de Nrf-2. Par la suite, le CBD a également élevé les enzymes en aval conséquentes ainsi que la glutamate-cystéine ligase, l'hème oxygénase-1, la glutathion S-transférase peroxydase, la glutathion S-transférase et la NAD (P) H: quinone oxydoréductase, qui joue son rôle principal dans la protection contre l'OS électrophile et cytotoxique induit. Néanmoins, dans les modèles animaux, la plupart des données solides sont nécessaires pour renforcer la capacité antioxydante des CB. Cependant, des découvertes antérieures et récentes existantes ont suggéré que le traitement par les CB pourrait servir d'outil remarquable pour la thérapie antioxydante pour traiter la MP et ralentir sa progression [[122](#) , [169](#)].

5.3. Effet antidépresseur et analgésique des cannabinoïdes dans la MP

Dans la maladie de Parkinson (MP), la dépression et la douleur sont les symptômes non moteurs courants et malgré leur pertinence, avec la qualité de vie et les mauvais résultats de santé, les patients sont sous-estimés, sous-traités et sous-diagnostiqués. La douleur, on estime que le symptôme pertinent varie considérablement avec une prévalence moyenne d'environ 50% ou plus et peut entraîner des troubles psychologiques, sociaux et physiques et aggraver les incapacités parkinsoniennes [[66](#) , [167](#)]. Des thérapies distinctives sont utilisées dans le traitement de la douleur MP. Pourtant, les médicaments ne confèrent pas une efficacité universelle et présentent des effets secondaires graves. Le cannabis est une plante largement connue pour ses propriétés analgésiques et pour moduler la perception de la douleur via l'interaction entre les récepteurs CB dans le système nerveux périphérique et le SNC [[66](#) , [170](#)].

Une multitude d'études précliniques et cliniques ont été menées sur la marijuana, analysant son influence sur la douleur. On a constaté que le cannabis fumé améliorerait considérablement l'incapacité physique, les troubles de l'humeur et la qualité de vie chez les patients atteints du VIH et atténuait

l'intensité de la douleur neuropathique. Le cannabis était également efficace pour soulager la douleur neuropathique centrale et périphérique chez les patients [171 , 172]. Par rapport au placebo, le cannabis inhalé a notablement diminué l'intensité de la douleur (34%) dans une étude clinique de polyneuropathie symétrique distale (DSPN). *Cannabis sativa*(extrait de plante entière) a entraîné des améliorations statistiquement notables du score moyen d'intensité de la douleur. La thérapie médicamenteuse à base de cannabis a considérablement amélioré la sévérité de la douleur chronique ainsi que les troubles du sommeil chez les patients atteints de sclérose en plaques. Les nabiximols oromucueux en combinaison 1: 1 de CBD et de THC ont réduit les scores d'intensité de la douleur chez les patients souffrant de douleur neuropathique [66]. Ces éléments de preuve sont compatibles avec d'autres résultats, soutenant l'efficacité du cannabis dans la diminution de la douleur [66 , 173 , 174] et suggérant que les CB peuvent également être efficaces dans de nombreuses phases de la maladie, y compris la MP.

Diverses études soutiennent la littérature décrivant le rôle du système endocannabinoïde dans le contrôle et le blocage de l'humeur et du comportement émotionnel ou la perte de cellules souches embryonnaires (CES) conduisant à des symptômes dépressifs [175]. Il a été démontré que l'antagoniste des récepteurs CB1, le rimonabant induit ces symptômes (dépression ou anxiété). De plus, le polymorphisme génique codant pour le CB-2R a été associé à la dépression chez les patients atteints de MP. De faibles taux de THC produisent une activité sérotonogène et une activité antidépressive élevées par l'activation du récepteur CB1 dans des modèles animaux [66 , 176]. De plus, différentes études animales ont montré que l'effet antidépresseur s'exerce sur l'inhibition de l'hydrolyse de l'AEA qui conduit en outre à l'élévation des processus neuronaux noradrénergiques et sérotoninergiques dans le mésencéphale. Les antidépresseurs récents agissent en augmentant les niveaux de sérotonine et / ou de noradrénaline, ce qui implique que l'ECS est une cible remarquable pour les nouveaux antidépresseurs. Des lambeaux épidémiologiques de preuves ont révélé que la consommation quotidienne ou hebdomadaire de cannabis chez les personnes peut présenter un effet plus positif et une humeur dépressive plus légère que celles qui n'en consomment pas. De nombreuses autres études ont soutenu le lien entre les symptômes dépressifs et une forte consommation de cannabis, mais il n'est pas clair si l'augmentation du comportement dépressif est basé sur la consommation de cannabis ou d'autres facteurs qui ont augmenté le danger d'une consommation excessive de cannabis et des symptômes tels que la dépression. Par conséquent, chez les patients atteints de MP, une consommation modeste de cannabis pourrait aider à atténuer les symptômes dépressifs et améliorer la qualité de vie [66].

5.4. Implications thérapeutiques des cannabinoïdes dans l'excitotoxicité dans la MP

La littérature a largement soutenu l'association de l'excitotoxicité avec la MP. Parkin intervient dans la fonction et la stabilité des «synapses glutamatergiques excitatrices» et ceci est largement soutenu par diverses études. L'expression postsynaptique de parkin empêche la transmission synaptique excitatrice qui est exprimée dans les zones postsynaptiques et conduit à une perte prononcée de synapses excitatrices dans les neurones de l'hippocampe. Au contraire, une expression de mutant parkin ou parkin native inadéquate est corrélée à la MP, ce qui améliore l'efficacité synaptique et stimule la sensibilité élevée liée aux synapses glutamatergiques à l'excitotoxicité synaptique. Cette exubérance de la signalisation glutamatergique peut être une base d'excitotoxicité dans le cerveau spécifiquement SN. La stimulation répétée des récepteurs NMDA augmente les niveaux de calcium intracellulaire, [122]. Récemment, le rôle de WIN-55,212-2 est exploré par les chercheurs dans la disparition neuronale dopaminergique stimulée par l'inhibiteur de protéasomal synthase (PSI) et son rôle régulateur dans l'accumulation de parkine et d' α -synucléine dans le cytoplasme. Il a été observé que les cellules PC12 étaient protégées par WIN-55,212-2 contre la cytotoxicité induite par le PSI via la stimulation de la caspase-3. Au contraire, il a été démontré que WIN-55,212-2 réduisait l'agrégation cytoplasmique de l' α -synucléine et de la parkine [122]. Contrairement aux rapports antérieurs, l'agoniste du récepteur CB1 a été établi pour entraver l'activité de NF-kB. PSI en combinaison avec WIN-55,212-2 s'est avéré améliorer la translocation nucléaire de NF-kB dans les cellules PC12. Par la suite, il a été observé que WIN-55,212-2 a besoin de la présence de protéines, la protéine de liaison aux nucléotides triade histidine 1 (HINT1) pour contrer les effets nocifs sur la production de récepteur NMDA médié par NO et la libération de zinc. Les preuves ci-dessus indiquent que HINT1 est une protéine particulière nécessaire pour protéger les lésions cérébrales induites par le récepteur NMDA médiées par les CB [

[122](#) , [177](#)]. Outre l'agoniste et les antagonistes CB classiques, l'inhibiteur réversible de la FAAH, AM5206, une nouvelle classe a été explorée et s'est avérée être une classe neuroprotectrice contre les protéines pré et post-synaptiques, contre les dommages excitotoxiques induits par l'acide kaïnique sur des rats et des tranches d'hippocampe en culture in vivo et in études in vitro. Cette étude a encouragé l'idée selon laquelle la protection est fournie contre l'excitotoxicité aiguë via les eCB. Dans un rapport associé, il a été démontré que le traitement WIN-55,212-2 entrave l'excitotoxicité dans les cultures d'hippocampe et l'élévation du récepteur de l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique (AMPA) induite par le TNF- α [[122](#) , [178](#) , [179](#) , [180](#)]. La prééminence du récepteur CB1 a été démontrée dans des circonstances d'excitotoxicité (par exemple, striatum de rat lésé par le quinolinate et l'excitotoxine). L'amélioration de la libération de glutamate est un effet éminent des agonistes CB qui les proclameraient comme des substances antiexcitotoxiques capables de les utiliser dans les thérapies PD. Un tel effet a été vérifié à la fois in vitro et in vitro en utilisant des cultures neuronales de la moelle épinière ou d'autres zones du cerveau, et des modèles de rongeurs pour induire une ischémie respectivement. L'expression du récepteur CB1 a lieu sur deux synapses opposées de populations neuronales (excitatrice / glutamatergique et inhibitrice / GABAergique), par conséquent l'activation de l'un ou des deux pourrait provoquer des effets dissemblables. Malgré divers fragments de preuves documentés dans la littérature, le mécanisme absolu impliqué dans les récepteurs CB1 qui régule la neuroprotection, n'est pas encore connu. Récemment, il a été établi que seule la population restreinte de récepteurs CB1 trouvée sur les terminaisons glutamatergiques est cruciale pour protéger les neurones contre l'excitotoxicité [[122](#) , [181](#)].

5.5. Implications thérapeutiques des cannabinoïdes dans les troubles du sommeil associés à la MP

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients atteints de MP et ont un effet défavorable sur la qualité de vie avec une prévalence rapportée allant de 25% à 98% [[182](#)]. Il existe de multiples facteurs qui potentialisent les troubles du sommeil de la MP, notamment les médicaments utilisés pour traiter la fonction motrice et la neurodégénérescence [[183](#)]. Différentes anomalies du sommeil ont été décrites chez les patients atteints de MP, notamment l'insomnie, les troubles du comportement du sommeil paradoxal, la fragmentation du sommeil, le syndrome des jambes sans repos, la somnolence diurne excessive et l'apnée obstructive du sommeil [[184](#) , [185](#)]. Les CBD ainsi que deux phytocannabinoïdes cruciaux, le Δ^9 -THC et le CBD, sont largement utilisés comme agents pharmacologiques pour les troubles du sommeil chez les patients atteints de MP, car ils sont considérés comme interagissant avec le SEC et d'autres voies neurochimiques pour influencer le cycle veille / sommeil circadien, l'humeur et la fonction autonome. et l'anxiété [[186](#)]. Il a été démontré que le CBD, le composant non psychotique crucial du cannabis, améliore le trouble du comportement du sommeil paradoxal chez les patients atteints de MP [[138](#)]. Il a également été démontré que la marijuana améliore les symptômes non moteurs de la MP, y compris le sommeil [[137](#)]. Les nabiximols ont été connus pour améliorer les paramètres subjectifs du sommeil dans les essais cliniques portant sur 2000 patients souffrant de différentes douleurs [[187](#)]. Quatre patients atteints de MP dans une petite étude non contrôlée avec trouble du comportement du sommeil paradoxal, ont reçu du CBD (75 ou 300 mg purifié à 99,9%) par voie orale / jour (dissous dans de l'huile de maïs sous forme de capsules de gélatine) et ont observé des cauchemars diminués ou complètement éliminés, de l'agitation, et coups de pied [[114](#)]. Ainsi, le cannabis pourrait être utilisé pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de MP en atténuant les troubles du sommeil et la douleur.

Différents modèles de DP démontrant l'impact pharmacologique des cannabinoïdes sont résumés dans [Tableau 2](#).

Tableau 2

Une forme résumée de différents modèles de DP démontrant l'impact pharmacologique de nombreux cannabinoïdes.

Composé	Modèle impliqué	Profil d'activité	Références
OCE	Une étude croisée en double aveugle chez des patients dyskinétiques	Chez les patients atteints de MP, l'OCE s'est avérée inefficace pour traiter la dyskinésie induite par la lévodopa	[188]
WIN-55212-2	Modèle PD de la L-DOPA - fluctuation motrice induite	WIN-55212-2 a réduit considérablement les AIM en L-DOPA en améliorant la phosphorylation de DARPP-32 et ERK1 / 2 dans les neurones striataux	[189]
OEA	Modèle de souris 6-OHDA PD	L'OEA réduit les symptômes et les marqueurs moléculaires de la dyskinésie, y compris la surexpression striatale de FosB.	[190]
HU-210 et WIN-55,212-2	Injection de LPS chez le rat intra-nigral	HU-210 et WIN-55212-2 ont élevé la survie des neurones nigraux, inhibé la génération ROS, la NADPH oxydase ainsi que les médiateurs pro-inflammatoires	[191]
THC	Lactacystine, MPP ⁺ , neurotoxicité induite par le paraquat dans les cellules SH-SY5Y	L'effet neuroprotecteur est présenté par le THC par l'activation du récepteur PPAR- γ contre toutes les toxines	[192]
WIN-55212-2	Inhibiteurs du protéasome Cytotoxicité induite par le PSI dans les cellules PC12	Les cellules PC12 sont protégées par WIN-55,212-2 et empêchent l'agrégation cytoplasmique de l' α -synucléine et de la parkine	[193]
HU210 et AM251	Dyskinésie induite par la L-DOPA dans le modèle de rat	Les sous-types d'AIM sont considérablement réduits par HU210 alors qu'aucun effet n'est montré sur les AIM par AM251	[194]
WIN-55212-2	Chez les rats ayant reçu une injection de 6-OHDA, les AIM induits par la L-DOPA	WIN-55,212-2 atténués AIM induits par la L-DOPA	[149]
CBD, THC, THCA,	Cytotoxicité chez la souris sur des cultures mésencéphaliques induites par MPP ⁺	Tous ont présenté des effets antioxydants. Neurones dopaminergiques protégés par le THCA et le THC	[136]

[Ouvrir dans une fenêtre séparée](#)

Légende: 6-OHDA-6-Hydroxydopamine; AIMs - mouvements involontaires anormaux; AM251—1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-iodophényl)-4-méthyl-N-(1-pipéridyl)pyrazole-3-carboxamide; HU-210-1,1-diméthylheptyl-11-hydroxy-tétrahydrocannabinol; CBD - cannabidol; DARPP-32 - phosphoprotéine régulée par la dopamine et l'AMPc; ERK - kinase régulée par le signal extracellulaire; FosB-protéine régulatrice de commutation G0 / G1 (G0S3); L-DOPA - Lévodopa; LPS - Lipopolysaccharides; MPP⁺-1-méthyl-4-phénylpyridinium; NADPH - phosphate de nicotinamide adénine dinucléotide; OCE - Extrait de cannabinoïde oral; OEA-oléo-éthanolamine; PC12 - Lignée cellulaire dérivée d'un phéochromocytome de la médula surrénale de rat; PD - maladie de Parkinson; PPAR- γ - récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes; PSI - inhibiteur du protéasome; ROS - Espèces réactives de l'oxygène; SH-SY5Y - Lignée cellulaire d'origine humaine;

THC - tétrahydrocannabinol; THCA: acide tétra hydro-cannabinolique; WIN-55,212-2— (11R) -2-méthyl-11 - [(morpholin-4-yl) méthyl] -3- (naphtalène-1-carbonyl) -9-oxa-1-azatricyclo [6.3.1.04,12] dodéca-2,4 (12), 5,7-tétrène.

6. Δ 9-THCV comme cannabinoïde prometteur dans le traitement de la MP

L'agoniste du récepteur cannabinoïde 2 (récepteur CB2) et les propriétés antioxydantes du phytocannabinoïde, le Δ 9-tétrahydrocannabivarine (Δ 9-THCV) ont fourni une neuroprotection dans les modèles expérimentaux de la PD alors qu'à de faibles doses (≤ 5 mg / kg), son antagoniste du récepteur CB1 a produit des effets antihypokinétiques. Au GPR55, il semble également avoir une partie de l'activité agoniste [195]. En utilisant divers modèles expérimentaux de PD, il a été montré que l'atténuation de l'inhibition motrice se produit chez les rongeurs lésés par 6-OHDA par le Δ 9-THCV via un blocage des récepteurs CB1 à faible dose, probablement par des altérations de la transmission glutamatergique, tout comme l'antagoniste classique des récepteurs CB1, le rimonabant. Chez les souris lésées par LPS et 6-OHDA, il a également préservé les neurones nigraux contre certains stimuli dégénératifs grâce à ses propriétés agonistes et antioxydantes du CB-2R [122]. Les effets rapportés chez les souris lésées par 6-OHDA étaient équivalents à ceux observés dans le CBD, montrant des propriétés antioxydantes, contrairement à ceux trouvés chez les souris lésées par LPS, qui étaient similaires à ceux observés avec un agoniste sélectif des récepteurs CB2, HU-308 [196 , 197 , 198]. Dans l'étude, il a été exploré pour la première fois si une faible dose de Δ 9-THCV était également antidyskinétique, une propriété antiparkinsonienne pertinente [195]. Des études antérieures impliquaient la modulation de l'ECS, ciblant spécifiquement le récepteur CB1 dans le report de la LID [95 , 199]. Pour étudier le potentiel antidyskinétique du Δ 9-THCV, un modèle de souris mutantes Pitx3^{ak}, un modèle animal de parkinsonisme pertinent lié à un déficit dopaminergique, a été utilisé, étant donné que les polymorphismes de Pitx^{3ak} ont en fait été liés à la PD [200 , 201 , 202]. Dans le système nigrostriatal, Pitx^{3ak} les souris mutantes introduisent une déplétion bilatérale ciblée de dopamine associée à une action locomotrice spontanée affaiblie présentant une akinésie. La présence de signes dyskinétiques (hyperactivité horizontale et verticale) dans le modèle ci-dessus a été significativement évitée dans l'étude par la co-administration de Δ 9-THCV, étant donné l'effet bénéfique de la propriété antidyskinétique. Il est essentiel de noter que l'effet bénéfique du Δ 9-THCV avait été rapporté lorsqu'il était co-administré avec la lévodopa pendant toute la durée du traitement, renforçant ainsi le concept selon lequel le Δ 9-THCV retarde le développement de la LID [195].

7. Conclusions et approche future

Cet article a passé en revue les aspects cruciaux de l'ECS dans la gouvernance de l'expression de la dopamine, de la plasticité synaptique, de l'inflammation et du mouvement moteur qui permet aux CB d'être une ressource appropriée pour la recherche sur la physiopathologie des maladies neurodégénératives et sur leur capacité à la neuroprotection et à la pharmacothérapie de la MP. La MP devenant le deuxième trouble neurodégénératif lié à l'âge le plus persistant, il est de la plus haute importance de découvrir des options de traitement efficaces pour cette pathologie. L'observation selon laquelle une régulation substantielle du mécanisme de signalisation des cannabinoïdes existe dans la MP a été soutenue par un grand nombre d'enquêtes. Les conceptions ci-dessus ont été renforcées par de nombreuses découvertes précliniques et cliniques. Donc, la modification pharmacologique (avec des molécules qui reconnaissent des éléments spécifiques et distinctifs de la signalisation des cannabinoïdes) pourrait améliorer les anomalies du comportement moteur et fournir une neuroprotection. Bien que les mécanismes médiés par les cannabinoïdes puissent ne pas influencer explicitement le comportement cellulaire en tandem avec leur interférence minimale dans les fonctions cérébrales, l'optimisation du système cannabinoïde pourrait fournir le meilleur résultat dans la MP. Les études examinées ci-dessus révèlent que les cannabinoïdes peuvent affecter la progression de la LID et de la MP. Plusieurs voies ont tendance à participer, allant des changements manifestes de neurotransmetteurs vitaux tels que le glutamate et la dopamine à une activité anti-inflammatoire indirecte. Le CBD apparaît comme l'un des médicaments les plus attrayants dans les essais précliniques, parmi les cannabinoïdes sondés jusqu'à présent. Une contre-action sélective du récepteur

CB1 et peut-être des composés TRPV1 peut augmenter les incapacités motrices - bradykinésie et LID. Les processus antioxydants de certains composés cannabinoïdes, indépendamment de leur activité de récepteur cannabinoïde, ont également un potentiel en tant que traitement thérapeutique contre le développement de la MP. Un deuxième aspect qui mérite d'être approfondi est l'explication de l'activité et des applications cliniques du récepteur CB2 dans la MP, car les agonistes du récepteur CB2 ont atténué la réaction inflammatoire de la microglie dans la MP. C'est un composé «multi-cible», ayant un large éventail de conséquences biologiques dans divers troubles neuropsychiatriques. Néanmoins, la fonction particulière de ce composé dans la gestion de ces conditions doit également être établie par des essais cliniques larges et comparables. Il a été démontré que les agonistes et antagonistes des cannabinoïdes modifient l'ECS et altèrent le comportement moteur. Les antagonistes des récepteurs cannabinoïdes ont tendance à provoquer des résultats antiparkinsoniens, tandis que les agonistes des récepteurs cannabinoïdes possèdent une puissante suppression motrice qui peut être utile dans le traitement des complications motrices. Nous avons également évalué le rôle du système cannabinoïde et des constituants de la marijuana dans la neuroprotection et découvert certains effets bénéfiques de la marijuana. Dans le scénario, le composé pharmacologique optimal doit être suffisamment spécifique pour harmoniser la relation entre les eCB, l'AD et le glutamate dans le striatum, permettant la plasticité synaptique physiologique et la transmission sans modifier l'interaction du même système dans d'autres structures des noyaux gris centraux neuronaux. Les antagonistes des récepteurs cannabinoïdes ont tendance à provoquer des résultats antiparkinsoniens, tandis que les agonistes des récepteurs cannabinoïdes possèdent une puissante suppression motrice qui peut être utile dans le traitement des complications motrices. Nous avons également évalué le rôle du système cannabinoïde et des constituants de la marijuana dans la neuroprotection et découvert certains effets bénéfiques de la marijuana. Dans le scénario, le composé pharmacologique optimal doit être suffisamment spécifique pour harmoniser la relation entre les eCB, l'AD et le glutamate dans le striatum, permettant la plasticité synaptique physiologique et la transmission sans modifier l'interaction du même système dans d'autres structures des noyaux gris centraux neuronaux.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier l'Université de Chitkara pour avoir fourni les installations de base pour la rédaction de l'article actuel.

Les contributions de l'auteur

Tous les auteurs ont une contribution égale à cet article. Conceptualisation, TB, GK et SB; logiciel, GZ; enquête, GK, RJ, RB, SSuH et OF; ressources, TB et SB; curation de données, AK, VM, RB et OF; rédaction du projet original, GK et RJ; rédaction - révision et édition, TB, SSuH et SB; supervision, TB et SB; administration du projet, TB et SB Tous les auteurs ont lu et accepté la version publiée du manuscrit.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

Les conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

1. Di Marzo V. Le système endocannabinoïde: sa stratégie générale d'action, les outils de sa manipulation pharmacologique et son exploitation thérapeutique potentielle. *Pharmacol. Res.* 2009; 60 : 77–84. doi: 10.1016 / j.phrs.2009.02.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Di Marzo V., Melck D., Bisogno T., De Petrocellis L. Endocannabinoids: ligands des récepteurs cannabinoïdes endogènes à action neuromodulatrice. *Les tendances. Neurosci.* 1998; 21 : 521-528. doi: 10.1016 / S0166-2236 (98) 01283-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Lu HC, Mackie K. Une introduction au système cannabinoïde endogène. *Biol. Psychiatrie.* 2016; 79 : 516–525. doi: 10.1016 / j.biopsych.2015.07.028. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Hanus LO, Mechoulam R. Nouveaux ligands naturels et synthétiques du système endocannabinoïde. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17 : 1341–1359. doi: 10.2174 / 092986710790980096. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Maccarrone M. The Endocannabinoid System and its Manifold Central Actions. In: Lajtha A., Tettamanti G., Goracci G., editors. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neural Lipids.* Springer; Boston, MA, USA: 2009. pp. 385–405. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Grosu F., Ungureanu A., Bianchi E., Moscu B., Coldea L., Stupariu A.L., Pirici I., Roman-Filip C.C. Multifocal and multicentric low-grade oligoastrocytoma in a young patient. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2017;58:207–210. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Buhmann C., Mainka T., Ebersbach G., Gandor F. Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)* 2019;126:913–924. doi: 10.1007/s00702-019-02018-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Mainka T., Stork J., Hidding U., Buhmann C. Cannabis bei Parkinson—Hype oder Heilmittel? [Cannabis in Parkinson's Disease: Hype or help? *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2018;86:106–116. doi: 10.1055/s-0043-120668. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Abdel-Daim M.M., El-Tawil O.S., Bungau S.G., Atanasov A.G. Applications of Antioxidants in Metabolic Disorders and Degenerative Diseases: Mechanistic Approach. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2019;2019 doi: 10.1155/2019/4179676. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Di Marzo V., Hill M.P., Bisogno T., Crossman A.R., Brotchie J.M. Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J.* 2000;14:1432–1438. doi: 10.1096/fasebj.14.10.1432. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Gubellini P., Picconi B., Bari M., Battista N., Calabresi P., Centonze D., Bernardi G., Finazzi-Agrò A., Maccarrone M. Experimental parkinsonism alters endocannabinoid degradation: Implications for striatal glutamatergic transmission. *J. Neurosci.* 2002;22:6900–6907. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-16-06900.2002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Hernandez M.S., Café-Mendes C.C., Britto L.R. NADPH oxidase and the degeneration of dopaminergic neurons in parkinsonian mice. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2013;2013 doi: 10.1155/2013/157857. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Pisani A., Fezza F., Galati S., Battista N., Napolitano S., Finazzi-Agrò A., Bernardi G., Brusa L., Pierantozzi M., Stanzione P., et al. High endogenous cannabinoid levels in the cerebrospinal fluid of untreated Parkinson's disease patients. *Ann. Neurol.* 2005;57:777–779. doi: 10.1002/ana.20462. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Radhakrishnan D.M., Goyal V. Parkinson's disease: A review. *Neurol. India.* 2018;66:S26–S35. doi: 10.4103/0028-3886.226451. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Zeng X.S., Geng W.S., Jia J.J., Chen L., Zhang P.P. Cellular and Molecular Basis of Neurodegeneration in Parkinson Disease. *Front. Aging Neurosci.* 2018;10:109. doi: 10.3389/fnagi.2018.00109. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]